



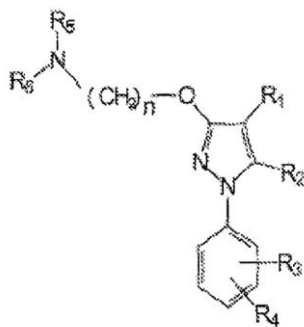
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111148** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/415** (2006.01)**A61K 31/416** (2006.01)**A61K 31/4196** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 10430	(72) Винахідник(и): Вела Ернандес Хосе Мігель (ES), Саманільо-Кастанедо Даніель (ES), Пуїг-Рьєра де Коніас Маргаріта (ES)
(22) Дата подання заявки: 04.02.2011	(73) Власник(и): ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., Av. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.04.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10382024.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/015266 A1, 07.02.2008 WO 2009/103487 A1, 27.08.2009 EP 1 787 679 A1, 23.05.2007 WO 2006/021462 A1, 02.03.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.02.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.04.2016, Бюл.№ 7	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/051643, 04.02.2011	

(54) СИГМА-ЛІГАНДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ І/АБО ЛІКУВАННІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування сигма-ліганду формули (I)



(I)

для профілактики і/або лікування гострого і хронічного болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання, зокрема поверхневого і/або глибокого болю на фоні хірургічного пошкодження

UA 111148 C2

тканини і периферійного невропатичного болю, невралгії, алодинії, каузалгії, гіпералгезії, гіперестезії, гіперпатії, неврити або невропатії на фоні хірургічного втручання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується застосування лігандів сигма-рецепторів для профілактики і/або лікування болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Лікування больових станів грає важливу роль в медицині. У цей час існує загальносвітова потреба в додатковій терапії болю. Необхідна вимога для певного лікування больових станів зареєстрована у великій кількості наукових робіт, які з'явилися недавно в галузі анальгезуючих засобів, що застосовуються.

Біль визначається Міжнародною асоціацією по вивченню болю (IASP) як "неприємний чутливий і емоційний досвід, пов'язаний з фактичним або потенційним пошкодженням тканини, або описаний виходячи з такого пошкодження" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Хоча це являє собою складний процес, що перебуває під впливом фізіологічних і психологічних чинників і завжди суб'єктивний, його причини або синдроми можуть бути класифіковані. Біль може бути класифікований, основуючись на часових, етіологічних або фізіологічних критеріях. Коли біль класифікують за часом, він може бути гострим або хронічним. Етіологічні класифікації болю являють собою злоякісні або доброякісні. Третя класифікація є фізіологічною, яка включає ноцицептивний біль (отримується в результаті визначення певними трансдуцерами в тканинах, приєднаних до А-дельта і С-волокнам), який може бути розділений на соматичні і вісцеральні типи болю, і невропатичний біль (отримується в результаті подразнення або пошкодження нервової системи), який може бути розділений на периферичний і центральний невропатичний біль. Біль являє собою нормальну фізіологічну реакцію соматосенсорної системи на пошкоджуюче стимулювання, що попереджує об'єкта про фактичне або потенційне пошкодження тканини. Він служить захисною функцією інформування об'єкта про пошкодження або захворювання і звичайно припиняється, коли загоєння завершено або стан виліковано. Однак біль може відбуватися в результаті патологічного стану, охарактеризованого одним або більше з наступного: біль за відсутності пошкоджуючого стимулу (спонтанний біль), збільшена тривалість відповіді на нетривалу стимуляцію (постійний біль або гіперпатія), знижений поріг больової чутливості (алодинія), підвищена сприйнятливості до надпорогової стимуляції (гіпералгезія), поширення болю і гіпералгезії на непостраждалі тканини (реперкусійний біль і вторинна гіпералгезія), і незвичайні відчуття (наприклад, дизестезія, парестезія).

Більше двадцяти мільйонів пацієнтів мають хірургічні втручання кожний рік. Післяопераційний біль (що взаємозамінно називається пост-інцизійний біль), або біль, який зустрічається після хірургічного втручання або травматичного пошкодження, є серйозною і часто важкою медичною проблемою. Біль звичайно локалізується в межах близькості операційного поля. Післяопераційний біль може мати два клінічно важливих аспекти, а саме, біль в стані спокою або біль, який зустрічається, коли пацієнт не рухається, і механічний біль, який посилюється при русі (кашель/чхання, підйом з ліжка, фізіотерапія і подібне). Головна проблема з контролюванням післяопераційного болю для радикальної хірургії полягає в тому, що лікарські засоби, які використовуються в цей час мають різноманітність виражених побічних ефектів, які затримують відновлення, продовжують госпіталізацію і піддають певну сприйнятливую групу пацієнтів ризику серйозних ускладнень.

Три основні класи фармацевтичних лікарських засобів, що використовуються для лікування післяопераційного болю, являють собою опіоїдні анальгетики, місцеві анестетики і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Два з цих класів лікарських засобів, опіоїдні анальгетики і НПЗП, звичайно вводять систематично, в той час як місцеві анестетики (наприклад, блокатори каналів) вводять несистематично протягом хірургічного втручання.

Системне введення лікарських засобів для зменшення болю після хірургічного втручання часто є неадекватним. Наприклад, системне введення опіоїдних засобів після хірургічного втручання може викликати нудоту, гальмування функції кишечника, затримку сечовипускання, пригнічення функції легенів, серцево-судинні ефекти і седативний ефект.

"Післяопераційний біль" (що взаємозамінно називається "післяоперативний", "пост-інцизійний" або "посттравматичний біль") стосується болю, що виникає або відбувається в результаті зовнішньої травми або пошкодження, такого як поріз, укус, розріз, розривання або рана в тканині об'єкта (включаючи пошкодження, які є результатом всіх хірургічних втручань або інвазивних або неінвазивних). "Післяопераційний біль", що використовується в даному описі, не включає біль, який відбувається без зовнішньої фізичної травми. У деяких варіантах здійснення післяопераційний біль являє собою внутрішній або зовнішній біль, і рана, поріз, травма, розрив або розріз можуть статися випадково (як з травматичною раною) або навмисно (як з хірургічним розрізом). Інфекції і/або фізичні або хімічні пошкодження, що торкаються області рани можуть

посилити і продовжити післяопераційний біль. "Біль", що використовується в даному описі
 включає ноцицепцію і відчуття болю, і біль може бути оцінений об'єктивно і суб'єктивно,
 використовуючи систему вимірювання болю по балах і інші способи, наприклад, з протоколами,
 добре відомими в даній галузі техніки. Післяопераційний біль, що використовується в даному
 5 описі, включає біль в стані спокою (також відомий як спонтанний, постійний або безперервний) і
 спровокований біль (біль, викликаний стимулюванням). Спровокований біль може бути
 класифікований як алодинія (тобто біль внаслідок стимулу, який звичайно не викликає болю) і
 гіпералгезія (тобто збільшена відповідь на стимул, який є звичайно хворобливим). Стимули за
 10 природою можуть бути тепловими або механічними (тактильними). Механічна і/або тепла
 алодинія і/або гіпералгезія можуть статися в первинній області рани (тобто первинна алодинія
 або гіпералгезія) або розширюватися на суміжні і навколишні області, які стають чутливими
 (тобто вторинна алодинія або гіпералгезія). Отже, біль характеризують за допомогою теплової
 гіперчутливості, механічної гіперчутливості і/або болі в стані спокою (наприклад, біль за
 15 відсутності зовнішніх стимулів). Гіперпатія, характеризується неправильно хворобливою
 реакцією на стимул, особливо повторний стимул, так само як збільшеним порогом. Гіперпатія
 може зустрічатися з алодинією, гіперестезією, гіпералгезією або дизестезією, і може бути
 присутньою порушена ідентифікація і локалізація стимулу, сповільнення, випромінювання
 чутливості і після чутливості і біль, що є часто прострілюючим по своєму характеру. Біль може
 20 бути первинним (наприклад, що походить безпосередньо від події, що викликає біль) або
 вторинним болем (наприклад, болем, пов'язаним, але що не безпосередньо відбувається в
 результаті події, що викликає біль). Додатково біль може бути гострим або хронічним. Гострий
 біль відбувається в результаті зовнішньої травми (поріз, укус, розріз, розрив або рана),
 включаючи виникаючий від всіх хірургічних втручань, і може бути помірним і продовжуватися
 25 секунди, хвилини або години, або він може бути сильним і продовжуватися протягом тижнів або
 місяців. У більшості випадків гострий біль не триває більше трьох місяців і зникає, коли основна
 причина болю (наприклад, рана) була вилікувана або зажила. Нестерпний гострий біль, однак,
 може привести до хронічного болю. Хронічний біль (також відомий як постійний біль) звичайно
 триває більше трьох місяців поза періодом загоєння пошкодженої тканини. Хронічний біль
 30 звичайно відбувається від первинної травми/пошкодження, але зберігається, незважаючи на те,
 що пошкодження зажило, і не відбувається ніякого нового пошкодження тканини. Сигнали болю
 залишаються активними в нервовій системі протягом тижнів, місяців або років. Фізичні ефекти
 включають напружені м'язи, обмежену рухливість, порушення сну і зміни апетиту. Емоційні
 ефекти включають депресію, гнів, неспокій і страх перед повторним пошкодженням. Такі
 емоційні ефекти можуть перешкоджати здатності людини повернутися до нормальної роботи
 35 або діяльності у вільний від роботи час. Післяопераційний біль може також бути розділений на
 "поверхневий" і "глибокий", і глибокий біль на "глибокий соматичний" і "вісцеральний".
 Поверхневий біль відбувається від пошкодженої шкіри або поверхневих тканин і є гострим,
 добре вираженим і очевидно локалізованим. Глибокий соматичний біль відбувається від
 пошкоджених зв'язок, сухожиль, кісток, кровоносних судин, фасцій і м'язів і є тупим, ниючим,
 40 погано локалізованим. Вісцеральний біль відбувається в пошкоджених внутрішніх органах і є
 звичайно більш ниючим або спазматичним, ніж соматичний біль. Вісцеральний біль може бути
 добре локалізованим, але часто надзвичайно важко визначити локалізацію і деякі вісцеральні
 області проводять "реперкусійний" біль при пошкодженні, де чутливість локалізується в області,
 повністю не пов'язаній з ділянкою пошкодження. Післяопераційний біль може також бути за
 45 природою невропатичним (тобто невропатичний біль), оскільки стає пошкодженою нервова
 система. Периферійний невропатичний біль зустрічається, коли пошкодження торкається
 периферійної нервової системи (наприклад, периферійні нерви, нервові корінці і/або ганглії), і
 таким чином має місце периферійна невропатія. Пошкодження нерва при хірургічному втручанні
 може також привести до запалення нерва (неврит) і невралгії (біль в локалізації нервів).
 50 Центральний невропатичний біль може відбуватися, коли пошкодження торкається центральної
 нервової системи (наприклад, мозок, мозочок, спинний мозок). Біль може відбуватися з
 утворення невроми (також відомої як "псевдоневрома") (наприклад, ампутаційна неврома після
 пошкодження нерва в результаті хірургічного втручання), яка звичайно виникає на кінці
 пошкоджених нервових волокон як форма неефективної, нерегульованої регенерації нерва
 55 звичайно біля шраму, або поверхнево (шкіра, підшкірний жир) або глибоко (наприклад, після
 холецистектомії). Біль від деаферентації може також виникати, якщо пошкоджені або
 аксотомізовані нервові волокна дегенерують таким чином повністю або частково
 перериваючи імпульси аферентного нерва. Каузалгія, синдром тривалого гострого болю,
 алодинія і гіперпатія після травматичного пошкодження нерва часто об'єднуються з
 60 вазомоторною і судомоторною дисфункцією і можуть також відбуватися більш пізні трофічні

зміни. Фактично, біль може виникати з будь-якої тканини або частини тіла, де відбувається зовнішня травма або пошкодження, таке як поріз, укус, розріз, розрив або рана в тканині об'єкта (включаючи пошкодження, які є результатом всіх хірургічних втручань або інвазивних або неінвазивних). Нарешті, біль може розрізняватися кількісно (наприклад, легкий, помірний, сильний) і якісно (наприклад, ниючий, печіння, поколювання, електричний, стріляючий), він може включати незвичайні відчуття (наприклад, дизестезія, парестезія), і він може бути безперервним, переривистим або що коливається по інтенсивності.

Про різні тваринні моделі і дослідження післяопераційного інцизійного болю повідомляють в даній галузі техніки (T.J. Brennan et al. Pain 1996, 64, 493-501; P.K. Zahn et al. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2002, Vol. 27, No 5 (September-October), 514-516).

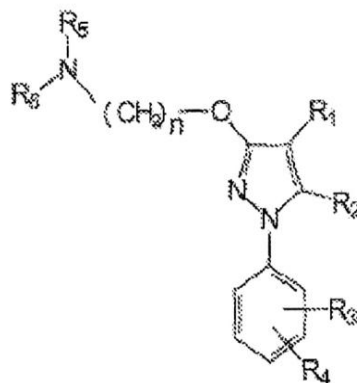
Нарешті, важливо підкреслити, що існує потреба в забезпеченні нової форми профілактики і/або лікування післяопераційного гострого і хронічного болю, алодинії, гіпералгезії і незвичайних відчуттів на фоні нервів (периферійна невропатія) і пошкодження тканини (поверхнєве і глибоке соматичне і вісцеральне), що розвивається протягом і/або після хірургічного втручання.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Автори даного винаходу несподівано виявили і продемонстрували, що введення лігандів сигма-рецепторів дуже ефективно для профілактики або лікування болю, пов'язаного з хірургічним втручанням. Ця перевага винаходу більш очевидна, коли сигма-ліганд є зокрема антагоністом сигма-рецептора, переважно в формі (нейтрального) антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.

Отже, один аспект даного винаходу стосується сигма-ліганду для застосування при профілактиці і/або лікуванні болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання.

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



(I)

де

R_1 вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном;

R_2 вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном;

R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном, або разом вони утворюють необов'язково заміщену конденсовану кільцеву систему;

R_5 і R_6 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{t-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном, або утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, заміщену або незаміщену ароматичну або неароматичну гетероциклічну групу;

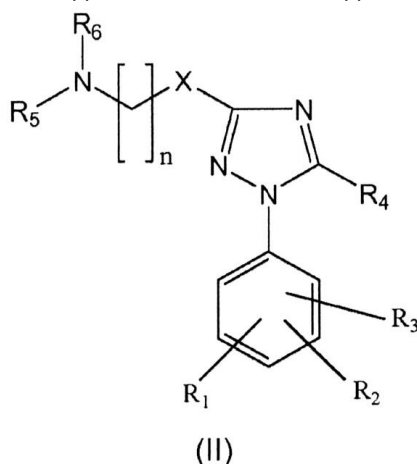
n вибраний з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8;

t являє собою 1, 2 або 3;

R_8 і R_9 кожний незалежно вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного алкенілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного ароматичного або неароматичного гетероциклілу, заміщеного або незаміщеного алкокси, заміщеного або незаміщеного арилокси і галогену;

або його фармацевтично прийнятна сіль, ізомер, проліки або сольват.

У іншому переважному варіанті здійснення сигма-ліганд має загальну формулу (II):



де

R_1 , R_2 і R_3 незалежно вибрані з водню, галогену, гідроксилу, алкоксилу, заміщеного або незаміщеного алкілу, ціано, NR^aR^b , NHCONR^c , NHSO_2R^d , COOH , COOR^e , в якій R^a являє собою водень або алкіл і R^b , R^c , R^d і R^e являють собою незалежно алкіл;

R_4 вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу і заміщеного або незаміщеного ароматичного або неароматичного гетероциклілу;

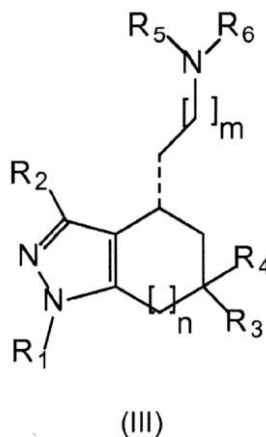
R_5 і R_6 являють собою незалежно заміщений або незаміщений алкіл або утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, заміщену або незаміщену ароматичну або неароматичну гетероциклічну групу;

X вибраний з $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ і O ; і

n являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8,

або його фармацевтично прийнятна сіль, ізомер, проліки або сольват.

У ще іншому переважному варіанті здійснення сигма-ліганд має загальну формулу (III):



в якій

R_1 вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом і заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом;

5 R_2 вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкокси, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом і заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом;

10 R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом і заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом або разом R_3 і R_4 утворюють 3-6 членне заміщене або незаміщене кільце;

15 R_5 і R_6 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом і заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом або R_5 і R_6 разом утворюють заміщений або незаміщений ароматичний або неароматичний гетероцикліл, що має

20 від 3 до 7 атомів в кільці;

n вибраний з 0, 1 і 2;

m вибраний з 0, 1, 2, 3 і 4;

пунктирна лінія ----- являє собою або одинарний, або подвійний зв'язок;

25 за умови, що коли R_1 являє собою феніл, R_2 являє собою H, пунктирна лінія ----- являє собою подвійний зв'язок, m являє собою 1, і R_5 і R_6 утворюють 2,5-діоксипіролідін або 5-етокси-2-оксо-піролідін; тоді R_3 і R_4 не являють собою обидва в один і той же час H або метил;

або його фармацевтично прийнятна сіль, ізомер, проліки або сольват.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сигма-ліганду, як визначено вище, для отримання лікарського засобу для профілактики і/або лікування болю, розвиненого

30 внаслідок хірургічного втручання.

Інший аспект винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта, який страждає на біль, розвинений внаслідок хірургічного втручання, або ймовірно, страждає на біль внаслідок хірургічного лікування, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сигма-ліганду, як визначено вище.

35 Ці аспекти і їх переважні варіанти здійснення додатково також визначені в формулі винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

40 Фігура 1: Метод лікування механічної алодинії. Результати, отримані для відомого сигма-ліганду (BD-1063), що вводиться внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до механічної алодинії, оцінювали на іпсилатеральній (що обробляється) задній лапі щурів [0 год.: хірургічне втручання; 3,5 год.: введення в/о сполуки; 4 год.: оцінка механічної алодинії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n = 10$].

45 Фігура 2: Метод лікування механічної алодинії. Результати, отримані для сполуки 63, що вводиться внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до механічної алодинії, оцінювали на іпсилатеральній (що обробляється) задній лапі щурів [0 год.: хірургічне втручання; 3,5 год.: введення в/о сполуки; 4 год.: оцінка механічної алодинії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n = 10$].

50 Фігура 3: Лікування в зіставленні з профілактичним підходом при механічної алодинії. Порівняльні результати механічної алодинії, отримані з диклофенаком натрію, що звичайно використовується для післяопераційного лікування болю, що вводиться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів [-10 хвилин: введення в/о сполуки (профілактичне); 0 год.: хірургічне втручання; 3 год.: введення в/о сполуки (лікування); 4 год.: оцінка механічної алодинії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n = 10$].

55 Фігура 4: Лікування в зіставленні з профілактичним підходом при механічної алодинії. Порівняльні результати механічної алодинії для BD-1063 і сполуки 63, що вводяться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів [-10 хвилин: введення в/о сполуки (профілактичне); 0 год.: хірургічне втручання; 3,5 год.: введення в/о сполуки (лікування); 4 год.: оцінка механічної алодинії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n = 10$].

60

Фігура 5: Лікування в зіставленні з профілактичним підходом при тепловій гіпералгезії. Порівняльні результати теплової гіпералгезії, отримані з диклофенаком натрію, що звичайно використовується для післяопераційного лікування болю, що вводиться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів [-10 хвилин: введення в/о сполуки (профілактичне); 0 год.: хірургічне втручання; 3 год.: введення в/о сполуки (лікування); 4 год.: оцінка теплової гіпералгезії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n=10$].

Фігура 6: Лікування в зіставленні з профілактичним підходом при тепловій гіпералгезії. Порівняльні результати теплової гіпералгезії для сполуки 63, що вводиться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів [-10 хвилин: введення в/о сполуки (профілактичне); 0 год.: хірургічне втручання; 3,5 год.: введення в/о сполуки (лікування); 4 год.: оцінка теплової гіпералгезії; *: значущі відмінності ($p < 0,05$); ns: незначущі відмінності ($p > 0,05$); $n=10$].

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У контексті даного винаходу наступні терміни мають значення, викладене нижче.

"Алкіл" стосується прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга радикалів, що складається з 1-12 атомів вуглецю, що не містить ніякої ненасиченості, і яка приєднана до іншої частини молекули за допомогою одинарного зв'язку, наприклад, метил, етил, н-пропіл, с-пропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил і подібні. Алкільні радикали можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, такими як арил, галогено, гідрокси, алкокси, карбокси, ціано, карбоніл, ацил, алкоксикарбоніл, аміно, нітро, меркапто, алкілтіо і подібні. Переважні алкільні радикали мають від 1 до 6 атомів вуглецю. При заміщенні арилом являє собою радикал "арилалкіл", такий як бензил або фенетил. При заміщенні гетероциклом являє собою радикал "гетероциклалкіл".

"Алкеніл" стосується прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга радикалів, що складається з 2-12 атомів вуглецю, що містить щонайменше одну ненасиченість, і яка приєднана до іншої частини молекули за допомогою одинарного зв'язку. Алкенільні радикали можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, такими як арил, галогено, гідрокси, алкокси, карбокси, ціано, карбоніл, ацил, алкоксикарбоніл, аміно, нітро, меркапто, алкілтіо і подібні. Переважні алкенільні радикали мають від 2 до 6 атомів вуглецю.

"Циклоалкіл" стосується стабільного 3-10-членного моноциклічного або біциклічного радикалу, який є насиченим або частковий насиченим і який складається виключно з атомів вуглецю і водню, такого як циклогексил або адамантил. Якщо не указано інакше визначено в специфікації, термін "циклоалкіл" призначений включити циклоалкільні радикалів, які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, такими як алкіл, галогено, гідрокси, аміно, ціано, нітро, алкокси, карбокси, алкоксикарбоніл і подібні.

"Арил" стосується радикалів з одним кінцем і поліароматичними кільцями, включаючи поліароматичні кільця, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи містять від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю в кільці, такі як фенільний, нафтильний, інденільний, фенантрильний або антрацильний радикал. Арильний радикал може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, такими як гідрокси, меркапто, галогено, алкіл, феніл, алкокси, галогеналкіл, нітро, ціано, діалкіламіно, аміноалкіл, ацил, алкоксикарбоніл і подібні.

"Гетероцикліл" стосується стабільних радикалів з 3-15 членими кільцями, які складаються з атомів вуглецю і від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню і сірки, переважно 4-8-членне кільце з одним або більше гетероатомами, більш переважно 5- або 6-членне кільце з одним або більше гетероатомами. Воно може бути ароматичним або неароматичним. У контексті даного винаходу гетероцикл може бути моноциклічною, біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка може включати конденсовані кільцеві системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклічному радикалі можуть бути необов'язково окиснені; атом азоту може бути необов'язково кватернізований; і гетероциклічний радикал може бути частково або повністю насиченим або ароматичним. Приклади таких гетероциклів включають, але не обмежуються ними, азеїні, бензімідазол, бензотіазол, фуран, ізотіазол, імідазол, індол, піперидин, піперазин, пурин, хінолін, тіадіазол, тетрагідрофуран, кумарин, морфолін; пірол, піразол, оксазол, ізоксазол, триазол, імідазол і подібні.

"Алкокси" стосується радикала формули $-OR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, пропокси і подібні.

"Аміно" стосується радикала формули $-NH_2$, $-NHR_a$ або $-NR_aR_b$, необов'язково кватернізованого, наприклад, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, пропіламіно і подібні.

"Галоген", "гало" або "гал" стосується броду, хлору, йоду або фтору.

5 Посилання в даному описі на заміщені групи в сполуках даного винаходу стосуються певної частини, яка може бути заміщена в одному або більше доступних положеннях однією або більше прийнятними групами, такими як, наприклад, галоген, такий як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідроксил; нітро; азидо; алканол, такий як C_{1-6} алканолільна група, така як ацил і подібні; карбоксамідо; алкільні групи, що включають такі групи, які мають 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 мають один або більше ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкоксигрупи, що мають один або більше зв'язків з киснем і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; арилокси, такий як фенокси; алкілтіогрупи, що включають такі частини, що мають один або більше тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфінільні групи, що включають такі частини, що мають один або більше сульфінільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфонільні групи, що включають такі частини, що мають один або більше 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 мають один або більше атомів N і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; карбоциклічний арил, що має 6 або більше атомів вуглецю, зокрема, феніл або нафтил і аралкіл, таку як бензил. Якщо не указано інакше, необов'язково заміщена група може мати замісник в кожному доступному для заміщення положенні групи і кожне заміщення незалежне від іншого.

15 Під терміном "сіль" потрібно розуміти будь-яку форму активної сполуки, що використовується відповідно до даного винаходу, в якому вказана сполука знаходиться в іонній формі або є зарядженою і з'єднаною з протоіоном (катіоном або аніоном) або знаходиться в розчині. Це визначення також включає солі четвертинного амонію і комплекси активної молекули з іншими молекулами і іонами, зокрема, комплекси, утворені через іонні взаємодії. Визначення включає зокрема фізіологічно прийнятні солі; цей термін потрібно розуміти як еквівалент "фармакологічно прийнятним солям".

25 Термін "фармацевтично прийнятні солі" в контексті даного винаходу означає будь-яку сіль, яка є допустимою фізіологічно (звичайно маючи на увазі, що вона є не токсичною, зокрема, виходячи з протиіону) при використанні відповідним чином для лікування, що застосовується або використовується зокрема для людей і/або ссавців. Ці фізіологічно прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами або основами і як розуміють в контексті даного винаходу, є солями, утвореними щонайменше однією сполукою, що використовується відповідно до винаходу - звичайно кислота (депротонована) - таким як аніон, і щонайменше одним фізіологічно допустимим катіоном, переважно неорганічним, зокрема, при використанні для людей і/або ссавців. Солі з лужними і лужноземельними металами є найбільш переважними, також як утворені з катіонами амонію (NH_4^+). Переважні солі являють собою солі, утворені з (моно) або (ди)натрієм, (моно) або (ди)калієм, магнієм або кальцієм. Ці фізіологічно прийнятні солі можуть також бути утворені з аніонами або кислотами і як розуміють в контексті даного винаходу є солями, утвореними щонайменше однією сполукою, що використовується відповідно до винаходу, - звичайно протонованою, наприклад, при азоті - таким як катіон і щонайменше одним фізіологічно допустимим аніоном зокрема при використанні для людей і/або ссавців. Це визначення, зокрема, включає в контексті даного винаходу сіль, утворену фізіологічно допустимою кислотою, тобто солі певної активної сполуки з фізіологічно допустимими органічними або неорганічними кислотами - зокрема, при використанні для людей і/або ссавців. Приклади цього типу солей являють собою солі, утворені з: хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, метансульфоновою кислотою, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, мигдалевою кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою або лимонною кислотою.

55 Під терміном "сольват" відповідно до даного винаходу потрібно розуміти позначення будь-якої форми активної сполуки відповідно до винаходу, в якій вказана сполука зв'язана за допомогою нековалентного зв'язку з іншою молекулою (звичайно полярним розчинником), включаючи особливо гідрати і алкогольати, як наприклад, метанолат. Переважний сольват являє собою гідрат.

Будь-яка сполука, яка є проліками сигма-ліганду, зокрема, проліки сполуки формул (I), (II) або (III), знаходиться також в об'ємі винаходу. Термін "проліки" використовується в його найширшому значенні і охоплює такі похідні, які перетворюються *in vivo* в сполуки винаходу. Приклади проліків включають, але не обмежуються ними, похідні і метаболіти сполук формули I, які включають біогідролізовані частини, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і аналоги біогідролізованих фосфатів. Переважно, проліки сполук з карбоксильними функціональними групами являють собою нижчі алкільні ефіри карбонової кислоти. Карбоксиловані ефіри зручно утворюються за допомогою етерифікації будь-якої з частин карбонової кислоти, присутньої в молекулі. Проліки можуть, як правило, отримати, використовуючи добре відомі методи, такі як описані в Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) і "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Будь-яка сполука, згадана в даному описі, призначена представити таку визначену сполуку, також як визначені варіації або форми. Зокрема, сполуки, згадані в даному описі, можуть мати асиметричні центри і, отже, існувати в різних енантіомерних або діастереомерних формах. Таким чином, будь-яка дана сполука, згадана в даному описі, призначена представити будь-якого з рацематів, одну або більше енантіомерних форм, одну або більше діастереомерних форм і їх суміші. Аналогічно, стереоізомерія або геометрична ізомерія навколо подвійного зв'язку також можлива, тому в деяких випадках молекула може існувати як (E)-ізомер або (Z)-ізомер (транс і цис-ізмери). Якщо молекула містить декілька подвійних зв'язків, кожний подвійний зв'язок буде мати свою власну стереоізомерію, яка може бути однаковою або відмінною від стереоізомерії інших подвійних зв'язків в молекулі. Крім того, сполуки, згадані в даному описі, можуть існувати у вигляді атропоізомерів. Всі стереоізмери, включаючи енантіомери, діастереомери, геометричні ізмери і атропоізмери сполук, згадані в даному описі, і їх суміші, розглядають в об'ємі даного винаходу.

Крім того, будь-яка сполука, згадана в даному описі, може існувати у вигляді таутомерів. Визначено, термін таутомер стосується одного з двох або більше структурних ізомерів сполуки, які знаходяться в рівновазі і легко перетворюються з однієї ізомерної форми в іншу. Загальні таутомерні пари являють собою амін-імін, амід-імідокислота, кето-енол, лактам-лактим і подібні.

Якщо не указано інакше, сполуки винаходу також призначені включити ізотопно-мічені форми, тобто сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або більше ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають існуючі структури за винятком заміни щонайменше одного атома водню дейтерієм або тритієм, або заміни щонайменше одного вуглецю ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим вуглецем, або заміни щонайменше одного азоту ^{15}N -збагаченим азотом, знаходяться в об'ємі даного винаходу.

Сигма-ліганди, зокрема, сполуки формул (I), (II) або (III) або їх солі або сольвати знаходяться переважно в фармацевтично прийнятній або по суті чистій формі. Під фармацевтично прийнятною формою розуміють, крім іншого, ту, що має фармацевтично прийнятний рівень чистоти, що виключає звичайні фармацевтичні добавки, такі як розріджувачі і носії і не включає ніякого матеріалу, який є токсичним при нормальних рівнях дозування. Рівні чистоти для речовини лікарського засобу являють собою переважно вищі ніж 50 %, більш переважно вищі ніж 70 %, найбільш переважно вищі ніж 90 %. У переважному варіанті здійснення він являє собою вище ніж 95 % сполуки формули (I) або його солей, сольватів або проліків.

Використовувані в даному описі терміни "лікувати", "лікуючий" і "лікування" включають знищення, видалення, повернення до колишнього стану, пом'якшення, модифікацію або контроль болю, викликаного хірургічним втручанням, після виникнення болю.

Використовувані в даному описі терміни "запобігання", "запобігаючий", "профілактичний", "запобігати" і "профілактика" стосуються ємності терапевтичного засобу для уникнення, мінімізування або ускладнення початку або розвитку захворювання або стану перед його виникненням, у цьому випадку болю, викликаного хірургічним втручанням.

Отже, під "лікуючим" або "лікуванням" і "запобігаючим" або "запобіганням", загалом, розуміють щонайменше пригнічення або зменшення інтенсивності симптомів, пов'язаних зі станом, що вражає об'єкт, де пригнічення або зменшення інтенсивності використовують в широкому значенні відносно щонайменше відновлення нормального положення величини параметра, наприклад, симптому, пов'язаного зі станом, який лікують, такого як біль. Також спосіб даного винаходу також включає ситуації, де стан є повністю інгібованим, наприклад, відвертеним або зупиненим, наприклад, закінченим, так що об'єкт більше не відчуває стан. Також даний спосіб включає як запобігання, так і контролювання гострого і хронічного болю,

викликаного хірургічним втручанням, включаючи поверхневий і/або глибокий біль на фоні хірургічного пошкодження тканини і периферійний невропатичний біль, невралгію, алодинію, каузалгію, гіпералгію, гіперестезію, гіперпатію, дизестезію, парестезію, неврит або невропатію на фоні хірургічного пошкодження нерва.

5 Використовувані в даному описі терміни "сигма-ліганд" або "ліганд сигма-рецептора" стосуються будь-якого зв'язування сполуки з сигма-рецептором. Як указано попередньо, сигма-ліганд являє собою переважно антагоніст сигма-рецептора в формі (нейтрального) антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.

10 "Агоніст" визначається як сполука, яка зв'язується з рецептором і має властивий їй ефект, і таким чином збільшує основну активність рецептора при взаємодії з рецептором. "Антагоніст" визначається як сполука, яка конкурує з агоністом або зворотним агоністом за зв'язування з рецептором, таким чином блокуючи дію агоніста або зворотного агоніста на рецепторі. Однак антагоніст (також відомий як "нейтральний" антагоніст) не чинить ніякого впливу на конститутивну активність рецептора. Антагоністи опосередковують їх ефекти за допомогою

15 зв'язування з активним сайтом або з алостеричними сайтами на рецепторах, або вони можуть взаємодіяти на індивідуальних сайтах зв'язування, що звичайно не залучаються до біологічного регулювання активності рецептора. Активність антагоніста може бути зворотною або незворотною залежно від довговічності комплексу антагоніст-рецептор, яка, в свою чергу, залежить від природи зв'язування антагоніст-рецептор. "Частковий антагоніст" визначається як

20 сполука, яка зв'язується з рецептором і проводить відповідь антагоніста; однак частковий антагоніст не проводить повну відповідь антагоніста. Часткові антагоністи являють собою слабкі антагоністи, таким чином блокуючи частково дію агоніста або зворотного агоніста на рецепторі.

"Зворотний агоніст" визначається як сполука, яка здійснює ефект, протилежний ефекту агоніста, займаючи той же самий рецептор, і таким чином зменшує основну активність

25 рецептора (тобто сигнальну функцію, опосередковану рецептором). Такі сполуки також відомі як негативні антагоністи. Зворотний агоніст являє собою ліганд для рецептора, який примушує рецептор перейти в неактивний стан відносно його основного стану за відсутності будь-якого ліганду. Таким чином, тоді як антагоніст може інгібувати активність агоніста, зворотний агоніст є

лігандом, який може змінювати конформацію рецептора за відсутності агоніста.

30 Використовуваний в даній заявці "Сигма-рецептор/и" являє/ють собою добре відомий і визначений, використовуючи наступне цитування: "цей сайт зв'язування являє собою типовий протеїн, відмінний від опіюїду, NMDA, дофамінергічного і інших відомих сімейств рецепторів нейротрансмітерів або гормонів" (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Фармакологічні дані, основані на дослідженнях зв'язування ліганду, анатомічному розподілі і

35 біохімічних особливостях, розрізняють щонайменше два підтипи 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 ((1) і Сигма 2 ((2)) відомі в даній галузі техніки (наприклад, Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Вони виявляють дуже високу афінність до різних анальгезуючих засобів (наприклад, пентазоцин).

Використовувана в даній заявці "Сполука/и, що зв'язується з сигма-рецептором" або "сигма-ліганд" визначається/ються як сполука, що має величину $IC_{50}=5000$ нМ, більш переважно $=1000$ нМ, більш переважно $=500$ нМ на сигма-рецепторі. Більш переважно величина IC_{50} являє собою $=250$ нМ. Більш переважно величина IC_{50} являє собою $=100$ нМ. Найбільш переважно величина IC_{50} являє собою $=50$ нм. Крім того, формулювання, що використовується в даній заявці,

45 "сполука/и, що зв'язується з сигма-рецептором" визначається як така, що має щонайменше $=50\%$ заміщення, використовуючи 10 нМ радіоліганд, визначений для сигма-рецептора (наприклад, переважно $[^3H]$ -(+) пентазоцин), за допомогою чого сигма-рецептор може бути будь-яким підтипом сигма-рецептора. Переважно, вказані сполуки зв'язуються з підтипом сигма-1

50 рецептора.

Сполуки, що зв'язуються з сигма-рецептором, що звичайно також називаються сигма-лігандами, є добре відомим в даній галузі техніки. Багато з них охоплені визначенням вище "сполука/и, що зв'язується з сигма-рецептором". Хоча існує багато відомих застосувань сигма-лігандів, таких як антипсихотичні засоби, анксиолітичні засоби, антидепресивні засоби, засоби

55 для лікування приступів, протиепілептичні засоби і багато інших показань до застосування, включаючи засобу від гемікранії і загального болю, немає ніякої згадки в даній галузі техніки для цих сполук як придатних для профілактики і/або лікування болю, що розвивається внаслідок хірургічного втручання.

Таблиця 1 перелічує деякі сигма-ліганди, відомі в даній галузі техніки (тобто, що мають $IC_{50}=5000$ нм). Деякі з цих сполук можуть зв'язатися з сигма-1 і/або з сигма-2 рецептором. Ці сигма-ліганди також включають їх відповідні солі, основи і кислоти.

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололу геміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
(-)-(1R, 2S)-цис-N-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-2-піролідиноциклогексиламін	Циклобензаприну HCl
(-)-1-[1-(3-Хлорфеніл)піролідин-2-ілметил]-4-(2-фенілетил)піперазин	Циклогексимід
(-)-Спартеїну сульфат пентагідрат	Ципрогептадину HCl
(+)-Гімбацин	Дарроу червоний HCl
(±)-1-Циклогексил-4-[3-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)пропіл]піперазин	Демекарію бромід
(1S,5R)-3-[2-(2-Адамантил)етил]-1,8,8- триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октану гідрохлорид	Денатоніум бензоат
2-(4-Бензофуран-2-ілметил-піперазин-1-іл)-етилловий ефір (2-дибутилу аміноетил)-карбаїнової кислоти	Дептропіну цитрат
1-(3-Метокси-2-нітробензил)-піперидин-3-ілметиловий ефір (4-[1,2,3]тіадіазол-4-ілбензил)-карбаїнової кислоти	Дезлоратадін
(4аальфа, 8аальфа)-6-(4-Фторфеніл)-2-(4-піридилметил)-6- гідрокси декагідроізохінолін; (4а, 8а-цис)-6-(4-Фторфеніл)-2-(піридин-4-ілметил)пергідроізохінолін-6-ол	Дексбромфеніраміну малеат
(4аальфа, 8абета)-2-Бензил-6-(4-фторфеніл)-6-гідрокси декагідроізохінолін	Дексхлорфеніраміну малеат
(6aR,9R)-5-Бром-7-метил-N-(2-пропініл)-4,6,6а, 7,8,9-гексагідроіндола[4,3-fg]хінолін-9-карбоксамід	Дексфенфлураміну HCl
(S)-(-)-N-(2-Аміно-3-фенілпропіл)-2-(3,4-дихлорфеніл)-N-метилацетаміду гідрохлорид	Дицикломіну HCl
(S)-Метамфетаміну HCl	Діетилпропіону HCl
1-(3-Бензилокси-4-метоксибензил)- піперидин-3-ілметиловий ефір [1-(9-етил-9Н-карбазол-3-ілметил)-піролідин-3-іл]-карбаїнової кислоти	Диметизохіну HCl
2-(Трет-бутоксикарбонілнафталін-1-ілметиламіно)-етилловий ефір [1-(9-етил-9Н-карбазол-3-ілметил)-піролідин-3-іл]-карбаїнової кислоти	Диметиндену малеат
[4-(4-Етил-3,5-диметилпіразол-1-іл)-феніл]-[4-(3-фенілаліл)-іпіперазин-1-іл]-метанон	Дифеманілу метилсульфат
1-(1,2-Дифенілетил)піперидину малеат, (+/-)	Дифенідолу HCl
1-(1,4-Етан-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтилметил)-4-метилпіперазину гідрат; 1-(Бензобіцикло[2.2.2]октен-2-ілметил)-4-метилпіперазину гідрат	Дифеноксилату HCl
1-(1-Адамантил)-2-[4-(2Н-нафто[1,8-cd]ізотіазол-2-ілметил)піперидин-1-іл]етанон S,S-діоксиду гідрохлорид	Дифенілпіраліну HCl
1-(1-Нафтил)піперазину HCl	Дипропілдофаміну HBr
1-(2-Бензилоксиетил)-4-(3-фенілпропіл)піперазину дигідрохлорид	Доксепіну HCl
1-(2-Фенілетил)піперидину оксалат	Диклоніну HCl
1-(3-Хлорфеніл)піперазину HCl	Ебастин
1-(3-Хлортієн-2-іл)-2-[4-(4-фторбензил)піперидин-1-іл]етанол	Еконазолу нітрат

1-(4-Бром-бензолсульфоніл)-4-(2-трет-бутилсульфаніл-бензил)-піперазин	Епінастину HCl
1-(4-Хлор-3-гідроксифеніл)-2-[4-(4-фторбензил)піперидин-1-іл]етанол	Етаверину HCl
1-(4-Хлорфеніл)-3-(гексагідроазепін-1-ілметил)піролідин-2-он	Етопропазину Cl
1-(4-Хлорфеніл)-3(R)-[4-(2-метоксіетил)-1-піперазинілметил]піролідин-2-ону (-)-D-тарtrat	Етиклоприду HCl, S(-)-
1-(4-Хлорфеніл)-3(R)-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-ілметил]піролідин-2-ону дигідрохлорид	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-олу гідрохлорид	Фемоксетину 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	Фенфлураміну HCl
1'-(4-Фенілбутил)спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]	Фентиконазолу нітрат
1-(Циклобутилметил)-2-[3-феніл-2(E)-пропеніл]піролідину гідрохлорид	Фіпексиду HCl
1-(Циклогексилметил)-3'-метокси-5'-феніл-4',5'-дигідро-3'H-спіро[піперидин-4,1'-пірано[4,3-с]піразол]	Флавоксату HCl
1-(Циклопропілметил)-4-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]піперидину гідробромід	Флунаризину диHCl
1,4-Біс[спіро[ізобензофуран-1(3H), 4'-піперидин]-1'-іл]бутан	Флуоксетину споріднена сполука B
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 диHCl
1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-4-(3-фенілпропіл)піперазин	Флуфеназину енантат диHCl
1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-4-метилпіперазин	Флуфеназину HCl
1-[2-(4-Фторфеніл)етил]-4,4-диметилгексагідроазепіну гідрохлорид	Флуфеназину N-гірчичного диHCl
1-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл]етил]піперидину оксалат	Флуразепаму споріднена сполука C
1-[2-Бензилокси-1(R)-фенілетил]-4-циклогексилпіперазину дигідрохлорид	Флуспірилен
1-[3-(2-Оксо-3-фенілімідазолін-1-іл)пропіл]спіро[піперидин-4,1'(3H)-ізобензофурану]гідрохлорид; 1-Феніл-3-[3-[спіро[піперидин-4,1'(3H)-ізобензофуран]-1-іл]пропіл]імідазолін-2-ону гідрохлорид	GBR 12783 диHCl
1-[3-(3,4-Диметоксифеніл)пропіл]-4-(4-фенілбутил)пергідро-1,4-діазепіну дигідрохлорид	GBR 12909 диHCl
1-[3-(4-Хлорфенокси)пропіл]-4-метилпіперидину гідрохлорид	GBR 13069 диHCl
1-[3-(4-Феніл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)пропіл]піперидин	GBR-12935 диHCl
1-[4-(6-Метоксинафталін-1-іл)бутил]-3,3-диметилпіперидину гідрохлорид	GR 89696 фумарат
1-[4-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]етил]піперазин-1-іл]етанону оксалат	Гуанабенза ацетат
11-[5-(4-Фторфеніл)-5-оксопентил]-5,6,7,8,9,10-гексагідро-7,10-іміноциклогепт[b]індол	Гуанадрелу сульфат

1-Бензил-3бета-[3-(циклопропілметокси)пропіл]-2альфа, Зальфа, 4бета-триметилпіперидин	Галофантрину HCl
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[фуру[3,4-с]піразол-1,4'-піперидин]	Гексилкаїну HCl
1-Бензил-4-(4-фторфеноксиметил)піперидин	Гікантон
1-Бензил-4-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]піперидину малеат	Гідроксихлорохіну сульфат
1-Бензил-4-[3-феніл-2(E)-пропенілоксиметил]піперидину гідрохлорид	IBZM, S(-)-
1-бензил-4-[4-(4-фторфеніл)-3-циклогексен-1-іл]піперазину дигідрохлорид гемідрат	ICI-199,441 HCl
1'-бензилспіро[1,2,3,4-тетрагідронафталін-1,4'-піперидин]	Іфенпродилу тартрат
1'-бензилспіро[індан-1,4'-піперидин]	Індатраліну HCl
1'-Бутил-3-метокси-4-феніл-3,4-дигідроспіро[фуру[3,4-с]піразол-1,4'-піперидин]	Іофетаміну HCl
1-Циклогексил-4-(3-феноксипропіл)піперазину дигідрохлорид	Ізамольтану геміфумарат
1-Гідрокси-1'-(2-фенілетил)спіро[1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,4'-піперидину] гідрохлорид	Ізоксуприну HCl
1-Метил-4-[2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил]-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазолу оксалат	Кетотифену фумарат сіль
1-Феніл-3-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-пропанон оксиму оксалат	L-693,403 малеат
1-Феніл-4-(піролідин-1-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропірано[4,3-с]піразол	L-741,626
2-(2-[[1-(3-Хлор-бензил)-піролідин-3-іл]-метил-карбамоіл]-2-метил-пропіл)-4,6-диметил-бензойна кислота	L-741,742 HCl
2-(3,4-Дихлорфеніл)-N-метил-N-[2-(1,2альфа, Зальфа, 4бета-тетраметилпіперидин-3бета-іл)етил]ацетамід	L-745,870 триHCl
2-(Циклогексилметиламінометил)-8-метокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану гідрохлорид	Леветиміду HCl, R(-)
Етиловий ефір 2(S)-[(3aS, 6aR)-5-бутил-4-оксо-1,2,3,3a,4,6a-гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл]пропіонової кислоти	Левобунололу HCl
2-[2-[5-метил-1-(2-нафтил)-1Н-піразол-3-ілокси]етиламіно]етанолу гідрохлорид	Лідофлазин
2-[2-[N-(Циклобутилметил)-N-метиламіно]етил]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-он	Лобеліну HCl
2-[3-[4-(2-Метоксифеніл)піперазин-1-іл]пропокси]-9Н-карбазол	Іомеризину диHCl
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	Мапротиліну HCl
2-Бутил-2,3,4,4a,9,9a-гексагідро-1Н-індено[2,1-с]піридин	Мазіндол
2-Хлор-11-(4-Метилпіперазино)Дибенз[В, F]оксепіну малеат	MDL 12,330A HCl
Етиловий ефір 3-(1-бензил-2г, 3с, 4t-триметилпіперидин-3t-іл)пропіонової кислоти гідрохлорид	Мєбгідроліну 1,5-нафталіндисульфонат сіль

3-(3-Хлор-4-циклогексилфеніл)-1-(гексагідроазепін-1-іл)-1(Z)-пропену гідрохлорид; 1-[3-(3-Хлор-4-циклогексилфеніл)-2(Z)-пропеніл]гексагідроазепіну гідрохлорид	Меклізину HCl
3-(4-Метилфеніл)-5-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)ізоксазолу оксалат	Мефлохіну HCl
3-(N-Бензил-N-метиламіно)-1-(4-нітрофеніл)піперидин	Меприлкаїну HCl
3,3'-Діетилтіакарбоціаніну йодид	Мезорідазину безилат
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-Епокси-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-2,3,3а,6,7,7 а-гексагідро-1Н-ізоіндол	Метдилазин
3а,6-Епокси-2-[2-(4-фторфеніл)етил]пергідроізоіндол	Метіотепіну мезилат
3-Меркапто-2-метилпропіонової кислоти 1,2-дифенілетиламінова сіль	Метиксену HCl
3-Феніл-1-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідро-3-піридил)-1-пропанон оксиму моногідрохлорид	Метиленовий фіолетовий 3Rax HCl
3-Хінуклідиніл бензилат	Метипранолол
3-Тропаніл-3,5-дихлорбензоат	Міансерину HCl
3-Тропаніл-індол-3-карбоксилату HCl	Міконазол
2-(5-Бром-2-етокси-феніламіно)-циклогексилметиловий ефір 4-(1Н-індол-4-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти	ML-9 HCl
2-Тіофен-2-іл-етиловий ефір 4-(2-трет-бутилсульфаніл-бензил)-піперазин-1-карбонової кислоти	Морантелу водню L-тарtrat
1-(2-Фтор-бензил)-піперидин-2-ілметиловий ефір 4-(3,5-диметокси-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти	MR 16728 HCl
1-(2-Фтор-5-метокси-бензил)-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-метиламіну гідрохлорид
4-(4-Бромфеніл)-5-[2-(дигексиламіно)етил]тіазол-2-аміну дигідрохлорид	Ізобутиловий ефір N-[1-(2-інданіл)піперидин-4-іл]-N-метилкарбонової кислоти фумарат
4-(4-Фторбензоїл)-1-(4-фенілбутил)піперидину оксалат	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	N-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-N-(2-піролідіноетил)аміну дигідробромід
4-(Диметиламіно)-1-фенілциклогексанол	N-[4-[4-(Діетиламіно)піперидин-1-іл]феніл]метансульфонамід
4,7-Епокси-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-2,3,3а,4,7,7 а-гексагідро-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-оксобут-2-енова кислота	Нафронілу оксалат сіль

4-[1-(4-Фторфеніл)-1-гідроксиметил]-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]піперидин	Нафтифін
4-[2-(Дипропіламіно)етил]-2-(2-фенілетокси)анізолу гідрохлорид	Нафтопідилу диHCl
4-[2-(Дипропіламіно)етил]-5,8-диметилкарбазолу гідрохлорид	Налтрибену мезилат
4-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-ілокси]етил]морфолін	NE-100
4-[2-[1-(Циклопропілметил)піперидин-4-іл]ацетил]бензонітрилу фумарат	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-бутанону дигідрохлорид	Ніцерголін
4-Бензил-1-[4-(4-фторфеніл)-4-гідроксибутил]піперидину гідрохлорид	Нігулдипіну HCl, (+/-)-
4-Бром-N-[1-(9-етил-9H-карбазол-3-ілметил)-піролідин-3-іл]-2-трифторметоксибензолсульфонамід	Нізоксетину HCl
4'-Хлор-3-альфа-(дифенілметокси)тропану HCl	NP-07
2-{4-[3-(2-Трифторметилфенотіазин-10-іл)-пропіл]-піперазин-1-іл}-етилловий ефір 4-фуран-2-ілметил-піперазин-1-карбонової кислоти	Нілідрину HCl
4-Метокси-1-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]-6H-дибензо[b,d]пірану гідрохлорид	Октоклотепіну малеат, (±)-
4-Метокси-N-[1-(7-Метокси-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-піролідин-3-іл]-бензолсульфонамід	Оksamніхін
4-Феніл-1-(3-фенілпропіл)-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин	Оksamніхіну споріднена сполука А
5-(2-Піролідиноетил)-4-(2,4,6-триметоксифеніл)тіазол-2-аміну дигідрохлорид	Оksamніхіну споріднена 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-пиридил)бутил]гексагідро-1,4-тіазепін	Паксилін
7-[3-[4-(4-Фторбензоїл)піперидин-1-іл]пропокси]-4H-1-бензопіран-4-ону гідрохлорид	p-Хлорбензгідрилпіперазин
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	Перголідіу метансульфонат
Акринол	Пероспірон
Аймалін	Фенамілу метансульфонат
Алапроклату HCl	Феносафраніну HCl
Емодин	Пібосерод
Альпренололу D-тарtrat сіль гідрат	Пімозид
Альпренололу HCl	Пінаціанолу хлорид
AMI-193	Піндобінд, (+/-)-

Амінобензтропін	Піперацетазин
Аміодарону HCl	Піперідолату HCl
Амодіахіну HCl	Піренперон
Аморолфіну HCl	PPHT HCl, (±)-
Амоксапін	Преніламіну лактат сіль
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Дифенілтетрагідрофуран-3-ілметил)- N,N-диметиламін	Придинолу метансульфонат сіль
Anavex 1-41; AE-14; N-(5,5-Дифенілтетрагідрофуран-3-ілметил)-N,N-диметиламіну гідрохлорид	Проциклідину HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Профлавіну гемісульфат сіль
Anavex 7-1037	Пропафенону HCl
Анізотропіну метилбромід	Пропаракаїну HCl
Анпіртолін	Пропіомазин
ARC 239 диHCl	Протокілол
Аураміну O HCl	Протриптиліну HCl
Азаперон	Піриламіну малеат
Азатадіну малеат	Піриметамін
Азеластину HCl	2-бензиловий ефір 1-[1-(4-алілокси-бензил)-піперидин-2-ілметилового] ефіру піролідин-1,2-дикарбонової кислоти
Баметану сульфат	Пірвиніум памоат
BD 1008 диHBr	Кветіапіну фумарат
BD-1063	Хінакрину HCl
Бенекстраміну тетраHCl	Хінальдиновий червоний
Бенфлуорексу HCl	Квіпазіну дималеат
Бенідипіну HCl	Квіпазин, 6-Нітро, Малеат
Беноксатіану HCl	Ралоксифен
Бенпроперину фосфат	Римантадину HCl
Бензододецинію бромід	Римказолу гідрохлорид
Бензфетаміну HCl	Рисперидон
Бензтропіну мезилат	Ритансерин
Бефенію гідроксинафтоат	Ритодрину HCl
Бепридилу HCl	RS 23597-190 HCl
Берберину хлорид	RS 67333 HCl
Бетаксолулу HCl	RS 67506 HCl
Біфемелан	Сафранін O HCl
ВМУ 7378 диHCl	Салметерол
Бопіндолулу малонат	SB203186
ВР 554 малеат	SCH-23390 HCl, R(+)-
Бромгексину HCl	Сертаконазолу нітрат
Бромодифенгідраміну HCl	Сертиндол
Бромперідол	Сертралін
Бромфеніраміну малеат	Сибутраміну HCl
ВТСР HCl	Сирамезину гідрохлорид
Буклізіну HCl	SKF-525A HCl
Буфломедилу HCl	SKF-96365 HCl
Бупропіону HCl	SNC 121
Буспірону HCl	Спіперону HCl
Бутакаїну сульфат	T-226296
Бутакламолу HCl, (±)-	Тегасероду малеат
Бутенафіну HCl	Тербінафіну HCl
Бутоконазолу нітрат	Терконазол
BW 723C86 HCl	Терфенадин
Карбетапентану цитрат	Терфенадину споріднена сполука А
Карбіноксаміну малеат	Тетриндолу мезилат

Карпіпраміну диHCl диH ₂ O	Тіетилперазину малат
Карведилол	Тіопераміду малеат
Цефаліріну бензатин	Тіопроперазин
CGS-12066A малеат	Тіоридазин
Хлорпрокаїну HCl	Тіотиксен
Хлорфеніраміну малеат	Тіотиксен, (E)-
Хлорфеноксаміну HCl	Тонзонію бромід
Хлорпротиксен	Тіоконазолу споріднена сполука А
Цинансерину HCl	ТМВ-8 HCl
Цинаризин	Толтеродину L-тарtrat
Циразоліну HCl	Тореміфену цитрат
Цис-(+/-)-N-метил-N-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]-2-(1-піролідиніл)циклогексаміну диHBr	Трамазоліну HCl
Цис(Z)-флупентиксолу диHCl	Транс-U-50488 метансульфонат, (±)-
цис-2-(циклопропілметил)-7-(4-фторбензоіл)пергідропіrido[1,2-a]піразин	Тридигексестилу хлорид
цис-2-[4-(трифторметил)бензил]-3a, 4,7,7a-тетрагідроізоіндолін	Трифлуоперазину HCl
Цизаприду гідрат	Трифлуперідолу HCl
Циталопраму HBr	Тригексифенідилу HCl
Клемастину фумарат	Тримепразину гемі-L-тарtrat
Клемізолу HCl	Триміпраміну малеат
Кленбутеролу HCl	Трипеленаміну HCl
Клідінію бромід	Трипролідину HCl
Клобенпропіту 2HBr	Трипролідину HCl Z Ізомер
Клофазимін	Тропаніл 3,5-Диметилбензоат
Клофілію тозилат	Тропін 2-(4-хлорфенокс)бутаноат, малеат
Кломіфену цитрат	U-50488 HCl, (-)-
Кломіфену споріднена сполука А	U-62066
Кломіпрамін	UH 232 малеат, (+)-
Клоперастину HCl	Везаміколу HCl
Хлоргіліну HCl	Вінпоцетин
Клозапін	W-7 HCl
Конесин	WB-4101 HCl

Переважно, таблиця вище включає також відновлений галоперідол. Відновлений галоперідол являє собою активний метаболіт галоперідолу, який отримують у людей, виявляє високу афінність (в низькому наномольному діапазоні) для сигма-1 рецепторів і проводить незворотну блокаду сигма-1 рецепторів і у експериментальних тварин, і у клітин людини.

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

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

У переважному варіанті здійснення R₁ в сполуках формули (I) вибраний з H, -COR₈ і заміщеного або незаміщеного алкілу. Більш переважно R₁ вибраний з H, метилу і ацетилю. Більш переважний варіант здійснення являє собою, коли R₁ є H.

У іншому переважному варіанті здійснення R₂ в сполуках формули (I) являє собою H або алкіл, більш переважно метил.

У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу R₃ і R₄ в сполуках формули (I) розташовані в мета- і пара-положеннях фенільної групи і переважно вони вибрані незалежно з галогену і заміщеного або незаміщеного алкілу.

У найбільш переважному варіанті здійснення винаходу в сполуках формули (I) як R₃, так і R₄ разом з фенільною групою утворюють необов'язково заміщену конденсовану кільцеву систему (наприклад, заміщена або незаміщена арильна група або заміщена або незаміщена ароматична або неароматична гетероциклічна група може бути конденсованою), більш переважно нафтильна кільцева система.

Також в сполуках формули (I) варіанти здійснення, в яких n вибраний з 2, 3, 4, є переважними в контексті даного винаходу, більш переважно n являє собою 2.

Нарешті, в іншому варіанті здійснення переважно в сполуках формули (I), що R_5 і R_6 являють собою кожний незалежно C_{1-6} алкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, зокрема, групу, вибрану серед 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) вибраний з:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [2] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну
- [3] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [4] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [5] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [6] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазолу
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси)етил]піперидин-4-іл}-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину
- [8] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-4-метилпіперазину
- [9] Етил 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин карбоксилату
- [10] 1-(4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин-1-іл)етанону
- [11] 4-{2-[1-(4-метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [12] 1-(4-метоксифеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [13] 1-(4-метоксифеніл)-5-метил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [14] 1-{2-[1-(4-метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [15] 1-{2-[1-(4-метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазолу
- [16] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [17] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [18] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [19] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [20] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазолу
- [21] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну
- [22] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}морфоліну
- [23] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[4-(піролідин-1-іл)бутокс]-1Н-піразолу
- [24] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}піперидину
- [25] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-метилпіперазину
- [26] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1Н-імідазолу
- [27] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-аміну
- [28] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-фенілпіперидину
- [29] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-6,7-дигідро-1Н-індол-4(5Н)-ону
- [30] 2-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну
- [31] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [32] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну
- [33] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [34] 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [35] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [36] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну
- [37] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [38] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну
- [39] 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [40] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [41] 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [42] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазину
- [43] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піролідин-3-аміну
- [44] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
- [45] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну
- [46] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразолу
- [47] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразолу
- [48] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
- [49] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидину

- [50] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]бутил}морфоліну
 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]бутил}-2,6-диметилморфоліну
 [52] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]бутил}піперидину
 [53] 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[4-(піролідін-1-іл)бутокс]-1H-піразолу
 5 [55] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]-N, N-діетилбутан-1-аміну
 [56] N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]-N-метилбутан-1-аміну
 [57] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]-N-(2-метоксіетил)-N-метилбутан-1-аміну
 [58] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]бутил}тіоморфоліну
 [59] 1-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-(2-морфоліноетокси)-1H-піразол-4-іл]етанону
 10 [60] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1H-піразол-4-іл]етанону
 [61] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піперидин-1-іл)етокси]-1H-піразол-4-іл]етанону
 [62] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(діетиламіно)етокси]-5-метил-1H-піразол-4-іл]етанону
 [63] 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
 [64] N,N-діетил-2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етанаміну
 15 [65] 1-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}піперидину
 [66] 5-метил-1-(нафталін-2-іл)-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1H-піразолу
 або його фармацевтично прийнятних солей, ізомерів, проліків або сольватів.

У більш переважному варіанті винаходу сигма-ліганд формули (I) являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфолін. Ця визначена сполука
 20 представлена в прикладах даного винаходу як сполука 63.

Сполуки формули (I) і їх солі або сольвати можуть отримати, як розкрито в попередній заявці WO2006/021462.

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

25 У іншому варіанті здійснення винаходу переважно, що в сполуці формули (II) щонайменше один з від R_1 до R_3 є воднем. У іншому варіанті здійснення винаходу переважно, що в сполуці формули (II) щонайменше один з від R_1 до R_3 є галогеном. У іншому варіанті здійснення переважно, що два з від R_1 до R_3 є воднем або галогеном, причому останній являє собою переважно хлорид.

30 У іншому варіанті здійснення R_4 в сполуках формули (II) являє собою переважно нижчий алкіл, більш переважно являє собою метил.

У одному варіанті здійснення в сполуках формули (II) R_5 і R_6 являють собою незалежно алкіл, більш переважно C_1 - C_6 алкіл, ще більш переважно етил або ізопропіл.

35 У іншому варіанті здійснення в сполуках формули (II) R_5 і R_6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, переважно вибрану з піролідину, піперидину, азепану і морфоліну.

Додатково в переважному варіанті здійснення в сполуках формули (II) n являє собою 1, 2, 3, 4 або 5.

Переважні сполуки формули (II) являють собою наступні:

- 40 [67] 4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїоетил]морфолін;
 [68] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїоетил]піперидин;
 [69] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїоетил]піролідин;
 [70] 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо]-N,N-діізопропілетанамін;
 [71] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо]-N,N-діетилетанамін;
 45 [72] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо)етил]азепан;
 [73] 4-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пропіл]морфолін;
 [74] 1-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо)пропіл]-4-піролідин;
 [75] 1-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пропіл]-4-фенілпіперидин;
 [76] 1-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо)бутил]-4-фенілпіперидин;
 50 [77] 4-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-тїо)бутил]морфолін;
 [78] 1-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]піперидин;
 [79] 4-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]морфолін;
 [80] 1-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]піролідин;
 [81] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-сульфініл)етил]піролідин;
 55 [82] 4-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл-сульфініл)-етил]-морфолін;
 [83] 2-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфініл)-N,N-діізопропілетанамін;
 [84] 1-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфініл)бутил]-4-фенілпіперидин;
 60 [85] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфоніл]етилпіролідин;

- [86] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфоніл]-N,N-діетилетанамін;
 [87] 4-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфоніл)бутил]морфолін;
 [88] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]піперидин;
 [89] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін;
 5 [90] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]піролідин;
 [91] 4-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]морфолін;
 [92] 2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)-N,N-діетилетанамін;
 [93] 1-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]піролідин;
 [94] 4-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]морфолін;
 10 [95] 1-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]піперидин;
 [96] 4-[4-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)бутил]морфолін;
 [97] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]-4-метилпіперидин;
 [98] 4-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфолін;
 [99] 4-[2-(1-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфолін;
 15 [100] N-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]-N,N-діізопропілпропан-2-амін;
 [101] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]піперидин;
 [102] 4-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфолін;
 [103] 4-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]піролідин;
 20 [104] 2-[1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо]-N,N-діетилетанамін;
 [105] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо]-N,N-діетилбутан-1-амін;
 [106] 1-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)бутил]піперидин;
 [107] 1-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)бутил]піролідин;
 [108] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілсульфініл]-N,N-діетилетанамін;
 25 [109] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфініл)етил]піролідин
 [110] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфініл)етил]морфолін
 [111] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфініл)етил]-N,N-діетиламін;
 [112] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфоніл)етил]піролідин
 [113] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфоніл)етил]-N,N-діізопропіламін;
 30 [114] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-сульфоніл)етил]-N,N-діетиламін;
 або їх фармацевтично прийнятну сіль, ізомер, проліки або сольват.
 Додатково, в іншому переважному варіанті здійснення винаходу сполука формули (II) являє собою його щавлеву сіль.
 35 Переважні солі сполук формули II являють собою наступні:
 [115] 4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїоетил]морфоліну оксалат;
 [116] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо)етил]піперидину оксалат;
 [117] 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіоетил]піролідину оксалат;
 [118] 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо]-N,N-діізопропілетанаміну
 40 оксалат;
 [119] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо]-N,N-діетилетанаміну оксалат;
 [120] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо)етил]азепану оксалат;
 [121] 4-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пропіл]морфоліну оксалат;
 [122] 1-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо)пропіл]піролідину оксалат;
 45 [123] 1-[3-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пропіл]-4-фенілпіперидину оксалат;
 [124] 1-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо)бутил]-4-фенілпіперидину оксалат;
 [125] 4-[4-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-тіо)бутил]морфоліну оксалат;
 50 [126] 1-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]піперидину оксалат;
 [127] 4-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]морфоліну оксалат;
 [128] 1-[5-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)пентил]піролідину оксалат;
 [129] 4-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілокси)етил]морфоліну оксалат;
 [130] 4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфоліну гідрохлорид.
 55 [131] 1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]-4-метилпіперидинію оксалат;
 [132] 4-[2-(5-метил-1-феніл-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфолінію оксалат;
 [133] 4-[2-(1-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]морфолінію оксалат;
 [134] N-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)етил]-N,N-діізопропілпропан-2-амінію оксалат
 60

[135] 1-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етил]піперидинію оксалат
 [136] 4-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етил]морфолінію оксалат;
 [137] 4-[2-(1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етил]піролідинію оксалат
 [138] 2-[1-(3-хлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-N,N-діетилетанамінію оксалат.

У більш переважному варіанті винаходу сигма-ліганд формули (II) являє собою 4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіоетил]морфоліну оксалат.

Сполуки формули (II) можуть отримати, як розкрито в попередній заявці WO2008/055932.

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

У іншому варіанті здійснення винаходу переважно, що в сполуці формули (III) R_2 являє собою переважно водень або алкіл; більш переважно водень.

У сполуці формули (III) також переважно, що m являє собою 1 або 2 і також що n являє собою 0 або 1.

Крім того, в сполуці формули (III) також переважно, що R_3 і R_4 являють собою або водень, або алкіл; більш переважно або водень, або метил; і найбільш переважно обидва являють собою водень.

Додатково, переважно, що в сполуці формули (III) R_1 вибраний з групи, утвореної заміщенням або незаміщенням алкілом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, заміщенням або незаміщенням гетероциклілом і заміщенням або незаміщенням арилом; більш переважно заміщенням або незаміщенням алкілом, незаміщенням циклоалкілом, незаміщенням арилом і ароматичною гетероциклічною групою; і найбільш переважно метилом, трет-бутилом, циклогексилом і фенілом.

Крім того, також переважно, що R_5 і R_6 разом утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл, що містить від 3 до 7 атомів в кільці, зокрема, морфолін-4-іл, 2,6-диметилморфолін-4-іл, піперидин-1-іл, 4-фенілпіперидин-1-іл, 3-фенілпіперидин-1-іл, 4-бензилпіперазин-1-іл, 4-феніл-піперазин-1-іл, 2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл, азепан-1-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-2-іл, піролідин-1-іл, 3-феніл-піролідин-1-іл, ізоіндолін-2-іл або імідазол-1-іл; зокрема, коли R_2 являє собою водень, m являє собою 1 і n являє собою 1; більш визначено, коли R_3 і R_4 являють собою обидва водень; і ще більш визначено, коли R_1 являє собою заміщений або незаміщений феніл. Хороші результати отримані, коли R_5 являє собою бензил і R_6 являє собою метил.

Вищезазначені варіанти здійснення і переважні варіанти для від R_1 до R_6 , n , m і пунктирної лінії ----- можуть бути об'єднані для отримання додаткових переважних сполук.

Певні індивідуальні сполуки винаходу, прийнятні під формулу (III), включають перераховані нижче сполуки:

[139] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
 [140] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
 [141] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 [142] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [143] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазол,
 [144] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазол,
 [145] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [146] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 [147] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [148] 4-(2-(4-бензилпіперазин-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол,
 [149] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]етил)-1Н-індазол,
 [150] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [151] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 [152] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [153] (Е)-4-(2-(азепан-1-іл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол,
 [154] (Е)-4-(2-(азепан-1-іл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
 [155] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол,
 [156] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]етиліден)-1Н-індазол,
 [157] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
 [158] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол,

- [159] 1,2,3,4-тетрагідро-2-((Е)-2-(6,7-дигідро-1-феніл-1Н-індазол-4(5Н)-іліден)етил)ізохінолін,
 [160] 1,2,3,4-тетрагідро-2-((Е)-2-(6,7-дигідро-1-феніл-1Н-індазол-4(5Н)-іліден)етил)ізохіноліну оксалат,
 [161] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(3-фенілпіперидин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол,
 5 [162] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(3-фенілпіролідин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол
 [163] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(3-фенілпіролідин-1-іл)етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
 [164] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазол,
 [165] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол,
 10 [166] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 [167] 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [168] 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразол,
 [169] 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразолу оксалат,
 15 [170] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 [171] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [172] 2-(2-(1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол-4-іл)етил)ізоіндолін,
 [173] 2-(2-(1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол-4-іл)етил)ізоіндоліну оксалат,
 [174] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)циклопента[с]піразол,
 20 [175] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етил)циклопента[с]піразол,
 [176] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил)циклопента[с]піразол,
 [177] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піролідин-1-іл)етил)циклопента[с]піразол,
 [178] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піролідин-1-іл)етил)циклопента[с]піразолу оксалат,
 [179] 4-(2-(4-бензилпіперазин-1-іл)етил)-1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол,
 25 [180] 4-(2-(4-бензилпіперазин-1-іл)етил)-1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразолу діоксалат,
 [181] 1,2,3,4-тетрагідро-2-(2-(1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол-4-іл)етил)ізохінолін,
 [182] 1,2,3,4-тетрагідро-2-(2-(1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол-4-іл)етил)ізохіноліну оксалат,
 30 [183] 4-(2-(1Н-імідазол-1-іл)етил)-1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол,
 [184] цис-1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразол,
 [185] цис-1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразолу оксалат,
 35 [186] цис-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
 [187] цис-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
 [188] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]-етил)циклопента[с]піразол,
 40 [189] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-іл]-етил)циклопента[с]піразолу оксалат,
 [190] N-бензил-2-(1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол-4-іл)-N-метилетанамін,
 [191] діастереомерна суміш 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(3-фенілпіперидин-1-іл)етил)циклопента[с]піразолу,
 45 [192] N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
 [193] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
 [194] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
 [195] 4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
 50 [196] 4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [197] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1-метил-1Н-індазол,
 [198] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1-метил-1Н-індазолу оксалат,
 [199] N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
 [200] N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанаміну оксалат,
 55 [201] 4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазол,
 [202] 4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [203] 1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазол,
 [204] 1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
 [205] цис-1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1Н-індазол,
 60

- [206] цис-1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
- [207] N-бензил-2-(1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
- [208] 1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1Н-індазол,
- 5 [209] 1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(ізоіндолін-2-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
- [210] 1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
- [211] (+)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
- [212] (+)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- [213] (-)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
- 10 [214] (-)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- [215] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфолін-4-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- [216] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
- [217] (Е)-N-бензил-2-(6,7-дигідро-1-феніл-1Н-індазол-4(5Н)-іліден)-N-метилетанамін,
- [218] (Е)-N-бензил-2-(6,7-дигідро-1-феніл-1Н-індазол-4(5Н)-іліден)-N-метил-етанаміну
- 15 оксалат,
- [219] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазол,
- [220] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- 20 [221] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(цис-2,6-диметилморфоліно-4-іл)-етиліден)-1Н-індазол,
- [222] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(цис-2,6-диметил-морфоліно-4-іл)етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
- [223] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфоліно-4-іл)етиліден)-1Н-індазол,
- 25 [224] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(морфоліно-4-іл)-етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
- [225] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(піперидин-1-іл)етиліден)-1Н-індазол,
- [226] (Е)-1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(піперидин-1-іл)-етиліден)-1Н-індазолу оксалат,
- 30 [227] (Е)-4-(2-(N,N-діетиламіно)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол,
- [228] (Е)-4-(2-(N,N-діетиламіно)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- [229] (Е)-4-(2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол,
- [230] (Е)-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперидин-1-іл)етиліден)-1-феніл-1Н-індазол,
- [231] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазол,
- 35 [232] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-1-феніл-1Н-індазолу оксалат,
- [233] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-(2-(піперидин-1-іл)етил)циклопента[с]піразолу оксалат,
- [234] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-[2-(тіоморфолін-4-іл)етил]циклопента[с]піразол,
- [235] 1,4,5,6-тетрагідро-1-феніл-4-[2-(тіоморфолін-4-іл)етил]циклопента[с]піразолу оксалат,
- [236] 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразол,
- 40 [237] 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразолу оксалат,
- [238] 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)-1-фенілциклопента[с]піразол,
- [239] 4-(2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил)-1,4,5,6-тетрагідро-1-фенілциклопента[с]піразол,
- 45 [240] 4-(2-(азепан-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-1Н-індазол,
- [241] N-бензил-2-(1-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
- [242] 1-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
- [243] 1-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазолу оксалат,
- [244] (-)-N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
- 50 [245] (+)-N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
- [246] N-(2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)етил)-N-метилциклогексанамін,
- [247] 4,5,6,7-тетрагідро-4-(2-(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1-метил-1Н-індазол,
- [248] 4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-4-(2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил)-1Н-індазол,
- [249] N-бензил-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1-метил-1Н-індазол-4-іл)-N-метилетанамін,
- 55 [250] 4,5,6,7-тетрагідро-1-феніл-4-(2-[спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]-1'-іл]-етил)-1Н-індазол.

Незважаючи на те, що перераховані оксалати, інші фармацевтично прийнятні солі також є частиною цієї групи переважних сполук.

У більш переважному варіанті винаходу сигма-ліганд формули (III) вибраний з:

- 60 [251] 4-(2-(1-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-4-іл)етил)морфоліну оксалату;

[252] 4-(1-(2-(1-метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)етил)піперидин-4-іл)бензонітрилу оксалату; і

[253] 1-(4-(7-((5-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іламіно)феніл)етилацетату.

5 Сполуки формули (III) можуть отримати, як розкрито в попередній заявці WO2006/021463.

У певному варіанті здійснення даного винаходу біль, розвинений в результаті хірургічного втручання, є поверхневим і/або глибоким боєм і, наприклад, є периферійним невропатичним боєм, з невралгією, алодинією, каузалгією, гіпералгезією, гіперестезією і/або гіперпатією.

10 У іншому аспекті даного винаходу біль, розвинений в результаті хірургічного втручання, як визначено в даному описі раніше, супроводжується невропатією і/або невритом. Більш переважно, біль являє собою термічну гіпералгезію або механічну алодинію.

15 "Невропатичний біль" визначений IASP як "біль, ініційований або викликаний первинним пошкодженням або дисфункцією в нервовій системі" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). З метою даного винаходу цей термін треба розглядати як синонімічний "нейрогенному болю", який визначений IASP як "біль, ініційований або викликаний первинним пошкодженням, дисфункцією або короточасним порушенням в периферійній або центральній нервовій системі". Невропатичний біль відповідно до даного винаходу обмежений невропатичним боєм, що виникає внаслідок хірургічного втручання.

20 Відповідно до IASP "алодинія" визначена як "біль внаслідок стимулу, який звичайно не викликає болю" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Відповідно до IASP "периферійний невропатичний біль" визначений як "біль, ініційований або викликаний первинним пошкодженням або дисфункцією в периферійній нервовій системі" і "периферійний нейрогенний біль" визначений як "біль, ініційований або викликаний первинним пошкодженням, дисфункцією або короточасним порушенням в периферійній нервовій системі" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213).

25 Відповідно до IASP "каузалгія" визначена як "синдром тривалого гострого болю, алодинії і гіперпатії після травматичного пошкодження нерва, часто об'єднаний з вазомоторною і судомоторною дисфункцією і більш пізніми трофічними змінами" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210).

30 Відповідно до IASP "гіпералгезія" визначена як "збільшена відповідь на стимул, який є звичайно хворобливим" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211).

Відповідно до IASP "гіперестезія" визначена як "збільшена чутливість до стимулювання за винятком почуттів" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211).

35 Відповідно до IASP "гіперпатія" визначена як "хворобливий синдром, охарактеризований неправильно хворобливою реакцією на стимул, особливо вторинний стимул, так само як збільшений поріг" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

IASP виводить наступну відмінність між "алодинією", "гіпералгезією" і "гіперпатією" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212):

Алодинія	Знижений поріг	Стимул і форма відповіді розрізняються
Гіпералгезія	Збільшена відповідь	Стимул і швидкість відповіді однакові
Гіперпатія	Підвищений поріг Збільшена відповідь	Стимул і швидкість відповіді можуть бути однаковими або різними

40

Відповідно до IASP "невралгія" визначена як "біль в зоні нерва або нервів" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

Відповідно до IASP "неврит" визначений як "запалення нерва або нервів" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

45 Відповідно до IASP "невропатія/неврит" визначений як "порушення функції або патологічної зміни в нерві: в одному нерві моновневропатія, в декількох нервах моновневропатія множинна, у випадку дифузної і білатеральної поліневропатії" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

50 Як попередньо заявлено, один аспект даного винаходу стосується застосування сигмаліганду, як визначено вище, для отримання лікарського засобу для профілактики і/або лікування болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання.

55 Допоміжні матеріали або добавки фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу можуть бути вибрані серед носіїв, ексципієнтів, матеріалів для підкладки, лубрикантів, наповнювачів, розчинників, розріджувачів, барвників, ароматизаторів, таких як цукор, антиоксидантів, зв'язувальних речовин, адгезивів, дезінтегруючих речовин, антиадгезивів, глідантів і/або аглютинуючих речовин. У випадку супозиторіїв це може мати на увазі воски або

складні ефіри жирних кислот або консерванти, емульгатори і/або носії для парентерального застосування. Вибір цих допоміжних матеріалів і/або добавок і кількостей, які використовують, буде залежати від форми застосування фармацевтичної композиції.

Фармацевтична композиція, що містить сигма-ліганд відповідно до винаходу, може бути пристосована до будь-якої форми введення, будь то перорально або парентерально, наприклад, пульмонально, назально, ректально і/або внутрішньовенно. Отже, препарат відповідно до винаходу може бути пристосований для місцевого або системного застосування, зокрема, для дермального, трансдермального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньосуглобового, внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, інтравезикального, внутрішньокісткового, інтракавернозного, пульмонального, букального, сублінгвального, офтальмологічного, інтравітреального, інтраназального, черезшкірного, ректального, вагінального, перорального, епідурального, інтратекального, інтравентрикулярного, інтрацеребрального, інтрацеребровентрикулярного, інтрацистерального, інтраспінального, периспінального, інтракраніального, доставки за допомогою голки або катетера з або без пристроїв з насосом або інших шляхів введення.

Прийнятні препарати для перорального застосування являють собою таблетки, пілюлі, каплетти, гелеві капсули, жувальні гумки, капсули, гранули, краплі або сиропи.

Прийняті препарати для парентерального застосування являють собою розчини, суспензії, здатні до відновлення сухі препарати, аерозолі або спреї.

Композиція винаходу може бути складена як осад в розчиненій формі або в пластирах для черезшкірного застосування.

Застосування для шкіри включають мазі, гелі, креми, лосьйони, суспензії або емульсії.

Прийнятна форма для ректального застосування являє собою супозиторій.

Крім того, композиція може бути представлена в формі, прийнятній для введення один раз на день, щотижня або щомісяця.

Відповідно, в іншому аспекті винахід забезпечує спосіб лікування пацієнта, який страждає на післяопераційний біль, або, ймовірно, страждає на біль внаслідок хірургічного втручання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сигма-ліганду при відповідній частоті лікування, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення післяопераційний біль включає одну або більше з: алодинії, гіпералгезії, викликаной теплом болю, механічно викликаного болю або болю в стані спокою. Наприклад, післяопераційний біль може включати механічно викликаний біль і/або біль в стані спокою. У деяких випадках післяопераційний біль включає біль в стані спокою.

У певних варіантах здійснення алодинію пригнічують, пом'якшують і/або запобігають і в деяких варіантах здійснення гіпералгезію пригнічують, пом'якшують і/або запобігають. У деяких випадках біль являє собою хронічний біль. У інших випадках біль відбувається при, проксимально і/або близько до однієї або більше ділянки(ок) зовнішньої травми, рани або розрізу. Додаткові аспекти цільових способів включають способи пом'якшення і/або профілактики розвитку або прогресування післяопераційного болю за допомогою введення об'єкту сигма-лігандів. У певних варіантах здійснення сигма-ліганд можуть вводити до діяльності, здатної привести до зовнішньої травми, рани або розрізу, такого як хірургічне втручання. Наприклад, склад емульсії можуть вводити за 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 5 годин, 10 годин, 15 годин, 24 години або навіть більше, як 1 день, декілька днів або навіть тиждень, два тижні, три тижні або більше до діяльності, здатної привести до зовнішньої травми, рани або розрізу, такого як хірургічне втручання. У інших варіантах здійснення сигма-ліганд можуть вводити протягом і/або після хірургічного втручання або діяльності, яка привела до зовнішньої травми, рани або розрізу. У деяких випадках сигма-ліганд вводять через 1 годину, 2 години, 3 години, 4 години, 6 годин, 8 годин, 12 годин, 24 години, 30 годин, 36 годин або більше після хірургічного втручання або діяльності, яка привела до зовнішньої травми, рани або розрізу.

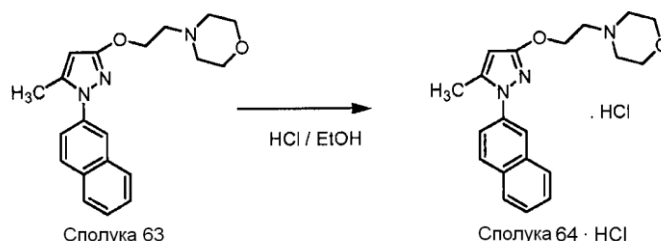
У одному варіанті здійснення винаходу переважно, що сигма-ліганд використовують в терапевтично ефективних кількостях. Лікар буде визначати дозування даних терапевтичних агентів, які будуть найбільш прийнятними, і це буде залежати від форми введення і вибраної певної сполуки і крім того, це буде залежати від пацієнта, який піддається лікуванню, віку пацієнта, типу болю, який лікують. Він звичайно буде прагнути почати лікування з маленького дозування, по суті менше ніж оптимальна доза сполуки і збільшувати дозування маленькими приростами, доки не буде досягнутий оптимальний ефект при цих обставинах. При введенні композиції перорально буде потрібно більше активного агента для отримання такого ж ефекту як меншу кількість, дану парентерально. Сполуки придатні таким же способом як порівнянні терапевтичні агенти, і рівень дозування має той же самий порядок величини, як звичайно застосовуваний з цими іншими терапевтичними агентами.

Наприклад, режим дозування, який треба вводити пацієнту, буде залежати від ваги пацієнта, типу застосування, стану і ступеня тяжкості захворювання. Переважний режим дозування включає введення сполуки відповідно до даного винаходу в межах діапазону від 0,01 до 300 мг/кг, більш переважно від 0,01 до 100 мг/кг і найбільш переважно від 0,01 до 50 мг/кг.

Наступні приклади є просто ілюстративними з певних варіантів здійснення винаходу і ніяким чином не можуть бути розглянуті як його обмеження.

Приклади

Приклад 1. Синтез 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну (сполука 63) і його хлористоводневої солі



Сполука 63 може бути отримана, як розкрито в попередній заявці WO2006/021462. Його гідрохлорид можна отримати відповідно до наступної методики:

Сполуку 63 (6,39 г) розчиняли в етанолі, насиченому HCl, потім суміш перемішували протягом декількох хвилин і випаровували досуха. Осад кристалізували з ізопропілового спирту. Маточні розчини з першої кристалізації піддавали другій кристалізації за допомогою концентрування. Обидві кристалізації, взяті разом, приводили до 5,24 г (63 %) відповідної хлористоводневої солі (т. пл. = 197-199 °C)

¹H- ЯМР (ДМСО-d₆) δ м. ч.: 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 ВЕРХ: 99,8 %

Приклад 2. Оцінка анальгетичної активності відносно післяопераційного болю у щурів

Індукцію анестезії у щурів проводили 3 % ізофлураном для ветеринарного застосування, використовуючи випарник Ohmeda і камеру для анестезії. Анестезію підтримували протягом хірургічної операції за допомогою трубки, яка спрямовує пари ізофлурану до морди тварини. Як тільки щури були анестезовані, вони були поміщені в положення лежачи і їх праві задні лапи обробляли спиртом.

Потім за допомогою скальпеля проводили шкірний розріз на задній лапі приблизно 10 мм, починаючи від приблизно 5 мм від п'ятки і розширюючи до пальців лапи. Фасція була визначена, і за допомогою кривих ножиць м'яз підіймали і робили подовжній розріз приблизно 5 мм, таким чином місце прикріплення і приєднання м'яза залишалося непошкодженим. Отже, і поверхневі (шкіра) і глибокі (м'язи) тканини і нерви були пошкоджені. Шкіру на лапі зшивали зшиваючим стібком за допомогою панірованого шовку (3,0) і рану обробляли повідомом.

Оцінку проводили завжди через 4 години після хірургічного втручання (підшовний розріз), через 30 або 60 хвилин після введення вказаного продукту. Проводили два типи дослідження:

- Механічну алодинію досліджували, використовуючи нитки фон Фрея: Тварин вміщували в метакрилатні циліндри на піднятій поверхні з металевою ґратчастою підлогою, перфорованою для застосування ниток. Після періоду акліматизації приблизно 30 хвилин в межах циліндрів обидві задні лапки стимулювали (пошкоджена і непошкоджена лапка, остання використовується як контроль), починаючи від найнижчої сили нитки (0,4 г) і досягаючи 15 г нитки. Відповідь тварини на спричинення болю виявляли за допомогою відсмикувати лапи внаслідок хворобливого стимулу, викликаного ниткою. Реєстрували поріг тиску (сила в грамах), що виявляє відсмикування лапи.

- Теплову гіпералгезію досліджували, використовуючи підшовний тест Ugo Basile: Тварин вміщували в метакрилатні клітки вказаного апарату, що мають кристалічну підлогу. Період акліматизації в межах кліток складав приблизно 10 хвилин. Тепловий стимул відбувався від лампи, що пересувається нижче кристалічної підлоги і яку застосовували до обох лап, з мінімальним інтервалом 1 хвилина між обома стимулюваннями для уникнення вивчення поведінки. Щур був спроможний відсмикувати лапу вільно, коли відчуває біль, зроблений теплом, що виробляється від лампи; потім її вимикали, і латентний період до відповіді відсмикування реєстрували в секундах. Для уникнення пошкодження лапи тварини лампу автоматично вимикали після 32 секунд.

ПІДОШОВНИЙ РОЗРІЗ - МЕХАНІЧНА АЛОДИНІЯ

Лікування:

Фігура 1: Результати, отримані з відомим Сигма-лігандом (BD-1063), що вводиться внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до механічної алодинії, оцінювали на іпсилатеральній (що обробляється) задній лапі щурів.

Фігура 2: Результати, отримані із сполукою 63, що вводиться внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до механічної алодинії, оцінювали на іпсилатеральній (що обробляється) задній лапі щурів.

Профілактика/Лікування порівняння:

Фігура 3: Порівняльні результати механічної алодинії, отримані з диклофенаком натрію, що звичайно використовуються для післяопераційного лікування болю, який вводять до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів.

Фігура 4: Порівняльні результати механічної алодинії для BD-1063 і сполука 63, що вводяться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів.

ПІДОШОВНИЙ РОЗРІЗ - ТЕПЛОВА ГІПЕРАЛГЕЗІЯ

Профілактика/Лікування порівняння:

Фігура 5: Порівняльні результати теплової гіпералгезії, отримані з диклофенаком натрію, що звичайно використовується для післяопераційного лікування болю, що вводиться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів.

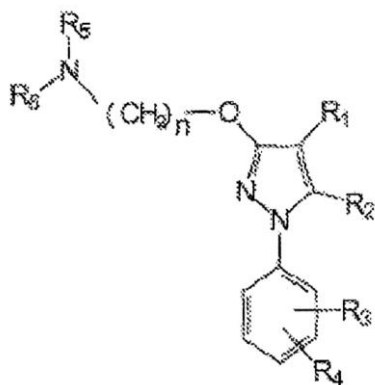
Фігура 6: Порівняльні результати теплової гіпералгезії для сполуки 63, що вводиться до (профілактика) і після (лікування) хірургічного втручання в іпсилатеральну (що обробляється) задню лапу щурів.

Головна проблема, що спостерігається при теплової гіпералгезії, є однаковою, як і у випадку попереднього описаного тесту (механічна алодинія).

Сигма-ліганди є ефективними відносно післяопераційного болю, зменшуючи і механічну алодинію, і теплову гіпералгезію. Важливо зазначити, що активність виявлена і при введенні до (профілактика), і після (лікування) хірургічного втручання і що на відміну від диклофенаку (Фігура 3 і 5) ефективність збільшується, коли сполуку вводять до хірургічного втручання (Фігура 4 і 6).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сигма-ліганду як лікарського засобу для профілактики і/або лікування болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання, де сигма-ліганд має загальну формулу (I):



(I)

де

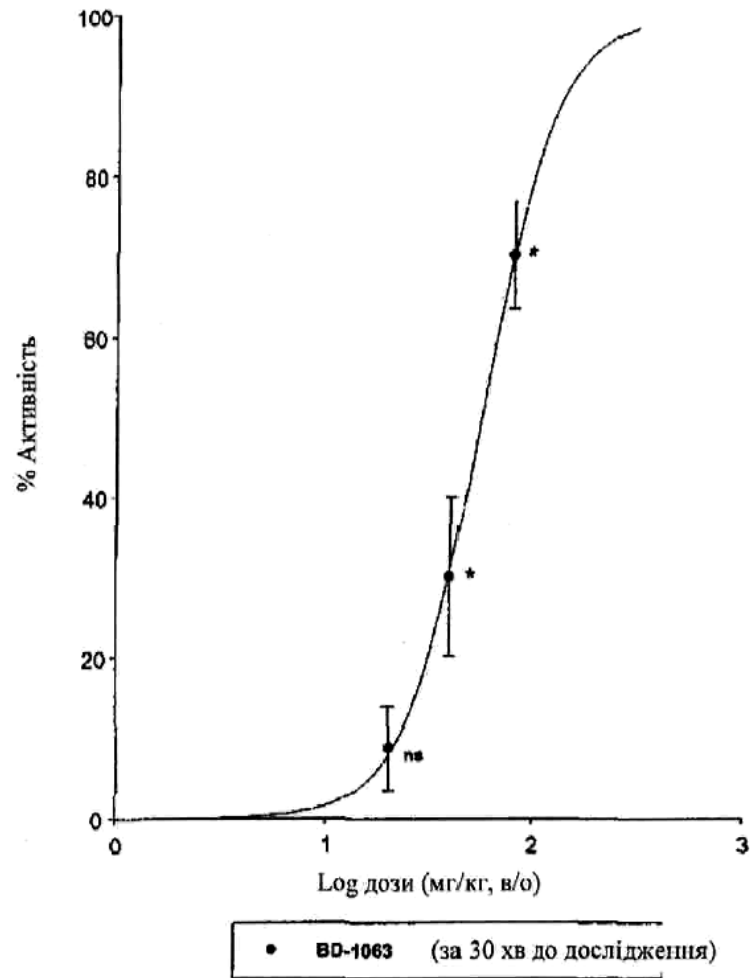
R₁ вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ і галогеном;

- R_2 вибраний з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном;
- R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном, або разом вони утворюють необов'язково заміщену конденсовану кільцеву систему;
- R_5 і R_6 незалежно вибрані з групи, утвореної воднем, заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, заміщеним або незаміщеним алкенілом, заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним ароматичним або неароматичним гетероциклілом, заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галогеном, або утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, заміщену або незаміщену ароматичну або неароматичну гетероциклічну групу;
- n вибраний з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8;
- t являє собою 1, 2 або 3;
- R_8 і R_9 кожний незалежно вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного алкенілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного ароматичного або неароматичного гетероциклілу, заміщеного або незаміщеного алкокси, заміщеного або незаміщеного арилокси і галогену;
- або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або сольвату.
2. Застосування сигма-ліганду за п. 1, де біль вибраний з гострого і/або хронічного болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання, зокрема поверхневого і/або глибокого болю на фоні хірургічного ушкодження тканини і/або невропатичного болю, невралгії, алодинії, каузалгії, гіпералгезії, гіперестезії, гіперпатії, неврити або невропатії на фоні хірургічного втручання.
3. Застосування сигма-ліганду за п. 1 або 2, де сигма-ліганд вибраний з антагоніста сигма-рецептора, переважно вибраний з нейтрального антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.
4. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-3, де R_1 вибраний з H, $-\text{COR}_8$ і заміщеного або незаміщеного алкілу.
5. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-4, де R_2 являє собою H або алкіл.
6. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-5, де R_3 і R_4 разом утворюють конденсовану нафтильну кільцеву систему.
7. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-6, де R_5 і R_6 разом утворюють морфолін-4-ільну групу.
8. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-7, де сигма-ліганд являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі]етил}морфолін або його фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер або сольват.
9. Застосування сигма-ліганду за будь-яким з пп. 1-8, де сигма-ліганд являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі]етил}морфоліну гідрохлорид.
10. Застосування сигма-ліганду, як визначено за будь-яким з пп. 1-9, для отримання лікарського засобу для профілактики і/або лікування болю, розвиненого внаслідок хірургічного втручання.
11. Спосіб лікування пацієнта, який страждає на біль, розвинений внаслідок хірургічного втручання, або, ймовірно, страждає на біль в результаті хірургічного втручання, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сигма-ліганду, як визначено за будь-яким з пп. 1-9.

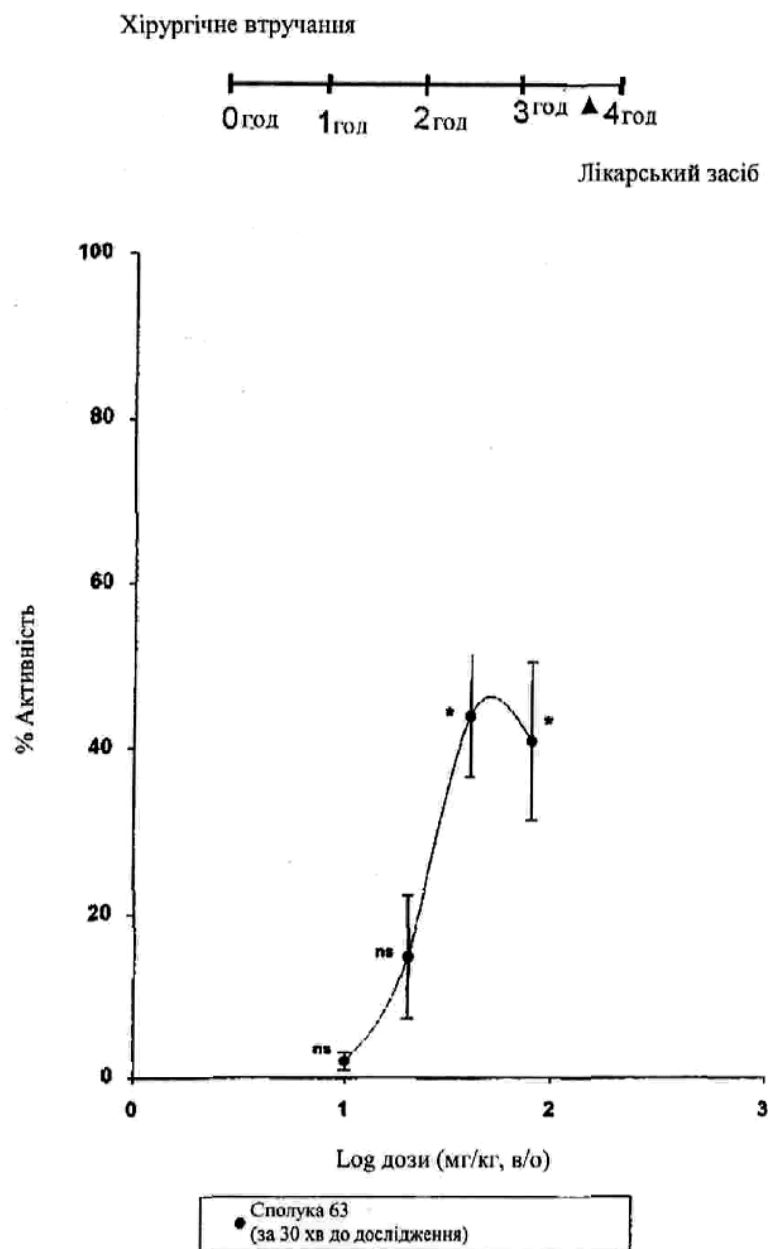
Хірургічне втручання

0 год 1 год 2 год 3 год ▲ 4 год

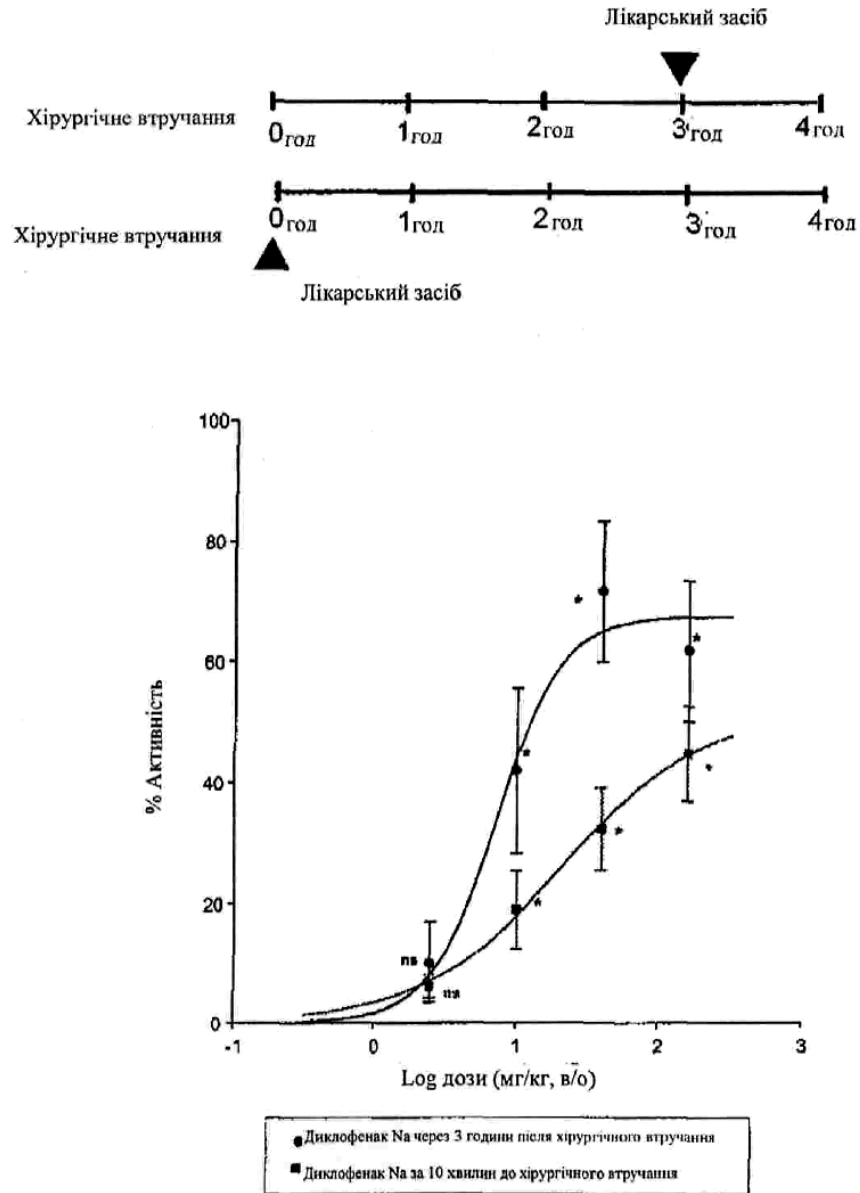
Лікарський засіб



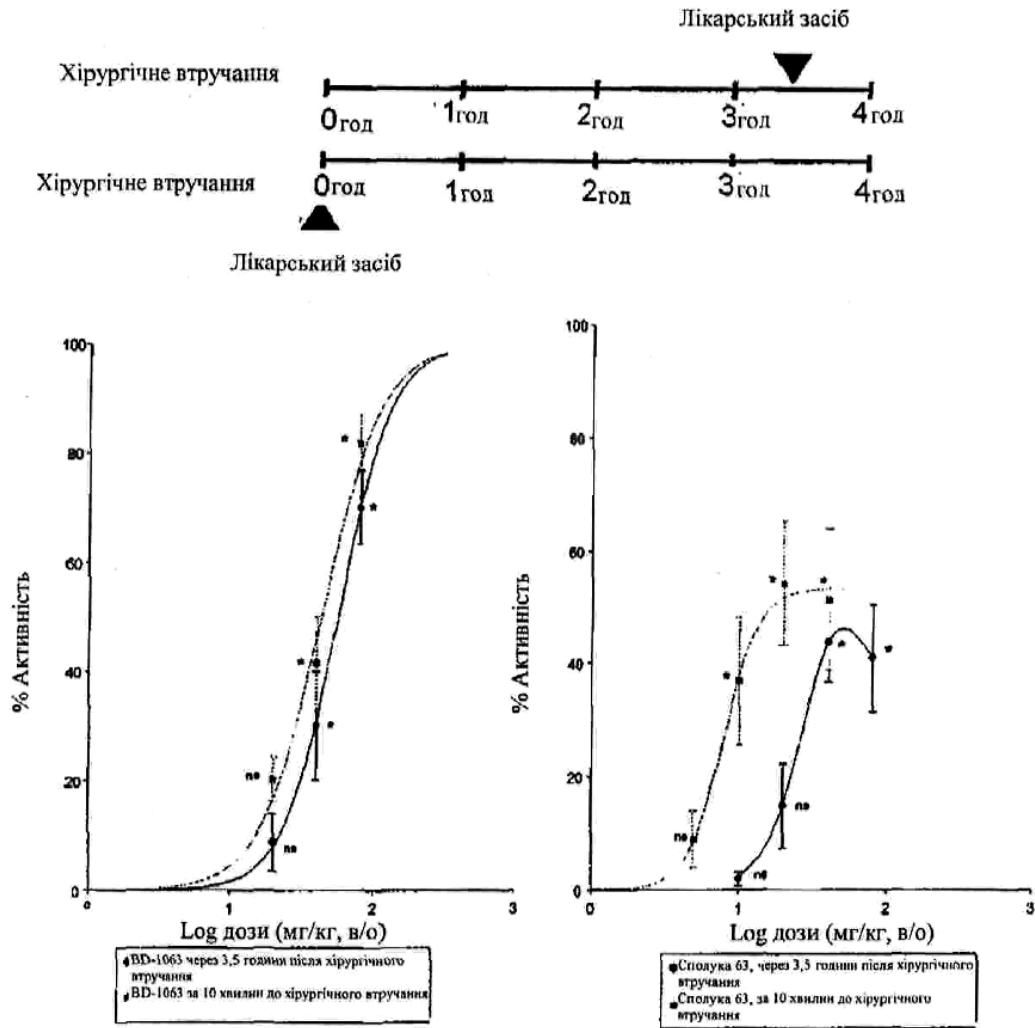
Фіг. 1



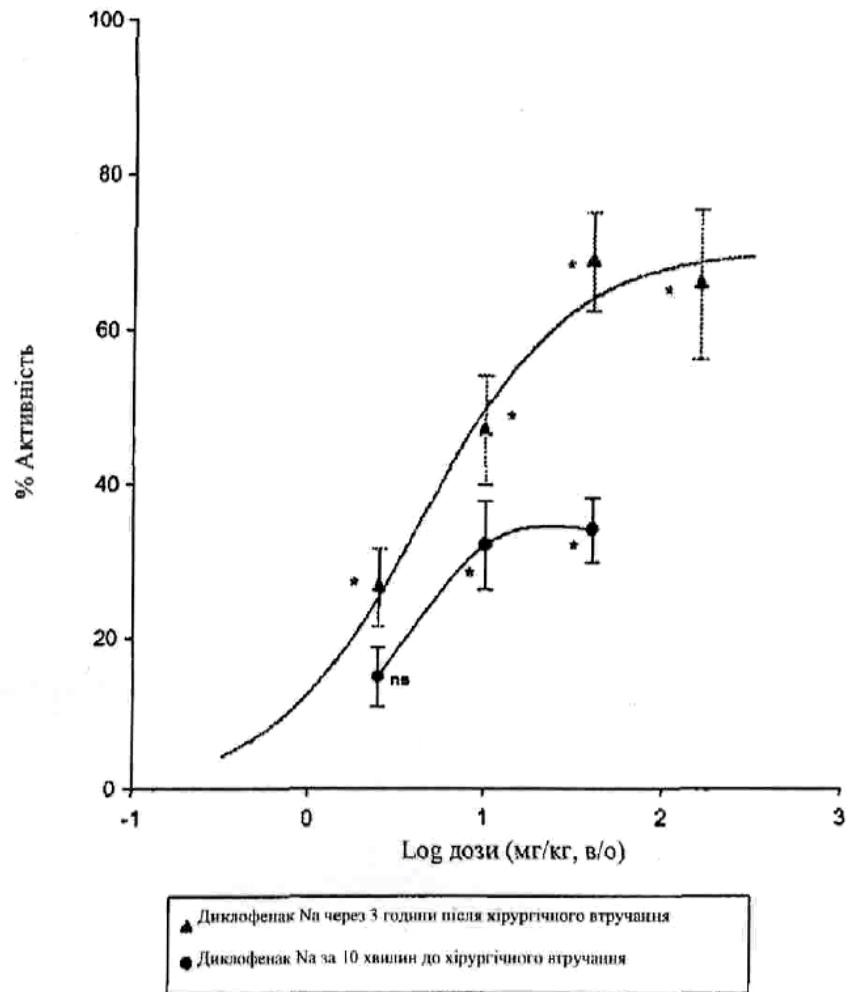
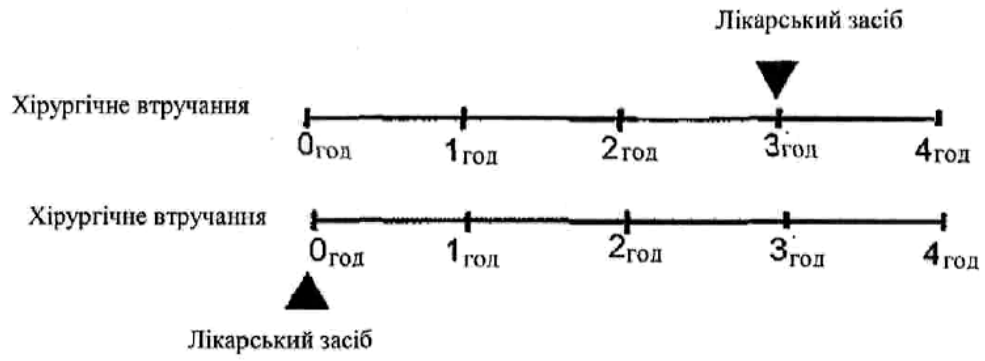
Фіг. 2



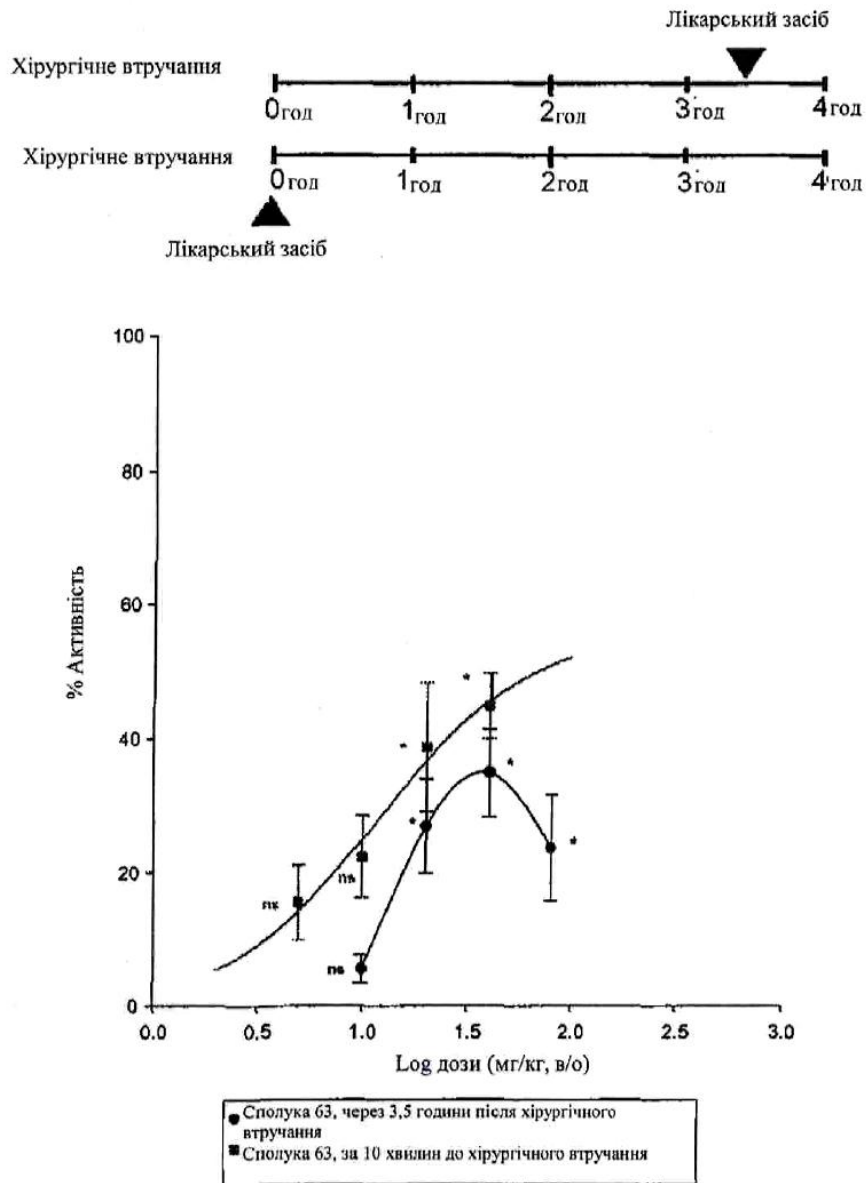
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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