



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216964 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100127236

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/03

歐洲專利局

10382215.1

(71)申請人：以斯提夫博士實驗室股份有限公司(西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：維拉赫那德茲 約瑟 VELA HERNANDEZ, JOSE MIGUEL (ES)；沙瑪尼羅卡斯塔那多 丹尼爾 ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL (ES)；普瑞迪柯尼亞斯 瑪格莉特 PUIG RIERA DE CONIAS, MARGARITA (ES)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：16 共 74 頁

(54)名稱

σ 配位體在類鴉片引發之痛覺過敏上的用途

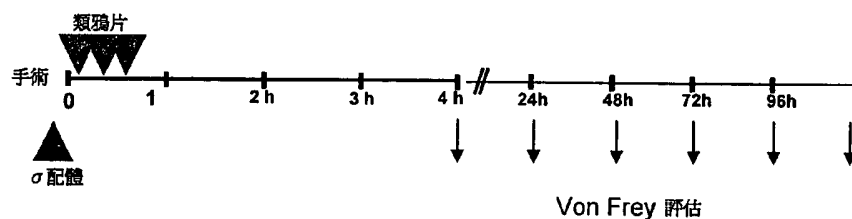
USE OF SIGMA LIGANDS IN OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA

(57)摘要

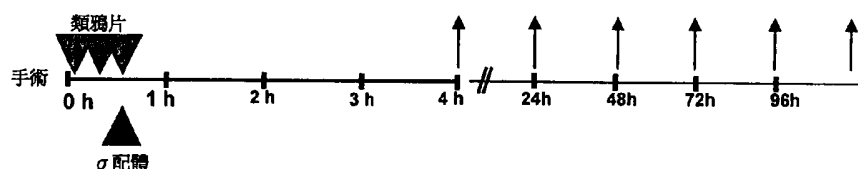
本發明係有關 σ 配體、特別是式 (I) 的 σ 配體於預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏 (OIH) 的用途。

實驗方案N°1 (圍術期給藥)

範例1:



範例2:





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216964 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100127236

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/03

歐洲專利局

10382215.1

(71)申請人：以斯提夫博士實驗室股份有限公司(西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：維拉赫那德茲 約瑟 VELA HERNANDEZ, JOSE MIGUEL (ES)；沙瑪尼羅卡斯塔那多 丹尼爾 ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL (ES)；普瑞迪柯尼亞斯 瑪格莉特 PUIG RIERA DE CONIAS, MARGARITA (ES)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：16 共 74 頁

(54)名稱

σ 配位體在類鴉片引發之痛覺過敏上的用途

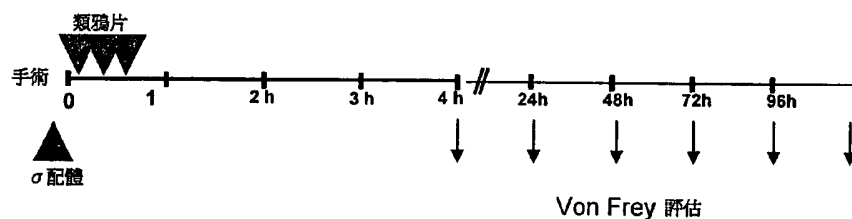
USE OF SIGMA LIGANDS IN OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA

(57)摘要

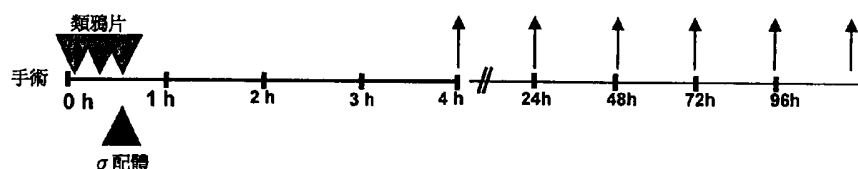
本發明係有關 σ 配體、特別是式 (I) 的 σ 配體於預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏 (OIH) 的用途。

實驗方案N°1 (圍術期給藥)

範例1:



範例2:



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關 σ 受體配體在預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏（OIH）中的用途，包括類鴉片與 σ 受體配體的組合用於OIH的治療和/或預防。

【先前技術】

類鴉片和鴉片製劑是在臨床實踐中廣泛使用的強力鎮痛藥。鴉片製劑是指從罌粟莢果（罌粟；*Papaver Somniferum*）提取的生物鹼類以及它們的與類鴉片受體結合的半合成的對應物。本質上說，被稱作鴉片製劑，它必須是天然類鴉片受體激動劑，或者從一種天然生物鹼類分子開始精製過程。一旦在化學上發生改變，例如將嗎啡轉變成海洛因的過程，藥物被標註為半合成鴉片製劑或半合成類鴉片，這些術語可以互換使用。半合成鴉片製劑（或半合成類鴉片）包括海洛因（二乙醯嗎啡）、氧可酮、氫可酮、二氫可待因、氫嗎啡酮、氧嗎啡酮、丁丙諾啡和埃托啡。相比之下，類鴉片是用於與類鴉片受體結合的任何藥物的總括性術語。類鴉片包括所有鴉片製劑以及與類鴉片受體結合的任何合成的藥物。合成的類鴉片包括美沙酮、呱替啶、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡吩坦尼、曲馬多、他噴他多和洛呱丁胺。

類鴉片和鴉片製劑藥物典型地按照它們對藥物作為配體特異性結合的細胞和分化組織受體的結合選擇性來分類

。存在三種明確定義的或“經典”類型的類鴉片受體： μ (μ)、 δ (δ)和 κ (κ)。最近，鑒定到編碼被稱為ORL1（類鴉片受體樣蛋白）的“孤兒”受體的cDNA，其與“經典的”類鴉片受體具有高度同源性。所有類鴉片受體都是G-蛋白偶聯受體，並具有相同的通用結構：細胞外N-端區域、七個跨膜結構域和細胞內C-端尾部結構。也已經假定了支持每種受體亞型和其他新的、性質不太明確的類鴉片受體類型的藥理學證據。公知的類鴉片鎮痛藥選擇性結合並活化類鴉片 μ 受體；也就是說，它們在 μ 類鴉片受體處起到激動劑的作用。然而， σ 受體不被視為類鴉片受體。

類鴉片鎮痛藥被推薦用於治療中度到重度疼痛，包括在手術和創傷後以及在許多患有癌症的患者中發生的疼痛。除了緩解疼痛之外，類鴉片鎮痛藥還產生多種常見的公知副作用（例如鎮靜、嘔吐、便秘、呼吸抑制、依賴性）。

除了上面提到的副作用之外，最近已經認識到，類鴉片鎮痛藥也可以啟動促痛覺機制，導致類鴉片引發的痛覺過敏（OIH）現象[也稱為類鴉片引發的異常痛覺敏感性]。OIH是類鴉片療法的被普遍接受的併發症，其特徵為增強的痛覺敏感性。多少有些矛盾的是，旨在緩解疼痛的類鴉片療法可能使患者對疼痛更加敏感並潛在地可能加重他們已有的疼痛。事實上，當鴉片類鴉片療法失敗時，應該對OIH進行區別考慮。因此，類鴉片止痛效能的任何明顯

的降低，可能至少部分是由於 OIH 的存在而不是反映了疾病狀態的惡化和/或藥理學耐受性的發生。

正如在本技術領域中所公開的（Sandford, M. 等，*Pain Physician* 2009; 12:679-684），OIH 的存在通過基礎科學證據（Mao, J.，*Pain* 2002; 100:213-217）和臨床證據（Guignard, B. 等，*Anesthesiology* 2000，93:409-417 和 Angst, M.S. 等，*Anesthesiology* 2006，104:570-587）得到證實。此外，對於 OIH 還討論的神經生物學機制，其係有關中央穀氨酸胺能系統、脊髓強啡肽或下行易化。

服用類鴉片的個體為 OIH 提供了證據，他們可能發展出對傷害刺激的增加的敏感性（痛覺過敏），甚至演化出對以前的非傷害刺激的疼痛回應（痛覺超敏（allodynia））。在 OIH 中增加的疼痛可能來自於下列一種或多種：在缺乏傷害刺激條件下的疼痛（自發性疼痛）、對簡單刺激回應的疼痛持續時間增加（進行性疼痛或痛覺過敏）、疼痛閾值降低（痛覺超敏）、對閾上刺激的回應性增加（痛覺過敏）、疼痛或痛覺過敏擴散到未受傷組織（牽涉性疼痛和次級痛覺過敏）以及異常感覺（例如感覺遲鈍、感覺異常）。

OIH 是通常與長期使用類鴉片相關的現象，但是某些研究證明，在僅僅使用單劑類鴉片後也可能發生這種效應（E. Celerier 等，*J. Neurosci.* 21, 4074-4080 (2001)）。因此，OIH 在急性和慢性類鴉片給藥兩者後發生。由此，OIH 是慢性類鴉片療法的認可程度較低的副作用。但是，

隨著因為慢性疼痛而接受類鴉片的患者數量的增加，它變得越來越普遍（Trescot, A.M. 等，*Pain Physician* 2008; 11:S12-S16）。

疼痛強度的增加可能在停止類鴉片療法後發生，但是這種異常增加的疼痛敏感性包括痛覺過敏或痛覺超敏，在已經給藥類鴉片藥物的物件中，在不存在明顯的類鴉片停止服藥的情況下也可能發生。

已經提出，構成 OIH 的基礎的細胞學機制與神經病理疼痛和止痛耐受性的機制具有共同之處，涉及增加的穀氨醯胺能信號傳導和 *N*-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）-一氧化氮合酶（NOS）-一氧化氮（NO）信號傳導級聯系統的持續活化。

提出的構成類鴉片引發的興奮信號傳導的基礎的另一種機制包括通過 G_{12} -偶聯的類鴉片受體刺激腺苷酸環化酶形成，其對抗通過 $G_{i/o}$ -偶聯的類鴉片受體的腺苷酸環化酶形成的抑制，從而減弱了疼痛緩解水準（Smith, M.T., *Acute Pain* 2008; 10:199-200）。

已知類鴉片鎮痛藥與阻斷興奮性類鴉片信號傳導途徑的藥劑的組合，能夠改善疼痛緩解。一些策略包括將類鴉片鎮痛藥與 NMDA-受體拮抗劑例如低劑量氯胺酮組合，最近，臨床試驗已經調查了超低劑量的納曲酮（非選擇性類鴉片拮抗劑）與類鴉片激動劑例如嗎啡和氧可酮的組合，以選擇性阻斷經 G_{12} -偶聯的類鴉片受體的信號傳導（Smith, M.T., *Acute Pain*; 2008; 10; 199-200），其可用於

製造用以預防和/或治療類鴉片引發的痛覺過敏。

σ 受體是在製藥學中極為重要的非類鴉片受體。 σ 結合位點對於某些阿片製劑苯並嗎啡烷的右旋異構體例如 (+)SKF 10047、(+)環佐辛和 (+)噴他佐辛並對某些發作性睡病藥物例如氟哌啶醇具有較佳親和性。 σ 受體具有至少兩種亞型，其可以通過這些藥理活性藥物的立體選擇性異構體來區分。SKF 10047對於 σ_1 (σ -1) 位點具有納摩爾級的親和性，並對 σ_2 (σ -2) 位點具有微摩爾級親和性。氟哌啶醇對於兩種亞型具有類似親和性。

已經報導，一些 σ 受體配體（即氟哌啶醇）與類鴉片的組合，能夠在小鼠（Mei J和Pasternak GW，小鼠中類鴉片止痛的 σ_1 受體調節（Sigma 1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse），J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):1070-1074）和大鼠（Chien CC和Pasternak GW， σ 拮抗劑在大鼠中加強類鴉片止痛（Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats），Neurosci Lett. 1995, 190(2):137-139）的急性熱傷害試驗（即輻射熱甩尾試驗）模型中調節類鴉片（ κ 和 μ 類鴉片兩者）的止痛效果。最近已經顯示，一些 σ -1受體拮抗劑在急性熱傷害疼痛模型中增強類鴉片止痛，並且這種止痛的增強不會伴生類鴉片副作用（即依賴性）的增強（WO 2009/130310）。然而，關於 σ -1受體配體對OIH的抑制沒有資訊可用。

OIH的治療可能是耗時的，並且時常是不切實際的。

使患者斷絕高劑量類鴉片常常需要時間和耐心。當降低類鴉片劑量時，患者可能經歷暫時的疼痛增加或疼痛加劇，並且可能直到達到類鴉片的某個臨界劑量後，痛覺過敏效應才可以減輕。

對於干預疼痛的專業人員來說，打斷 OIH 循環是有吸引力的作用過程。因此，對於能夠作為類鴉片療法的佐劑用於製造用以預防和 / 或治療相關的 OIH 的物質，仍存在著需求。

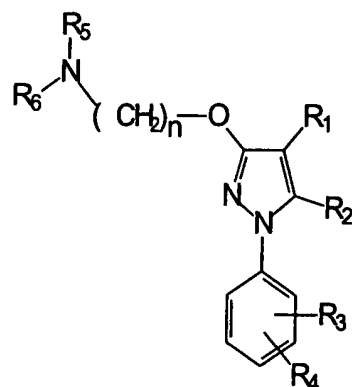
【發明內容】

發明簡述

本發明係有關 σ 配體在疼痛的類鴉片療法中作為佐劑的用途，用以預防和 / 或治療與所述類鴉片療法相關的 OIH。尤其當 σ 配體是 σ -1 受體拮抗劑、較佳採取（中性）拮抗劑、反激動劑或部分拮抗劑形式時，本發明的益處更加明顯。

因此，本發明的一個方面係有關用以預防和 / 或治療與類鴉片療法相關的 OIH 的 σ 配體。

在較佳實施方案中，醫藥上可接受之該 σ 配體係具有通式（I）；或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前體藥物或溶劑合物：



(II)

其中

R₁選自氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代非芳香族雜環基、取代或未取代芳香族雜環基、取代或未取代雜環基烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和鹵素；

R₂選自氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代雜環基烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和鹵素；

R₃和**R₄**獨立地選自氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環

基、取代或未取代雜環基烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵
 素，或它們合在一起形成隨意取代的稠合環系統；

R_5 和 R_6 獨立地選自氫、取代或未取代烷基、取代或未
 取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取
 代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環
 基、取代或未取代雜環基烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵
 素，或與它們所連接的氮原子合在一起形成取代或未取代
 的芳香族或非芳香族雜環基；

n 選自1、2、3、4、5、6、7和8；

t 是1、2或3；

R_8 和 R_9 各自獨立地選自氫、取代或未取代烷基、取代
 或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基
 、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代
 烷氧基、取代或未取代芳氧基和鹵素。

本發明的另一個方面係有關使用如上定義的 σ 配體在
 製備用於製造用以預防和/或治療與類鴉片療法相關的OIH
 的藥物中的用途。

本發明的另一方面是治療患有與類鴉片療法相關的
 OIH的患者的方法，所述方法包括向需要這種治療或預防
 的患者給藥治療有效量的如上定義的 σ 配體。

本發明的另一方面係有關至少一種如上定義的 σ 配體與至少一種類鴉片或阿片製劑化合物的組合，其同時、分別或相繼給藥，用於製造用以預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏。

這些方面及其較佳實施方案在申請專利範圍中也進一步定義。

發明詳述

在本發明的上下文中，下面的術語具有下面詳述的意義。

“烷基”是指由1至12個碳原子構成的、不含不飽和度並通過單鍵連接到分子的其餘部分上的直鏈或支鏈烴鏈基團，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。烷基可以隨意被一個或多個取代基取代，所述取代基是例如芳基、鹵素、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、醯基、烷氧基羰基、胺基、硝基、巰基、烷基硫基等，較佳的烷基具有1至6個碳原子。如果被芳基取代，它對應於“芳烷基”例如苯甲基或苯乙基。如果被雜環基取代，它對應於“雜環基烷基”。

“烯基”是指由2至12個碳原子構成的、含有至少一個不飽和度並通過單鍵連接到分子的其餘部分上的直鏈或支鏈烴鏈基團。烯基可以隨意被一個或多個取代基取代，所述取代基是例如芳基、鹵素、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、醯基、烷氧基羰基、胺基、硝基、巰基、烷基

硫基等。較佳的烯基具有2至6個碳原子。

“環烷基”是指穩定的3-10元的單環或二環基團，其是飽和或部分飽和的並且只由碳和氫原子構成，例如環己基或金剛烷基。除非在本說明書中特別陳述，否則術語“環烷基”意味著包含隨意被一個或多個取代基取代的環烷基，所述取代基是例如烷基、鹵素、羥基、胺基、氰基、硝基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基等。

“芳基”是指單個或多個芳香環基團，包括含有分開的和/或稠合芳基的多環基團。典型的芳基含有1至3個分開的或稠合的環以及6至約18個碳環原子，例如苯基、萘基、茚基、菲基或蒽基。芳基可以隨意被一個或多個取代基取代，所述取代基是例如羥基、巰基、鹵素、烷基、苯基、烷氧基、鹵代烷基、硝基、氰基、二烷基胺基、胺基烷基、鹽基、烷氧基羰基等。

“雜環基”是指由碳原子和1至5個選自氮、氧和硫的雜原子構成的3-15元環基團，較佳為具有一個或多個雜原子的4-8元環，更佳為具有一個或多個雜原子的5或6元環。它可以是芳香族或非芳香族的。出於本發明的目的，雜環可以是單環、二環或三環的環系統，其可以包括稠合環系統；並且雜環基中的氮、碳或硫原子可以隨意被氧化；氮原子可以隨意被季銨化；並且雜環基可以是部分或完全飽和的或芳香族的。這種雜環的實例包括但不限於氮雜卓、苯並咪唑、苯並噻唑、呋喃、異噻唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻吩、噻二唑、四氫呋喃、香豆素、嗎

啉、吡咯、吡啶、噁唑、異噁唑、三唑、咪唑等。

“烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基團，其中 R_a 是如上所定義的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

“胺基”是指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 的基團，隨意被季銨化，例如甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、丙基胺基等。

“鹵素”、“鹵基”或“鹵”是指溴、氯、碘或氟。

本文中，在本發明的化合物中指稱的被取代基團是指可以在一個或多個可用位置被一個或多個適合基團取代的特定組成部分，所述適合基團例如鹵素如氟、氯、溴和碘，氰基，羥基，硝基，疊氮基，烷醯基例如 C_{1-6} 烷醯基例如醯基等，甲醯胺基，烷基包括具有1至約12個碳原子或1至約6個碳原子、更佳1-3個碳原子的烷基，烯基和炔基包括具有一個或多個不飽和連鍵和2至約12個碳原子或2至約6個碳原子的烯基和炔基，具有一個或多個氧連鍵和1至約12個碳原子或1至約6個碳原子的烷氧基，芳氧基例如苯氧基，烷基硫基包括具有一個或多個硫醚鍵和1至約12個碳原子或1至約6個碳原子的組成部分，烷基亞磺醯基包括具有一個或多個亞磺醯基連鍵和1至約12個碳原子或1至約6個碳原子的組成部分，烷基磺醯基包括具有一個或多個磺醯基連鍵和1至約12個碳原子或1至約6個碳原子的組成部分，胺基烷基例如具有一個或多個N原子和1至約12個碳原子或1至約6個碳原子的基團，具有6個或更多個碳原子的碳環芳基、特別是苯基或萘基，以及芳烷基例如苯甲基

。除非另有指明，否則隨意被取代的基團可以在基團的每個可取代位置具有取代基，並且每個取代彼此獨立。

術語“鹽”必須被理解為本發明中使用的活性化合物的任何形式，其中所述化合物處於離子形式或帶電荷並與抗衡離子（陽離子或陰離子）成對或是在溶液中。該定義還包括季銨鹽和活性分子與其他分子和離子的絡合物，特別是通過離子相互作用形成的絡合物。具體來說，定義包括生理可接受的鹽；該術語必須被理解為與“藥理可接受的鹽”或“醫藥上可接受之鹽”等同。

在本發明的文本中，“醫藥上可接受之鹽”是指當以適合方式用於治療、施用或使用在特別是人類和/或哺乳動物中時，在生理上可耐受的（一般是指它無毒性，特別是作為抗衡離子的結果）任何鹽。這些生理可接受的鹽可以與陽離子或鹼形成，並且在本發明的情形中，被理解為是由本發明中使用的至少一種化合物、通常為酸（去質子化的）例如陰離子與至少一種可生理耐受的陽離子、較佳為無機陽離子所形成的鹽，特別是在用於人類和/或哺乳動物時。特別較佳的是具有鹼金屬和鹼土金屬的鹽，以及與銨陽離子（ NH_4^+ ）形成的鹽，較佳的鹽是與（單）或（二）鈉、（單）或（二）鉀、鎂或鈣形成的鹽。這些生理可接受的鹽也可以與陰離子或酸形成，並且在本發明的情形中，被理解為是由本發明中使用的至少一種化合物——通常為在例如氮中質子化的——例如陽離子與至少一種可生理耐受的陰離子所形成的鹽，特別是在用於人類和/或

哺乳動物時。在本發明的情形中，該定義具體包括了由生理可耐受酸形成的鹽，即特定活性化合物與生理可耐受的有機酸或無機酸的鹽，特別是在用於人類和/或哺乳動物時。這種類型的鹽的實例是與鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、扁桃酸、延胡索酸、乳酸和檸檬酸形成的鹽。

在本發明中，術語“溶劑合物”應該被理解為是指本發明的活性化合物的任何形式，其中所述化合物通過與共價鍵與另一種分子（一般為極性溶劑）鍵合，包括特別是水合物和醇化物，例如甲醇化物。較佳的溶劑是水。

作為 σ 配體的前體藥物、特別是式（I）化合物的前體藥物的任何化合物，也在本發明的範圍內。術語“前體藥物”以其最廣義的意義使用，並涵蓋在體內轉變成本發明的化合物的衍生物。前體藥物的實例包括但不限於式（I）化合物的衍生物和代謝物，其包含可生物水解的組成部分例如可生物水解的醯胺、可生物水解的酯、可生物水解的胺基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的醯脲和可生物水解的磷酸酯類似物。較佳情況下，具有羧酸官能團的化合物的前體藥物是羧酸的短鏈烷基酯。羧酸酯可以通過分子上存在的任何羧酸組成部分的酯化方便地形成。前體藥物典型地使用公知的方法製備，例如由Burger的《藥物化學和藥物發現》（*Medicinal Chemistry and Drug Discovery*）第六版（Donald J. Abraham主編，2001, Wiley）、《前體藥物設計與應用》（*Design and*

Applications of Prodrugs) (H. Bundgaard主編, 1985, Harwood Academic Publishers) 和 Krogsgaard-Larsen 等的《藥物設計和發現教本》(Textbook of Drug design and Discovery) (Taylor & Francis (2002年4月)) 所描述的方法。

本文中提到的任何化合物都打算表示該特定化合物以及某些變化或形式。具體來說，在本文中提到的化合物可以具有不對稱中心，因此以不同的對映異構體或非對映異構體形式存在。因此，任何本文中提到的給定化合物打算表示外消旋物、一種或多種對映異構形式、一種或多種非對映異構形式及其混合物中的任一種。同樣地，雙鍵周圍的立體異構或幾何異構現象也是可能的，因此在某些情況下分子可以作為(E)-異構體或(Z)-異構體(反式和順式異構體)存在。如果分子含有幾個雙鍵，每個雙鍵將具有其自己的異體異構，其與分子的其他雙鍵的立體異構可能是相同或不同的。此外，本文中提到的化合物可以作為阻轉異構體存在。本文中提到的化合物的所有立體異構體包括對映異構體、非對映異構體、幾何異構體和阻轉異構體及其混合物，都被考慮在本發明的範圍內。

此外，本文中提到的任何化合物可以作互變異構體存在。具體來說，術語互變異構體是指化合物的存在於平衡之中並且容易從一種異構形式轉變成另一種異構形式的兩種或更多種結構異構體之一。常見的互變異構對是胺-亞胺、醯胺-亞胺酸、酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺等。

除非另有指明，否則本發明的化合物還意味著包括同位素標記的形式，即差別僅僅是存在一個或多個富集同位素原子的化合物。例如，除了用氘或氚代替至少一個氫原子、或用富集 ^{13}C -或 ^{14}C 的碳代替至少一個碳、或用富集 ^{15}N 的氮代替至少一個氮之外具有本發明的結構的化合物，在本發明的範圍之內。

σ配體、特別是式 (I) 的化合物或其鹽或溶劑合物，較佳採取醫藥上可接受之或基本上純的形式。醫藥上可接受之形式尤其是指除了藥物添加劑例如稀釋劑和載體之外，具有醫藥上可接受之的純度水準，並且不包含在正常劑量水準下被認為有毒的物質。藥物物質的純度水準較佳高於 50%、更佳高於 70%、最佳高於 90%。在較佳實施方案中，式 (I) 的化合物或其鹽、溶劑合物或前體藥物高於 95%。

正如前面提到的，術語“醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前體藥物”是指任何鹽、溶劑合物或任何其他化合物，其在給藥於受體後能夠提供（直接或間接地）本文所述的化合物。然而，應該認識到，不醫藥上可接受之的鹽、溶劑合物和前體藥物也落於本發明的範圍內，因為它們在醫藥上可接受之鹽、溶劑合物和前體藥物的製備中可能是有用的。鹽、溶劑合物和前體藥物的製備可以通過本技術領域中已知的方法來進行。

當在本文中使用时，術語“治療”包括類鴉片引發的痛覺過敏（OIH）的根除、消除、逆轉、減輕、改變或控

制。

當在本文中使用时，術語“預防”是指在疾病或病症、在本文中是類鴉片引發的痛覺過敏（OIH）發作之前，避免所述疾病或病症、使其降到最低或難以發生或發展的治療性能力。

因此，使用“治療”和“預防”，總體上是指至少抑制或改善與影響物件的病症相關的症狀，其中抑制和改善以廣義使用，是指至少降低參數的幅度，例如與待治療的病症例如OIH相關的症狀。因此，本發明的方法還包括病症被完全抑制例如阻止其發生或被停止或終止，使得物件不再經歷病症的情形。因此，本發明的方法包括急性和慢性OIH的預防和治療兩者。

當在本文中使用时，術語“ σ 配體”或“ σ 受體配體”是指任何與 σ 受體結合的化合物。正如前面所陳述的， σ 配體較佳為採取（中性）拮抗劑、反激動劑或部分拮抗劑形式的 σ 受體拮抗劑。

“激動劑”被定義為與受體結合並具有內在效應，因此當它與受體接觸時增加了受體的基礎活性的化合物。

“拮抗劑”被定義為與激動劑或反激動劑競爭性地與受體的結合，從而阻斷激動劑或反激動劑對受體的作用的化合物。然而，拮抗劑（也稱為“中性”拮抗劑）對組成型受體活性沒有影響。拮抗劑通過與受體上的活性位點或變構位點結合來介導其效應，或者它們可能在一般不參與受體活性的生物調控的獨特結合位點處相互作用。取決於

拮抗劑。受體複合物的壽命，拮抗劑活性可能是可逆的或不可逆的，所述壽命反過來取決於拮抗劑受體結合的本質。

“部分拮抗劑”被定義為與受體結合並產生拮抗劑應答的化合物；然而，部分拮抗劑不產生完整的拮抗劑應答。部分拮抗劑是弱拮抗劑，從而部分阻斷激動劑或反激動劑對受體的作用。

“反激動劑”被定義為通過佔據相同受體而產生與激動劑相反的效應，從而降低受體的基礎活性（即由受體介導的信號傳導）的化合物。這樣的化合物也被稱為負性拮抗劑。反激動劑是受體的配體，其引起受體採取與不存在任何配體情況下出現的基礎狀態相比無活性的狀態。因此，儘管拮抗劑能夠抑制激動劑的活性，但反激動劑是能夠在不存在激動劑的情況下改變受體的構象的配體。

在本申請案中使用的“ σ 受體”是公知的並使用下列引用語來定義：“該結合位點代表了與類鴉片、NMDA、多巴胺能和其他已知神經遞質或激素受體家族不同的典型蛋白”（G. Ronsisvalle等，Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)）。基於配體結合研究、解剖學分佈和生物化學特徵的藥理學資料辨別出至少兩種不同亞型的 σ 受體（R. Quiron等，Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992)；M.L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994)；S.B. Hellewell和W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)）（G. Ronsisvalle等，Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509

(2001))。σ受體的蛋白質序列 (Sigma 1 (σ1) 和 Sigma 2 (σ2)) 在本技術領域中是已知的 (例如 Prasad, P.D.等, J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998))。它們顯示出對各種鎮痛藥 (例如噴他佐辛) 的非常高的親和性。

在本申請案中使用的“與σ受體結合的化合物”或“σ配體”被定義為對σ受體的 IC₅₀ 值 ≤ 5000 nM、更佳 ≤ 1000 nM、更佳 ≤ 500 nM 的化合物。更佳情況下, IC₅₀ 值 ≤ 250 nM。更佳情況下, IC₅₀ 值 ≤ 100 nM。最佳情況下, IC₅₀ 值 ≤ 50 nM。半數最大抑制濃度 (IC₅₀) 是化合物抑制生物或生物化學功能的有效性的度量。IC₅₀ 是置換了 50% 放射性配體特異性結合的競爭配體的濃度。此外, 當在本申請案中使用時, 用語“與σ受體結合的化合物”被定義為使用特異性針對σ受體 (例如較佳為 [³H]-(+)噴他佐辛) 的 10 nM 放射性配體時具有至少 ≥ 50% 的置換, 其中σ受體可以是任何σ受體類型。較佳情況下, 所述化合物與σ-1受體亞型結合。

與σ受體結合的化合物、通常也被稱為σ配體, 在本技術領域中是公知的。它們中的許多被上面的“與σ受體結合的化合物”定義所涵蓋。儘管σ配體有許多已知用途, 例如抗精神病藥物、抗焦慮藥、抗抑鬱藥、中風治療、抗癲病藥和許多其他適應症包括抗偏頭痛和全身疼痛, 但在本技術領域中沒有提到這些化合物可用於治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏 (OIH)。

表 1 列出了本技術領域中已知的σ配體 (即具有的 IC₅₀

≤ 5000 nM)。這些化合物中的一些可以與 σ -1 和 / 或 σ -2 受體結合。這些 σ 配體也包括它們相應的鹽、鹼和酸。

表 1

(-)- α -氨基吡啶洛爾半延胡索酸鹽	鹽酸庫他美新
(-)-(1R,2S)-順式-N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-2-吡咯烷並環己胺	鹽酸環苯紫林
(-)-1-[1-(3-氯苯基)吡咯烷-2-基甲基]-4-(2-苯基乙基)哌嗪	環己醯亞胺
(-)-硫酸司巴丁五水合物	鹽酸賽庚啶
(+)-喜巴辛	鹽酸達羅紅
($\pm$)-1-環己基-4-[3-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙基]哌嗪	地美溴鉍
(1S,5R)-3-[2-(2-金剛烷基)乙基]-1,8,8-三甲基-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽	苯甲酸地那鉍
(2-二丁基胺基-乙基)-胺基甲酸 2-(4-苯並呋喃-2-基甲基)-哌嗪-1-基)-乙基酯	檸檬酸地普托品
(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苯甲基)-胺基甲酸 1-(3-甲氧基-2-硝基-苯甲基)-哌啶-3-基甲基酯	地氯雷他定
(4 α ,8 α)-6-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基甲基)-6-羥基十氫異喹啉；(4 α ,8 α -順式)-6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基甲基)全氫化異喹啉-6-醇	馬來酸右溴苯那敏
(4 α ,8 α)-2-苯甲基-6-(4-氟苯基)-6-羥基十氫異喹啉	馬來酸右氯苯那敏
(6aR,9R)-5-溴-7-甲基-N-(2-丙炔基)-4,6,6a,7,8,9-六氫吡啶並[4,3-fg]喹啉-9-氮甲醯	鹽酸右芬氟拉明
(S)-(-)-N-(2-胺基-3-苯基丙基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽	鹽酸雙環胺
(S)-甲基安非他明鹽酸鹽	鹽酸安非拉酮
[1-(9-乙基-9H-嘌呤-3-基甲基)-吡咯烷-3-基]-胺基甲酸 1-(3-苯甲氧基-4-甲氧基-苯甲基)-哌啶-3-基甲基酯	鹽酸二甲異喹
[1-(9-乙基-9H-嘌呤-3-基甲基)-吡咯烷-3-基]-胺基甲酸 2-(叔丁氧基羰基-萘-1-基甲基-胺基)-乙基酯	二甲茛定馬來酸鹽
[4-(4-乙基-3,5-二甲基-吡啶-1-基)-苯基]-[4-(3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基]-M乙酮	雙苯馬尼甲硫酸酯
1-(1,2-二苯基乙基)哌啶馬來酸鹽，(+/-)	鹽酸二苯哌啶丁醇

1-(1,4-乙醇-1,2,3,4-四氫-2-萘基甲基)-4-甲基哌嗪水合物；1-(苯並二環[2.2.2]辛烯-2-基甲基)-4-甲基哌嗪水合物	鹽酸地芬諾酯
1-(1-金剛烷基)-2-[4-(2H-萘並[1,8-cd]異噻唑-2-基甲基)哌啶- 1-基]乙醇S,S-二氧化物鹽酸鹽	鹽酸二苯拉林
1-(1-萘基)哌嗪鹽酸鹽	氫溴酸二丙基多巴胺
1-(2-苯甲氧基乙基)-4-(3-苯基丙基)哌嗪二鹽酸鹽	鹽酸多塞平
1-(2-苯基乙基)哌啶草酸鹽	鹽酸達克羅寧
1-(3-氯苯基)哌嗪鹽酸鹽	依巴斯汀
1-(3-氯噻吩-2-基)-2-[4-(4-氟苯甲基)哌啶-1-基]乙醇	益康唑硝酸鹽
1-(4-溴-苯磺醯基)-4-(2-叔丁基硫烷基-苯甲基)-哌嗪	鹽酸依匹斯汀
1-(4-氯-3-羥基苯基)-2-[4-(4-氟苯甲基)哌啶-1-基]乙醇	鹽酸依沙維林
1-(4-氯苯基)-3-(六氫氮雜卓-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	鹽酸愛普杷嗪
1-(4-氯苯基)-3(R)-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基甲基]吡咯烷- 2-酮 (-)-D-酒石酸鹽	鹽酸S(-)-依替必利
1-(4-氯苯基)-3(R)-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基甲基]吡咯烷- 2-酮二鹽酸鹽	依託芬那酯
1'-(4-氟苯甲基)-1,3-二氫螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]	乙氧硝唑異硫氰酸酯
1-(4-氟苯基)-4-[4-(5-氟-2-嘧啶基)-1-哌嗪基]-1-丁醇鹽酸鹽	鹽酸非莫西汀
1-(4-氟苯基)-4-[4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-1-丁醇； 1-[4- (4-氟苯基)-4-羥基丁基]-4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪	鹽酸芬氟拉明
1'-(4-苯基丁基)螺[1,3-二氫異苯並呋喃-1,4'-哌啶]	芬替康唑硝酸鹽
1-(環丁基甲基)-2-[3-苯基-2(E)-丙烯基]吡咯烷鹽酸鹽	鹽酸非呱西特
1-(環己基甲基)-3'-甲氧基-5'-苯基-4',5'-二氫-3'H-螺[哌啶-4,1'- 吡喃並[4,3-c]吡嗪]	鹽酸黃酮呱酯
1-(環丙基甲基)-4-[2-(4-氟苯基)-2-氧基乙基]哌啶氫溴酸鹽	二鹽酸氟桂利嗪
1,4-雙[螺[異苯並呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-基]丁烷	氟西汀相關化合物B
1-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯氧乙基)環丁基甲基]哌啶	氟培拉平
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-3-(吡咯烷-1-基)哌啶	二鹽酸氟奮乃靜癸酸酯
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-(3-苯基丙基)哌嗪	二鹽酸氟奮乃靜庚酸酯
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-甲基哌嗪	鹽酸氟奮乃靜
1-[2-(4-氟苯基)乙基]-4,4-二甲基六氫氮雜卓鹽酸鹽	二鹽酸氟奮乃靜氮芥
1-[2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基硫烷基]乙 基]哌啶草酸鹽	氟西汀相關化合物C
1-[2-苯甲氧基-1(R)-苯基乙基]-4-環己基哌嗪二鹽酸鹽	氟司必林
1-[3-(2-氧-3-苯基咪唑啉-1-基)丙基]螺[哌啶-4,1'(3H)-異苯並	二鹽酸GBR 12783

呋喃]鹽酸鹽；1-苯基-3-[3-[螺[哌啶-4,1'(3H)-異苯並呋喃]-1-基]丙基]咪唑啉-2-酮鹽酸鹽	
1-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基]-4-(4-苯基丁基)全氫化-1,4-二氮雜卓二鹽酸鹽	二鹽酸GBR 12909
1-[3-(4-氯苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶鹽酸鹽	二鹽酸GBR 13069
1-[3-(4-苯基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]哌啶	二鹽酸GBR-12935
1-[4-(6-甲氧基萘-1-基)丁基]-3,3-二甲基哌啶鹽酸鹽	延胡索酸GR 89696
1-[4-[2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酮草酸鹽	乙酸胍那苳
11-[5-(4-氟苯基)-5-氧戊基]-5,6,7,8,9,10-六氫-7,10-亞胺基環庚基[b]吡啶	硫酸胍那決爾
1-苯甲基-3β-[3-(環丙基甲氧基)丙基]-2α,3α,4β-三甲基哌啶	鹽酸鹵泛群
1-苯甲基-3-甲氧基-3',4'-二氫螺[哌啶-4,1'-噻嗪基o[3,2-c]吡喃)	鹽酸HEAT
1'-苯甲基-3-甲氧基-4-苯基-3,4-二氫螺[呋喃並[3,4-c]吡啶-1,4'-哌啶]	鹽酸海克卡因
1-苯甲基-4-(4-氟苯氧基甲基)哌啶	海恩酮
1-苯甲基-4-[2-(4-氟苯基)-2-氧乙基]哌啶馬來酸鹽	硫酸羥基氯喹
1-苯甲基-4-[3-苯基-2(E)-丙烯氧基甲基]哌啶鹽酸鹽	IBZM，S(-)-
1-苯甲基-4-[4-(4-氟苯基)-3-環己-1-基]哌嗪二鹽酸鹽半水合物	ICI-199,441鹽酸鹽
1'-苯甲基螺[1,2,3,4-四氫萘-1,4'-哌啶]	酒石酸艾芬地爾
1'-苯甲基螺[茛菪滿-1,4'-哌啶]	鹽酸茛達曲林
1'-丁基-3-甲氧基-4-苯基-3,4-二氫螺[呋喃並[3,4-c]吡啶-1,4'-哌啶]	鹽酸碘非他胺
1-環己基-4-(3-苯氧基丙基)哌嗪二鹽酸鹽	半延胡索酸Isamoltane
1-羥基-1'-(2-苯基乙基)螺[1,2,3,4-四氫萘-2,4'-哌啶]鹽酸鹽	鹽酸異克舒令
1-甲基-4-[2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡嗪草酸鹽	延胡索酸酮替芬
1-苯基-3-(1-丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1-丙酮肟草酸鹽	馬來酸L-693,403
1-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,4,6,7-四氫吡喃並[4,3-c]吡啶	L-741,626
2-(2-{{[1-(3-氯-苯甲基)-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基甲醯基}-2-甲基-丙基)-4,6-二甲基-苯甲酸	鹽酸L-741,742
2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-N-[2-(1,2α,3α,4β-四甲基哌啶-3β-基)乙基]乙醯胺	三鹽酸L-745,870

2-(環己基甲基胺基甲基)-8-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯並吡喃 鹽酸鹽	鹽酸R(-)Levetimide
2(S)-[(3aS,6aR)-5-丁基-4-氧-1,2,3,3a,4,6a-六氫環戊烷[c]吡咯- 2-基]丙酸乙基酯	鹽酸左布諾洛爾
2-[2-[5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基胺基]乙醇鹽 酸鹽	利多氟嗪
2-[2-[N-(環丁基甲基)-N-甲基胺基]乙基]-1,2,3,4-四氫萘-2-酮	鹽酸洛貝林
2-[3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基]-9H-嘌呤	二鹽酸洛美利嗪
2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基]-4H-1-苯並吡喃-4-酮	琥珀酸洛沙平
2-[N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-甲基胺基甲基]-1-乙基吡咯烷	馬來酸LY-53,857
2-苯甲基-3,4,8-三甲基-2-氮雜二環[2.2.2]辛烷-6-羧酸乙基酯	鹽酸馬普替林
2-丁基-2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H-茚並[2,1-c]吡啶	馬吲哚
2-氯-11-(4-甲基哌嗪並)二苯並[B,F]噁庚因馬來酸鹽	鹽酸MDL 12,330A
3-(1-苯甲基-2r,3c,4t-三甲基哌啶-3t-基)丙酸乙基酯鹽酸鹽	美海屈林1,5-萘二磺酸 鹽
3-(3-氯-4-環己基苯基)-1-(六氫氮雜卓-1-基)-1(Z)-丙烯鹽酸鹽 ；1-[3-(3-氯-4-環己基苯基)-2(Z)-丙烯基]六氫氮雜卓鹽酸鹽	鹽酸美其敏
3-(4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)異噁唑草酸 鹽	鹽酸甲氟喹
3-(N-苯甲基-N-甲基胺基)-1-(4-硝基苯基)哌啶	鹽酸美普卡因
3,3'-二乙基噻碳菁碘化物	苯磺酸美索達嗪
3-[1-(苯並環丁烷-1-基甲基)哌啶-4-基]-6-氟-1,2-苯並異噁唑	甲磺酸Metaphit
3-[2-(2-金剛烷基)乙基]-3-氮雜二環[3.2.2]壬烷	Metaphit
3-[3-(4-甲基苯基)異噁唑-5-基]-1-丙基-1,2,5,6-四氫吡啶	溴甲胺太林
3a,6-環氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,3a,6,7,7a-六氫-1H-異吲哚	甲地嗪
3a,6-環氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]全氫化異吲哚	甲磺酸Methiothepin
3-巯基-2-甲基丙酸1,2-二苯基乙基胺鹽	鹽酸美噻噸
3-苯基-1-(1-丙基-1,2,5,6-四氫-3-吡啶基)-1-丙酮肟單鹽酸鹽	鹽酸亞甲基紫3Rax
3-奎寧環三苯乙醇酯	美替洛爾
3-萘苄基-3,5-二氯苯甲酸	鹽酸米安色林
3-萘苄基-吲哚-3-羧酸鹽酸鹽	咪康唑
4-(1H-吲哚-4-基)-哌嗪-1-羧酸2-(5-溴-2-乙氧基-苯基胺基)-環 己基甲基酯	鹽酸ML-9
4-(2-叔丁基硫烷基-苯基)-哌嗪-1-羧酸2-噻吩-2-基-乙基酯	莫侖太爾L-酒石酸氫鹽
4-(3,5-二甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羧酸1-(2-氟-苯基)-哌啶-2-基	鹽酸MR 16728

甲基酯	
4-(3-硝基-5-氨磺醯基-噻吩-2-基)-哌嗪-1-羧酸1-(2-氟-5-甲氧基-苯甲基)-哌啶-3-基甲基酯	MT-210
4-(4-苯甲基哌嗪-1-基甲基)-7-甲氧基-2H-1-苯並吡喃-2-酮	N-(2-金剛烷基)-N-[2-(2-金剛烷基)乙基]-N-甲胺鹽酸鹽
4-(4-溴苯基)-5-[2-(二己基胺基)乙基]噻唑-2-胺二鹽酸鹽	N-[1-(2-茚滿基)哌啶-4-基]-N-甲基胺基甲酸異丁基酯延胡索酸鹽
4-(4-氟苯甲醯基)-1-(4-苯基丁基)哌啶草酸鹽	N-[1-[4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯甲基]-4-甲基戊基]-N-丙基胺
4-(4-甲基苯基)-1-(3-嗎啉代丙基)-1,2,3,6-四氫吡啶	N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-乙基-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]胺
4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羧酸2-戊基酯	N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-甲基-N-(2-吡咯烷並乙基)胺二氫溴酸鹽
4-(二甲基胺基)-1-苯基環己醇	N-[4-[4-(二乙基胺基)哌啶-1-基]苯基]甲磺醯胺
4,7-環氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-異吲哚	N1-(1-金剛烷基)-N2-(2-甲基苯基)乙脒
4-[1-(3-[18F]氟丙基)哌啶-4-基甲氧基]苯甲腈	N1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N1,N2,N2-三甲基-1,2-乙烷二胺
4-[1-(4-氯苯基)-4-(苯甲基哌啶-4-基)-2-羥基-4-氧-2-丁烯酸	蔡呋胺草酸鹽
4-[1-(4-氟苯基)-1-羥基甲基]-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]哌啶	蔡替芬
4-[2-(二丙基胺基)乙基]-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醚鹽酸鹽	二鹽酸蔡呱地爾
4-[2-(二丙基胺基)乙基]-5,8-二甲基吡啶鹽酸鹽	甲磺酸Naltriben
4-[2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基]嗎啉	NE-100
4-[2-[1-(環丙基甲基)哌啶-4-基]乙醯基]苯甲腈延胡索酸鹽	奈法唑酮
4-[4-(N-苯甲基-N-甲基胺基)哌啶-1-基]苯甲腈	N-乙基-N-[2-(1-哌啶基)乙基]-N-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基]胺

4-[N-[2-[N'-(4-氟苯甲基)-N'-甲基胺基]乙基]-N-甲基胺基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮二鹽酸鹽	尼麥角林
4-苯甲基-1-[4-(4-氟苯基)-4-羥基丁基]哌啶鹽酸鹽	鹽酸(+/-)-尼古地平
4-溴-N-[1-(9-乙基-9H-嘌呤-3-基甲基)-吡咯烷-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺醯胺	鹽酸尼索西汀
4'-氯-3-A-(二苯基甲氧基)莨菪烷鹽酸鹽	NP-07
4-呋喃-2-基甲基-哌嗪-1-羧酸2-{4-[3-(2-三氟甲基-吩噻嗪-10-基)-丙基]-哌嗪-1-基}-乙基酯	鹽酸布酚寧
4-甲氧基-1-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-6H-二苯並[b,d]吡喃鹽酸鹽	馬來酸 (±)-Octoclotheptin
4-甲氧基-N-[1-(7-甲氧基-苯並[1,3]二氧環戊烯-5-基甲基)-吡咯烷-3-基]-苯磺醯胺	羥胺硝喹
4-苯基-1-(3-苯基丙基)-4-(吡咯烷-1-基羰基)哌啶	羥胺硝喹相關化合物A
5-(2-吡咯烷基乙基)-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)噻唑-2-胺 二鹽酸鹽	羥胺硝喹相關化合物B
5-(N-乙基-N-異丙基)-阿米洛利	奧沙米特
6-[1-羥基-2-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]乙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮	硝酸奧昔康唑
6-[2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基]-3-甲基苯並噻唑-2(3H)-酮	鹽酸帕那美新
6-[2-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]乙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮	人參三醇
6-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯並噻唑-2(3H)-酮	PAPP
6-[6-(4-羥基哌啶-1-基)己基氧基]-3-甲基-2-苯基-4H-1-苯並吡喃-4-酮	帕羅西汀
7-(4-甲氧基苯基)-4-[4-(4-吡啶基)丁基]六氫-1,4-硫氮雜卓	Paxilline
7-[3-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]丙氧基]-4H-1-苯並吡喃-4-酮鹽酸鹽	對氯二苯甲基哌嗪
9-[4-({[4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯基-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-氨基甲醯	硫酸噴布洛爾
9-羥基-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-八氫-1H,5H-萘並[1,2,3-ij]噻嗪	依西酸噴他脒
醋奮乃靜馬來酸鹽	甲磺酸培高利特
依沙吖啶	呱羅匹隆
阿義馬林	甲磺酸Phenamyl
阿拉丙酯鹽酸鹽	鹽酸酚藏花紅
蘆薈大黃素	匹波色羅
阿普洛爾D-酒石酸鹽水合物	匹莫齊特

阿普洛爾鹽酸鹽	氯化頻哪醇
AMI-193	(+/-)-Pindobind
胺基苯紮托品	呱西他嗪
胺碘酮鹽酸鹽	鹽酸呱立度酯
阿莫地喹鹽酸鹽	匹侖呱隆
阿莫羅芬鹽酸鹽	鹽酸(±)-PPHT
阿莫沙平	乳酸普尼拉明
AN2/AVex-73 ; AE-37 ; ANAVEX 2-73 ; N-(2,2-二苯基四氫 呋喃-3-基甲基)-N,N-二甲基胺	普立地諾甲磺酸鹽
Anavex 1-41 ; AE-14 ; N-(5,5-二苯基四氫呋喃-3-基甲基)- N,N-二甲基胺鹽酸鹽	鹽酸丙環定
Anavex 19-144 ; AE-37met ; AN19/AVex-144	半硫酸原黃素
Anavex 7-1037	鹽酸普羅帕酮
甲溴辛托品	鹽酸丙美卡因
安吡托林	丙噻馬嗪
ARC 239二鹽酸鹽	普羅托醇
金胺O鹽酸鹽	鹽酸普羅替林
阿紮呱隆	馬來酸吡拉明
阿紮他定馬來酸鹽	乙胺嘧啶
氮卓斯汀鹽酸鹽	吡咯烷-1,2-二羧酸1-[1- (4-烯丙氧基-苯甲基)- 哌啶-2-基甲基]酯 2-苯 甲基酯
巴美生硫酸鹽	恩波維鉍
BD 1008 二氫溴酸鹽	延胡索酸喹硫平
BD-1063	鹽酸奎納克林
貝那曲明四鹽酸鹽	喹哪啶紅
苯氟雷司鹽酸鹽	二馬來酸喹哌嗪
貝尼地平鹽酸鹽	馬來酸6-硝基-喹哌嗪
Benoxathian 鹽酸鹽	雷洛昔芬
苯丙呱林磷酸鹽	鹽酸金剛乙胺
苯度溴鉍	林卡唑鹽酸鹽
苳非他明鹽酸鹽	利培酮
苯紮托品甲磺酸鹽	利坦色林
苳芬寧羥基萘酸鹽	鹽酸利托君

苧普地爾鹽酸鹽	鹽酸RS 23597-190
鹽酸小檗鹼	鹽酸RS 67333
Bxolol鹽酸鹽	鹽酸RS 67506
二苯美倫	鹽酸番紅O
BMV 7378二鹽酸鹽	沙美特羅
波吡洛爾丙二酸鹽	SB203186
BP 554馬來酸鹽	鹽酸R(+)-SCH-23390
溴己新鹽酸鹽	舍他康唑硝酸鹽
溴苯海拉明鹽酸鹽	舍吡哌
溴呱利多	舍曲林
溴苯那敏馬來酸鹽	鹽酸西布曲明
BTCP鹽酸鹽	鹽酸西拉美新
布克力嗪鹽酸鹽	鹽酸SKF-525A
丁咯地爾鹽酸鹽	鹽酸SKF-96365
安非他酮鹽酸鹽	SNC 121
丁螺環酮鹽酸鹽	鹽酸螺呱隆
布他卡因硫酸鹽	T-226296
(±)-布他拉莫鹽酸鹽	替加色羅馬來酸鹽
布替萘芬鹽酸鹽	鹽酸特比萘芬
布康唑硝酸鹽	特康唑
BW 723C86(±)-	特非那定
噴托維林檸檬酸鹽	特非那定相關化合物A
卡比沙明馬來酸鹽	甲磺酸Tetrindole
卡匹帕明二鹽酸鹽二水合物	蘋果酸硫乙拉嗪
卡維地洛	馬來酸噻普噻胺
苧星頭孢匹林	硫丙拉嗪
CGS-12066A馬來酸鹽	硫利達嗪
氯普魯卡因鹽酸鹽	氨硯噻噸
撲爾敏馬來酸鹽	(E)-氨硯噻噸
氯苯沙明鹽酸鹽	溴苧嘧棕胺
氯普噻噸	噻康唑相關化合物A
辛那舍林鹽酸鹽	鹽酸TMB-8
桂利嗪	托特羅定L-酒石酸鹽
西拉唑啉鹽酸鹽	托瑞米芬檸檬酸鹽
順-(+/-)-N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-2-(1-吡咯烷基)環	鹽酸曲馬唑啉

己胺二氫溴酸鹽	
順(Z)-氟呱嗪噸二鹽酸鹽	反式-U-50488 甲磺酸鹽，(±)-
順-2-(環丙基甲基)-7-(4-氟苯甲醯基)全氫化吡啶並[1,2-a]吡嗪	氯化三乙己苯鉍
順-2-[4-(三氟甲基)苯甲基]-3a,4,7,7a-四氫異吲哚啉	鹽酸三氟拉嗪
西沙必利水合物	鹽酸三氟呱多
西酞普蘭氫溴酸鹽	鹽酸三己芬迪
氯馬斯汀延胡索酸鹽	L-酒石酸異丁嗪半
克立咪唑鹽酸鹽	馬來酸曲米帕明
克侖特羅鹽酸鹽	鹽酸曲吡那敏
克利溴鉍	鹽酸曲普利啶
Clobenpropit二氫溴酸鹽	鹽酸曲普利啶 Z異構體
氯法齊明	莨菪烷基3,5-二甲基苯甲酸鹽
對甲苯磺酸氯非鉍	莨菪鹼2-(4-氯苯氧基)丁酸酯，馬來酸鹽
克羅米酚檸檬酸鹽	鹽酸(-)-U-50488
克羅米酚相關化合物A	U-62066
氯米帕明	馬來酸(+)-UH 232
氯呱斯汀鹽酸鹽	鹽酸Vesamicol
氯吉靈鹽酸鹽	長春西丁
氯氮平	鹽酸W-7
康絲鹼	鹽酸WB-4101

較佳情況下，上表還包括還原的氟哌啶醇。還原的氟哌啶醇是氟哌啶醇在人類中產生的活性代謝物，對 σ -1受體顯示出高親和性（在納摩爾偏下級），並且在實驗動物和人類細胞中都產生 σ -1受體的不可逆阻斷。

生產給定作用化合物的前體藥物的公知方法的實例，對於本技術領域的專業人員來說是已知的（例如在

Krogsgaard-Larsen等，〈藥物設計和發現教本〉（Textbook of Drug design and Discovery），Taylor & Francis（2002年4月）。。

在較佳實施方案中，本發明的情形中的 σ 配體具有如上所示的通式（I）。

在較佳實施方案中，式（I）化合物中的 R_1 選自H、-COR₈和取代或未取代烷基。更具體來說， R_1 選自H、甲基和乙醯基。更佳實施方案中， R_1 是H。

在另一個較佳實施方案中，式（I）化合物中的 R_2 表示H或烷基，更佳為甲基。

在本發明的另一個較佳實施方案中，式（I）化合物中的 R_3 和 R_4 位於苯基的間位和對位元，並且較佳情況下，它們獨立地選自鹵素和取代或未取代烷基。

在本發明的特別較佳實施方案中，在式（I）的化合物中， R_3 和 R_4 二者與苯基一起，形成隨意取代的稠合環系統（例如取代或未取代芳基或取代或未取代的芳香族或非芳香族雜環基可以稠合），更佳為萘環系統。

此外，在式（I）的化合物中，在本發明的情形中 n 選自2、3、4的實施方案是較佳的，更佳情況下 n 是2。

最後，在另一個實施方案中，較佳情況下在式（I）化合物中 R_5 和 R_6 各自獨立地是C₁₋₆烷基，或與它們所連接的氮原子合在一起形成取代或未取代的雜環基，特別是選自嗎啉基、哌啶基和吡咯烷基的雜環基。較佳更佳情況下， R_5 和 R_6 一起形成嗎啉-4-基。

在本發明的較佳變體中，式（I）的 σ 配體選自：

[1] 4-{2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H吡啶-3-基氧基)乙基}嗎啉

[2] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺

[3] 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[4] 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡啶

[5] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌啶

[6] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}-1H-咪啶

[7] 3-{1-[2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基]哌啶-4-基}-3H-咪啶並[4,5-b]吡啶

[8] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}-4-甲基哌嗪

[9] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌嗪 羧酸乙基酯

[10] 1-(4-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酮

[11] 4-{2-[1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉

[12] 1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙

氧基]-1H-吡啶

[13] 1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙

氧基]-1H-吡啶

[14] 1-[2-(1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧

基)乙基]哌啶

[15] 1-{2-[1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧

基]乙基}-1H-咪唑

[16] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧

基]乙基}嗎啉

[17] 1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙

氧基]-1H-吡啶

[18] 1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙

氧基]-1H-吡啶

[19] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧

基]乙基}哌啶

[20] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧

基]乙基}-1H-咪唑

[21] 2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧

基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉

[22] 4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧

基]丁基}嗎啉

[23] 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁

氧基]-1H-吡啶

[24] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧

基]丁基}哌啶

[25] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-甲基哌嗪

[26] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1H-咪唑

[27] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁烷-1-胺

[28] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-苯基哌啶

[29] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-6,7-二氫-1H-吡啶-4(5H)-酮

[30] 2-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1,2,3,4-四氫異喹啉

[31] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉

[32] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺

[33] 1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑

[34] 1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑

[35] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶

[36] 2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-基

氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉

[37] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉

[38] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基] N,N-二乙基乙胺

[39] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[40] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌啶

[41] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡啶

[42] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌嗪

[43] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}吡咯烷-3-胺

[44] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉

[45] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉

[46] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺

[47] 1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[48] 1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基

)丙氧基]-1H-吡唑

[49] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶

[50] 4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}嗎啉

[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-2,6-二甲基嗎啉

[52] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶

[53] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑

[55] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁烷-1-胺

[56] N-苯甲基-4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-甲基丁烷-1-胺

[57] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基丁烷-1-胺

[58] 4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}硫代嗎啉

[59] 1-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-(2-嗎啉代乙氧基)-1H-吡唑-4-基]乙酮

[60] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-4-基}乙酮

[61] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)乙

氧基]-1H-吡啶-4-基}乙酮

[62] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}乙酮

[63] 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉

[64] N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙胺

[65] 1-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌啶

[66] 5-甲基-1-(萘-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

或它們的醫藥上可接受之鹽、異構體、前體藥物或溶劑合物。

在本發明的更佳變體中，式(I)的 σ 配體是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉。該特定化合物在本發明的實施例中被命名為化合物63。

式(I)的化合物及其鹽或溶劑合物可以按照先前的申請案WO2006/021462中所揭示的內容來製備。

正如前面陳述的，本發明的一個方面係有關使用如上定義的 σ 配體在製備用於製造用以預防和/或治療與類鴉片療法相關的OIH的藥物中的用途。

根據IASP，“痛覺過敏”被定義為“對正常疼痛的刺激的回應增加”（IASP，《慢性疼痛的分類》第二版（Classification of chronic pain, 2nd Edition），IASP Press

(2002), 211)。

正如前面提到的，類鴉片引發的痛覺過敏或類鴉片引發的異常痛覺敏感性是與類鴉片例如嗎啡、氫可酮、瑞芬太尼、氧可酮或美沙酮的使用相關的現象。服用類鴉片的個體可能發生對傷害刺激的敏感性增加，甚至演化出對以前無傷害的刺激的疼痛有回應（痛覺超敏）。一些研究證實，這種效應不僅在長時間使用類鴉片後發生，而且在僅僅使用單次高劑量類鴉片後也會發生。儘管耐受和類鴉片引發的痛覺過敏兩者都引起對劑量提高的需求，但它們是由兩種不同機制引起的。相似的淨效應使得在臨床情況下難以辨別這兩種現象。在慢性類鴉片治療中，特定個體對劑量提高的需求可能是由於耐受（抗傷害感受機制的去敏感作用）、類鴉片引發的痛覺過敏（前傷害感受機制的敏感化）或兩者的組合。鑒定痛覺過敏的發生在臨床上是極為重要的，因為接受類鴉片以緩解疼痛的患者作為治療的結果可能反常地經歷更多疼痛。儘管增加類鴉片的劑量可能是克服耐受的有效方式，但由此補償類鴉片引發的痛覺過敏可能通過增加對疼痛的敏感性同時逐步擴大依賴性而使患者的病症更加惡化。如果個體正在服用類鴉片用於慢性疼痛病症，並且儘管增加劑量也不能實現有效的疼痛緩解，那麼他們可能正經歷類鴉片引發的痛覺過敏。

本發明還係有關將如上定義的至少一種 σ 配體與至少一種類鴉片或鴉片製劑化合物組合，同時、分別或相繼給藥，用於製造用以預防和/或治療與類鴉片療法相關的類

鴉片引發的痛覺過敏。本發明範圍內的與類鴉片受體結合的化合物包括天然鴉片製劑例如嗎啡、可待因和二甲基嗎啡，源自於天然類鴉片的半合成鴉片製劑例如氫嗎啡酮、氫可酮、氧可酮、氧嗎啡酮、二氫去氧嗎啡、二乙醯基嗎啡、尼可嗎啡、二丙醯基嗎啡、苯甲基嗎啡和乙基嗎啡，全合成的類鴉片例如芬太尼、呱替啶、美沙酮、曲馬多和右丙氧芬以及在體內天然產生的內源性類鴉片肽例如內啡肽、腦啡肽、強啡肽和內嗎啡及其類似物。較佳情況下，本發明的組合包含嗎啡或其類似物。

本發明的組合可以與至少醫藥上可接受之載體、添加劑、佐劑或介質配製在一起，用於其同時、單獨或相繼給藥。這暗示了兩種活性化合物的組合可以以下列方式給藥：

a) 作為組合成為同一藥物製劑的一部分，因此兩種活性化合物總是同時給藥。

b) 作為兩個單位的組合，每個單位具有一種活性物質，導致能夠同時、相繼或獨立給藥。在具體實施方案中， σ 配體獨立於類鴉片或鴉片製劑（即在兩個單位中）但同時給藥。在另一個具體實施方案中，先給藥 σ 配體，然後分別或相繼給藥類鴉片或鴉片製劑。在另一個具體實施方案中，先給藥類鴉片或鴉片製劑，然後按照定義分別或相繼給藥 σ 配體。

本發明的藥物組合物（即包含至少一種 σ 配體的組合物或包含至少一種 σ 配體與至少一種類鴉片或鴉片製劑化

合物的組合物)的輔助性材料或添加劑可以選自載體、賦形劑、承載材料、潤滑劑、填充劑、溶劑、稀釋劑、著色劑、口味調節劑例如糖、抗氧化劑、黏合劑、膠黏劑、崩解劑、抗黏附劑、助流劑和/或凝集劑。在栓劑的情況下，這可能意味著蠟或脂肪酸酯或防腐劑、乳化劑和/或用於腸胃外應用的載體。這些輔助材料和/或添加劑的選擇和使用的量將取決於藥物組合物的施用形式。

本發明的藥物組合物可以適應於任何給藥形式，其可以是口服或腸胃外的例如經肺、鼻、直腸和/或靜脈內給藥。因此，本發明的製劑可以適用於局部或系統施用，特別是用於皮膚、透皮、皮下、肌肉內、關節內、腹膜內、靜脈內、動脈內、膀胱內、骨內、海綿體內、經肺、經頰、舌下、經眼、玻璃體內、鼻內、經皮、直腸、陰道、經口、硬膜外、鞘內、心室內、腦內、腦室內、腦池內、脊柱內、脊柱周、顱內、通過針頭或導管使用或不使用泵裝置遞送，或其他施用途徑。

適合於口服使用的製劑是片劑、丸劑、錠劑、凝膠帽、咀嚼膠、膠囊、顆粒劑、滴劑或糖漿劑。

適合於腸胃外使用的製劑是溶液劑、混懸劑、可重構乾燥製劑、氣霧劑或噴劑。

本發明的組合物可以配製成溶解形式或貼片形式的儲庫型製劑，用於經皮施用。

皮膚施用包括軟膏、凝膠、霜劑、洗劑、混懸劑或乳劑。

適合於直腸使用的形式是利用栓劑。

此外，組合物可以以適合於每日、每週或每月給藥一次的形式存在。

因此，在另一方面，本發明提供了治療患有與類鴉片療法相關的 OIH 的患者、尤其是人類的方法，所述方法包括向需要這種治療或預防的患者給藥治療有效量如上定義的 σ 配體。

在某些實施方案中，痛覺過敏被抑制、改善和/或阻止。在某些實施方案中， σ 配體可以在可能引起痛覺過敏的活動、即類鴉片給藥之前給藥。例如，製劑可以在可能引起痛覺過敏的活動之前、即類鴉片給藥之前 30 分鐘、1 小時、2 小時、5 小時、10 小時、15 小時、24 小時或甚至更長時間，例如 1 天、幾天或甚至一周、兩周、三周或更長時間給藥。在其他實施方案中， σ 配體可以在類鴉片給藥期間和/或之後給藥。在某些情況下， σ 配體在類鴉片給藥後 1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、24 小時、30 小時、36 小時或更長時間給藥。

在本發明的一個實施方案中，較佳情況下 σ 配體以治療有效量使用。醫生將決定本發明的治療藥劑最適合的劑量，並且該劑量將隨著給藥形式和所選的具體化合物而變，此外它將隨著被治療的患者、患者的年齡、正在治療的病症的類型而變。醫生一般希望從明顯低於化合物的最適劑量的小劑量開始治療，並以小的增量增加劑量，直到在所處情況下達到最適效果。當組合物口服給藥時，需要較

大量的活性藥劑才能產生與腸胃外給藥較小量的藥劑所實現的相同效果。化合物可以以與相當的治療藥劑相同的方式使用，並且劑量水準與這些其他治療藥劑所一般使用的在相同量級上。

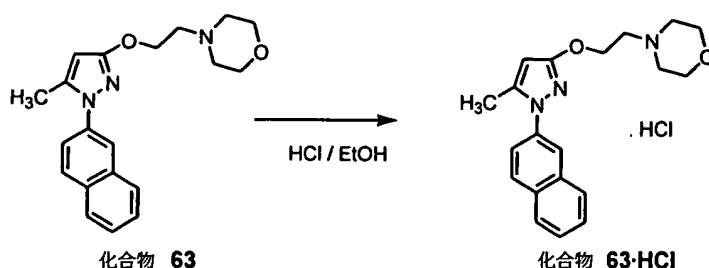
例如，必須給藥於患者的劑量方式將取決於患者的體重、施用的類型、疾病的病症和嚴重性。較佳的給藥方式包括在 0.01 至 300 mg/kg、更佳 0.01 至 100 mg/kg、最佳 0.01 至 50 mg/kg 的範圍內給藥本發明的化合物。

【實施方式】

下面的實施例僅僅是對本發明的某些實施方案的說明，不能被視為以任何方式限制本發明。

實施例

實施例 1. 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉（化合物 63）及其鹽酸鹽的合成



化合物 63 可以按照先前的申請案 WO2006/021462 中所揭示的內容來製備。其鹽酸鹽可以按照下述步驟獲得：

將化合物 63（6.39 g）溶解在用鹽酸飽和的乙醇中，然後將混合物攪拌幾分鐘並蒸發至幹。將殘留物從異丙醇

結晶。將來自第一次結晶的母液通過濃縮進行第二次結晶。兩次結晶合在一起產生 5.24 g (63 %) 相應的鹽酸鹽 (m.p. = 197-199°C) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 10,85 (bs, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, $J=2,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H) 。

HPLC純度 : 99.8% 。

實施例 2：在手術（足底切口）和原初大鼠中調節通過類鴉片給藥所引發的機械敏化作用： σ 拮抗劑的效應

足底切口手術

切口疼痛模型從 Brennan 等 (1996) 改編。使用 3% 獸用異氟烷，利用 Ohmeda 汽化器和麻醉室，在大鼠中進行麻醉的引發。在手術期間，通過將異氟烷蒸氣導向動物鼻部的管來保持麻醉。在大鼠被麻醉後，將它們以俯臥位放下，並用酒精清理其右後爪。

然後利用解剖刀，從距足跟約 5 mm 開始並向腳趾延伸，在後爪中製造約 10 mm 的皮膚切口。定位筋膜，並利用彎剪提起肌肉，製造約 5 mm 的縱向切口，由此使肌肉的起點和附著處保持完整。因此，表層（皮膚）和深部（肌肉）組織和神經受到損傷。將腳爪的皮膚用帶有編織絲的縫線（3.0）縫合，並將傷口用碘化聚維酮清理。

行為測試

使用 von Frey 細絲測試機械痛覺超敏：將動物放置在隆起的表面上的甲基丙烯酸圓柱體中，其具有金屬網眼的有孔底面，以便使用細絲。在圓柱體中約 30 分鐘的適應期後，對兩隻後爪（受傷和未受傷的腳爪，後者用作對照）進行刺激，從力量最小的細絲（0.4 g）開始直到 15 g 細絲。動物的回應通過作為細絲引起的疼痛刺激的結果而收回腳爪來表明。記錄引發腳爪收回的壓力（以克為單位的力）閾值。

實驗方案 1：手術大鼠中的共同給藥研究

如下所述，在共同處理範例中評估了類鴉片（嗎啡、瑞芬太尼、芬太尼或舒芬太尼）和 σ 拮抗劑（化合物 63 或 BD-1063）在手術大鼠中的效應：類鴉片藥物通過腹膜內途徑在三次連續給藥中給藥：手術時、手術後 15 分鐘和手術後 30 分鐘。 σ 拮抗劑僅給藥一次，在手術前 30 分鐘（範例 1）或手術後 30 分鐘（範例 2）。圖 1 是顯示了按照實驗方案 n° 1 的兩種範例的時間過程的示意圖。

每次給藥的瑞芬太尼劑量為每次 0.066 mg/kg（總共 0.2 mg/kg）。嗎啡的劑量是每次 3.3 mg/kg（總共 10 mg/kg）。每次給藥的芬太尼的劑量是每次 0.16 mg/kg（總共 0.48 mg/kg）。每次給藥的舒芬太尼的劑量是每次 0.05 mg/kg（總共 0.15 mg/kg）。用於 σ 拮抗劑（BD-1063 和化合物 63）的單次給藥的劑量是 20、40 和 80 mg/kg。

在手術後4、24、48、72和96小時進行機械痛覺超敏的評估。其他評估在手術後第5、6、7和8天，在對化合物63和類鴉片的共給藥進行評估時進行。結果顯示在圖2-5和10-11中。

正如預期的，足底切口手術產生了機械致敏作用閾值的顯著降低，正如在對照大鼠（介質組）中使用 von Frey 細絲所測量的（觸覺痛覺超敏持續2天；圖2-5），所述對照大鼠在第3-4天幾乎恢復到其正常閾值。類鴉片給藥（圖2和3中的瑞芬太尼；圖4和5中的嗎啡；圖10中的芬太尼；圖11中的舒芬太尼）最初在手術後4小時引發了止痛效應。然而，在24小時後止痛效應消失，並且對腳爪收回的連續的每日測量顯示出與介質處理相比觸覺痛覺超敏（即 OIH）的增強，這在從第3天到第6-7天變得明顯。

在圍術期中，在第0天給藥20 mg/kg化合物n° 63極大減少了由圍術期瑞芬太尼（圖2和3）、嗎啡（圖4）、芬太尼（圖10）和舒芬太尼（圖11）給藥所引發的痛覺超敏的增強。此外，40和80 mg/kg化合物n° 63也劑量依賴性地抑制手術引發的機械致敏作用閾值的降低。

在圍術期第0天給藥80 mg/kg BD-1063極大減少了由圍術期嗎啡（圖5）給藥所引發的痛覺超敏的增強。

合在一起，按照本實驗方法（ σ 配體和類鴉片的圍術期共給藥）獲得的資料表明 σ 配體能夠阻止OIH的發生。

實驗方案2：通過納洛酮減少OIH

在以前的研究（實驗方案1）中，已經顯示了圍術期給藥嗎啡、芬太尼、舒芬太尼或瑞芬太尼增加了手術後疼痛（痛覺過敏）的程度和持續時間。相反，化合物 n° 63 的共同給藥劑量依賴性地抑制 OIH 的發生。爲了進一步研究對 OIH 的影響，通過給藥納洛酮評估了在這些類鴉片治療的大鼠中的機械閾值，因爲納洛酮降低的類鴉片戒斷與對傷害刺激的反射應答的增加（痛覺過敏）相關。

因此，當大鼠在類鴉片或共給藥治療後已經恢復到他們的給藥前傷害性閾值時（21天后），通過測量使用 von Frey 細絲測試的腳爪回縮回應，測試了納洛酮降低大鼠中痛覺過敏的能力。圖 12 是顯示了實驗方案 n° 2 的時間過程的示意圖。

按照該方案，研究了嗎啡、瑞芬太尼、芬太尼和舒芬太尼的長期持續的效應以及化合物 n° 63 共給藥對類鴉片藥理效應的影響。具體來說，處理時間安排如下：從足底切口時開始每 15 分鐘注射嗎啡（3.3 mg/kg）、瑞芬太尼（0.2 mg/kg）、芬太尼（0.16 mg/kg）、舒芬太尼（0.05 mg/kg）或介質，共注射三次。化合物 n° 63 的單次注射與最後一劑類鴉片共同給藥。在第 21 天這些實驗結束時，所有大鼠接受納洛酮注射（2 mg/kg），並在 1、24 和 48 小時後測量傷害性閾值（參見圖 13-16）。

正如在上面的實驗方案 1 中所示，傷害性閾值在類鴉片給藥後 10 天恢復到基礎值。在第 21 天（在動物已完全恢復它們的用藥前傷害性閾值後 11 天）注射納洛酮，引發了

低於基礎值的傷害性閾值的顯著降低。另一方面，在用鹽水介質處理的大鼠中沒有觀察到納洛酮的顯著效應。此外，當納洛酮在第21天注射到已經與80 mg/kg化合物 n° 63共給藥的類鴉片處理的大鼠中時，其不能降低痛覺過敏（20和40 mg/kg產生了納洛酮降低的痛覺過敏的減弱）（參見圖13-16）。

實驗方案3：原初大鼠中的共給藥研究

在共給藥範例中，通過腹膜內同時給藥，評估了類鴉片（嗎啡或瑞芬太尼）和 σ 拮抗劑（化合物63或BD-1063）在原初大鼠中的效應（圖6）。

對原初大鼠給藥0.3 mg/kg瑞芬太尼或10 mg/kg嗎啡。BD-1063或化合物 n° 63的劑量是20、40和80 mg/kg。

機械痛覺超敏的評估在手術後4、24、48和72小時進行。結果顯示在圖7-9中。

向原初大鼠給藥類鴉片在24小時後產生了機械閾值的顯著降低（即OIH），正如使用von Frey細絲實驗所測量的（觸覺痛覺超敏持續2天；圖7-9）。三天后大鼠恢復到它們的正常閾值。

化合物 n° 63的共給藥劑量依賴性地降低了由瑞芬太尼給藥所引發的痛覺超敏的增強（圖7）。

BD-1063共給藥也降低了由瑞芬太尼（圖8）和嗎啡（圖9）給藥所引發的痛覺超敏的增強。

合在一起，按照本實驗方法（向原初大鼠共給藥 σ 配

體和類鴉片) 獲得的資料表明, 類鴉片引發 OIH, 這在從類鴉片給藥後第 1-2 天起表現出來, 並且共給藥 σ 配體阻止了 OIH 的發生。

【圖式簡單說明】

圖 1: 實驗方案 n° 1 (圍術期中的共給藥研究) 的示意圖, 顯示了用於評估由足底切割引發的機械致敏作用的時間過程。在手術後, 立即通過三次連續的腹膜內注射 (每 15 分鐘) 給藥類鴉片配體。範例 1 對應於在即將手術前、因此在類鴉片注射前單次給藥 σ 受體配體, 而範例 2 對應於在最後一次類鴉片注射後立即單次給藥 σ 受體配體。實驗方案 n° 1 代表了預防性方法, 因為 σ 配體在痛覺過敏發生前很長時間的圍術期中給藥 (範例 1-類鴉片給藥前, 或範例 2-類鴉片給藥後立即)。

圖 2: 顯示了按照實驗方案 n° 1 (圍術期中的共給藥研究) 的範例 1 實施的瑞芬太尼 (類鴉片受體激動劑) 和化合物 n° 63 (σ 拮抗劑) 的效應。

圖 3: 顯示了按照實驗方案 n° 1 (圍術期中的共給藥研究) 的範例 2 實施的瑞芬太尼 (類鴉片受體激動劑) 和化合物 n° 63 (σ 拮抗劑) 的效應。

圖 2 和 3 顯示了在圍術期中, 當在類鴉片給藥之前 (範例 1) 和之後 (範例 2) 進行給藥時, σ 配體的給藥抑制了機械痛覺超敏的發生。在 40 和 80 mg/kg 劑量下, σ 配體 (化合物 n° 63) 抑制了手術和類鴉片 (瑞芬太尼) 使用後

繼發的痛覺超敏（即 OIH）。當化合物 n° 63 以 20 mg/kg 劑量給藥時，OIH 被選擇性阻斷。

圖 4：顯示了按照實驗方案 n° 1（圍術期中的共給藥研究）的範例 2 實施的嗎啡（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。與前述顯示了使用瑞芬太尼的效應的圖相似，當使用嗎啡時， σ 配體（化合物 n° 63）也抑制手術後繼發的痛覺超敏和 OIH。

圖 5：顯示了按照實驗方案 n° 1（圍術期中的共給藥研究）的範例 2 實施的嗎啡（類鴉片受體激動劑）和 BD-1063（ σ 拮抗劑）的效應。當使用嗎啡時，80 mg/kg 劑量的 σ 配體 BD-1063 也抑制 OIH 的發生。

圖 6：實驗方案 n° 3（原初大鼠中的共給藥研究）的示意圖，顯示了用於評估由類鴉片引發的機械致敏作用（即 OIH）的時間過程。

圖 7：顯示了按照實驗方案 n° 3（原初大鼠中的共給藥研究）實施的瑞芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。圖 7 顯示了化合物 n° 63 對瑞芬太尼引發的痛覺過敏的抑制效應。在 20 和 40 mg/kg 劑量濃度下對 OIH 的抑制效應是明顯的。

圖 8：顯示了按照實驗方案 n° 3（原初大鼠中的共給藥研究）實施的瑞芬太尼（類鴉片配體）和化合物 BD-1063（ σ 拮抗劑）的效應。與化合物 n° 63 相似，當以 40 mg/kg 劑量給藥時，BD-1063 能夠抑制 OIH（即瑞芬太尼引發的痛覺過敏）。

圖 9：顯示了按照實驗方案 n° 3（原初大鼠中的共給藥研究）實施的嗎啡（類鴉片配體）和化合物 BD-1063（ σ 拮抗劑）的效應。當以 40 mg/kg 劑量與類鴉片一起共同給藥於原初小鼠時，不僅瑞芬太尼引發的而且嗎啡引發的痛覺過敏被 σ 配體 BD-1063 抑制。

圖 10：顯示了按照實驗方案 n° 1（圍術期中的共給藥研究）的範例 2 實施的芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。

圖 11：顯示了按照實驗方案 n° 1（圍術期中的共給藥研究）的範例 2 實施的舒芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。

圖 12：實驗方案 n° 2（通過納洛酮降低 OIH）的示意圖。

圖 13：顯示了按照實驗方案 n° 2（通過納洛酮降低 OIH）實施的瑞芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。

圖 14：顯示了按照實驗方案 n° 2（通過納洛酮降低 OIH）實施的嗎啡（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。

圖 15：顯示了按照實驗方案 n° 2（通過納洛酮降低 OIH）實施的芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n° 63（ σ 拮抗劑）的效應。

圖 16：顯示了按照實驗方案 n° 2（通過納洛酮降低 OIH）實施的舒芬太尼（類鴉片受體激動劑）和化合物 n°

201216964

63 (σ 拮抗劑) 的效應。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100127236

※申請日：100 年 08 月 01 日

※IPC 分類：

A61K31/4439

2006.01

A61K31/415

2006.01

一、發明名稱：(中文／英文)

σ 配位體在類鴉片引發之痛覺過敏上的用途

Use of sigma ligands in opioid-induced hyperalgesia

A61P25/04

2006.01

A61P29/00

2006.01

二、中文發明摘要：

本發明係有關 σ 配體、特別是式 (I) 的 σ 配體於預防和 / 或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏 (OIH) 的用途。

三、英文發明摘要：

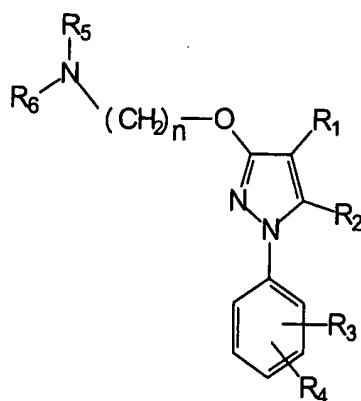
The invention refers to the use of a sigma ligand, particularly a sigma ligand of formula (I) to prevent and/or treat opioid-induced hyperalgesia (OIH) associated to opioid therapy.

七、申請專利範圍：

1. 一種 σ 配體之用途，其用於製造供預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏的藥品。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該 σ 配體選自由 σ 受體拮抗劑(較佳為選自中性拮抗劑)、反激動劑或部分拮抗劑所組成之群組。

3. 如申請專利範圍第1項之用途，其中醫藥上可接受之該 σ 配體係具有通式(I)；或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前體藥物或溶劑合物：



(I)

其中

R_1 選自由下列所組成之群組：氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代非芳香族雜環基、取代或未取代芳香族雜環基、取代或未取代雜環基、烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 和鹵素；

R₂選自由下列所組成之群組：氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代雜環基烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素；

R₃和**R₄**獨立地選自由下列所組成之群組：氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代雜環基烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素，或者它們合在一起形成隨意取代的稠合環系統；

R₅和**R₆**獨立地選自由下列所組成之群組：氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳烷基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代雜環基烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素，或者與它們所連接的氮原子合在一起形成取代或未取代的芳香族或非芳香族雜環基；

n選自1、2、3、4、5、6、7和8；

t 是 1、2 或 3；

R_8 和 R_9 各自獨立地選自氫、取代或未取代烷基、取代或未取代環烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代芳基、取代或未取代芳香族或非芳香族雜環基、取代或未取代烷氧基、取代或未取代芳氧基和鹵素。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R_1 選自 H、 $-COR_8$ 和取代或未取代烷基。

5. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R_2 是 H 或烷基。

6. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R_3 和 R_4 合在一起形成稠合萘環系統。

7. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R_5 和 R_6 合在一起形成嗎啉-4-基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 σ 配體選自由下列所組成之群組：

4-{2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基}嗎啉、

2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺、

1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶、

1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡啶、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙

基 } 哌啶 、

1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } - 1 H - 咪 唑 、

3 - { 1 - [2 - (1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基) 乙 基] 哌 啶 - 4 - 基 } - 3 H - 咪 唑 並 [4 , 5 - b] 吡 啶 、

1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } - 4 - 甲 基 哌 啶 、

4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } 哌 啶 羧 酸 乙 酯 、

1 - (4 - (2 - (1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基) 乙 基) 哌 啶 - 1 - 基) 乙 酮 、

4 - { 2 - [1 - (4 - 甲 氧 基 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } 嗎 啉 、

1 - (4 - 甲 氧 基 苯 基) - 5 - 甲 基 - 3 - [2 - (吡 咯 烷 - 1 - 基) 乙 氧 基] - 1 H - 吡 啶 、

1 - (4 - 甲 氧 基 苯 基) - 5 - 甲 基 - 3 - [3 - (吡 咯 烷 - 1 - 基) 丙 氧 基] - 1 H - 吡 啶 、

1 - [2 - (1 - (4 - 甲 氧 基 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基) 乙 基] 哌 啶 、

1 - { 2 - [1 - (4 - 甲 氧 基 苯 基) - 5 - 甲 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } - 1 H - 咪 唑 、

4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 苯 基 - 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 氧 基] 乙 基 } 嗎 啉 、

1 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 5 - 苯 基 - 3 - [2 - (吡 咯 烷 - 1 - 基) 乙 氧 基] -

1H-吡啶、

1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-

1H-吡啶、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙

基}哌啶、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙

基}-1H-咪唑、

2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙

基}-1,2,3,4-四氫異喹啉、

4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基}嗎啉、

1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-

1H-吡啶、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基}哌啶、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基}-4-甲基哌啶、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基}-1H-咪唑、

4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-

二乙基丁烷-1-胺、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基}-4-苯基哌啶、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁

基 }-6,7-二 氫 -1H-吡 啶 -4(5H)-酮 、

2-{4-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-甲 基 -1H-吡 啶 -3-基 氧 基]丁

基 }-1,2,3,4-四 氫 異 喹 啉 、

4-{2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -1H-吡 啶 -3-基 氧 基]

乙 基 }嗎 啉 、

2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -1H-吡 啶 -3-基 氧 基]-

N,N-二 乙 基 乙 胺 、

1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -3-[2-(吡 咯 烷 -1-基)乙 氧

基]-1H-吡 啶 、

1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -3-[3-(吡 咯 烷 -1-基)丙 氧

基]-1H-吡 啶 、

1-{2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -1H-吡 啶 -3-基 氧 基]

乙 基 }哌 啶 、

2-{2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-5-異 丙 基 -1H-吡 啶 -3-基 氧 基]

乙 基 }-1,2,3,4-四 氫 異 喹 啉 、

4-{2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-1H-吡 啶 -3-基 氧 基]乙 基 }嗎 啉

、

2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-1H-吡 啶 -3-基 氧 基] N,N-二 乙 基

乙 胺 、

1-(3,4-二 氫 苯 基)-3-[2-(吡 咯 烷 -1-基)乙 氧 基]-1H-吡

啶 、

1-{2-[1-(3,4-二 氫 苯 基)-1H-吡 啶 -3-基 氧 基]乙 基 }哌 啶

、

1-(3,4-二 氫 苯 基)-3-[3-(吡 咯 烷 -1-基)丙 氧 基]-1H-吡

唑、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吡咯烷-3-胺、

4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉、

4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉、

2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺、

1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑、

1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑、

1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶、

4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}嗎啉、

(2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-2,6-二甲基嗎啉、

1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶、

1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡

唑、

4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基
丁烷-1-胺、

N-苯甲基-4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-
甲基丁烷-1-胺、

4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-(2-甲氧基
乙基)-N-甲基丁烷-1-胺、

4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}硫代
嗎啉、

1-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-(2-嗎啉乙氧基)-1H-吡
唑-4-基]乙酮、

1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧
基]-1H-吡唑-4-基}乙酮、

1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)乙氧基
]-1H-吡唑-4-基}乙酮、

1-{1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-5-甲
基-1H-吡唑-4-基}乙酮、

4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎
啉、

N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基
]乙胺、

1-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌
啶和

5-甲基-1-(萘-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡

唑、

或其醫藥上可接受之鹽、前體藥物或溶劑合物。

9. 如申請專利範圍第3項之用途，其中該 σ 配體是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前體藥物或溶劑合物。

10. 如申請專利範圍第9項之用途，其中該 σ 配體是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽。

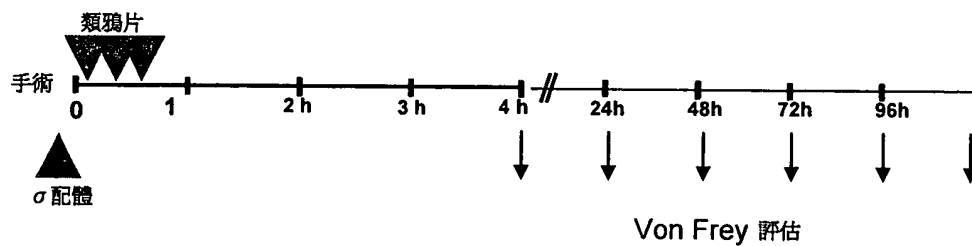
11. 一種如前述申請專利範圍中任一項所定義的至少一種 σ 配體與至少一種類鴉片或鴉片製劑化合物的組合之用途，它們係用於製造供預防和/或治療與類鴉片療法相關的類鴉片引發的痛覺過敏的藥品，它們係同時、分別或相繼給藥。

12. 一種用於治療患有與類鴉片療法相關的OIH（類鴉片類藥物引發之痛覺過敏）的患者的醫藥組成物，其包含治療有效量之 σ 配體。

圖 1

實驗方案N°1 (圍術期給藥)

範例1:



範例2:

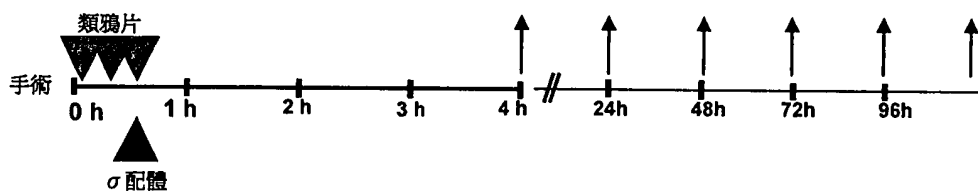


圖 2

範例1:

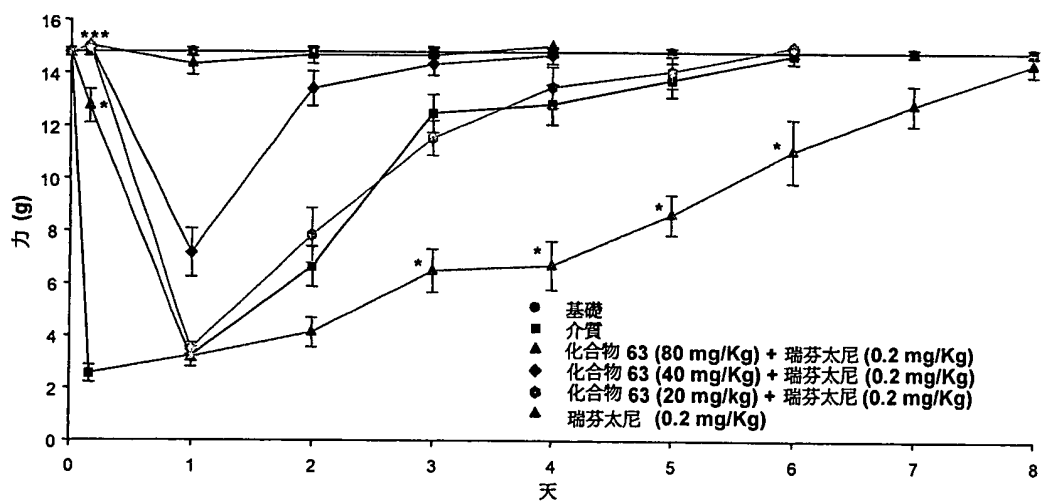


圖3

範例2:

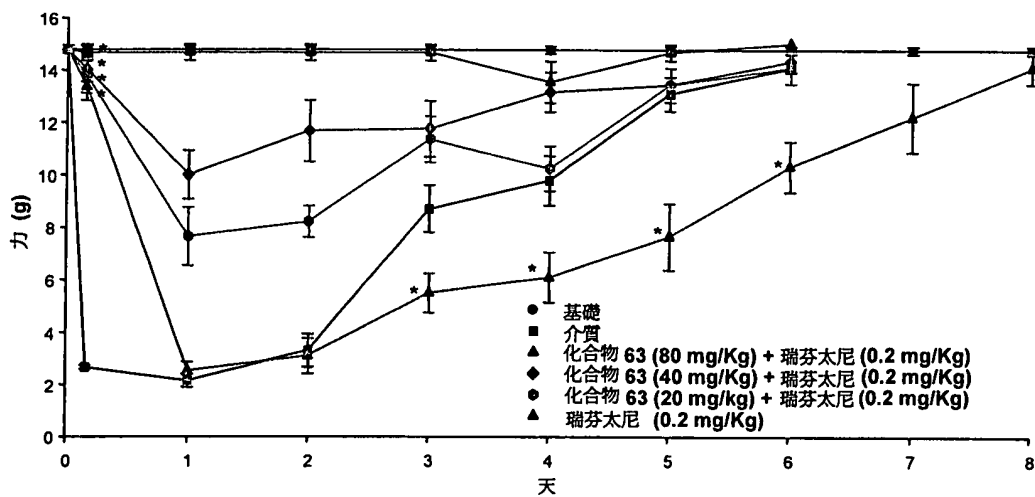


圖4

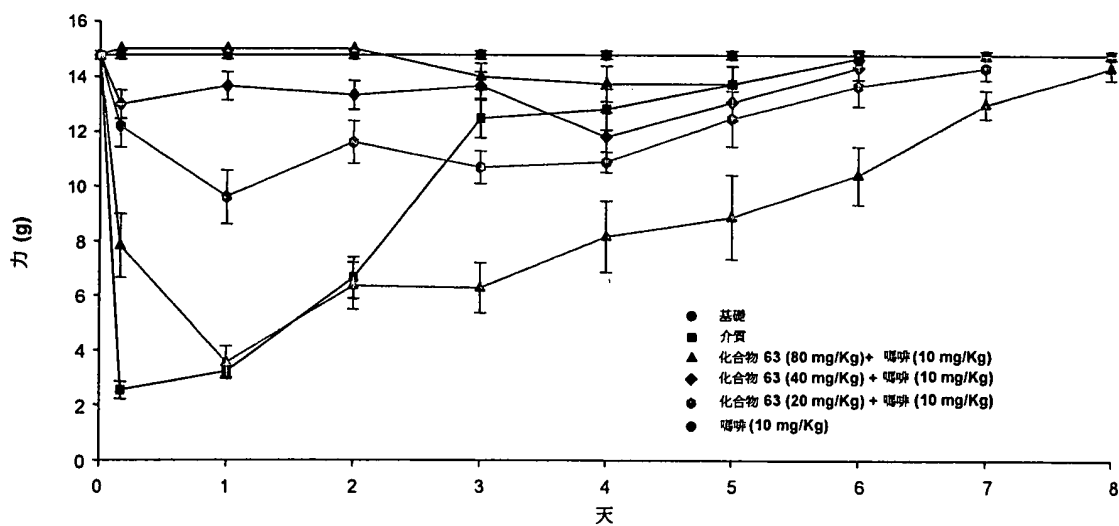


圖5

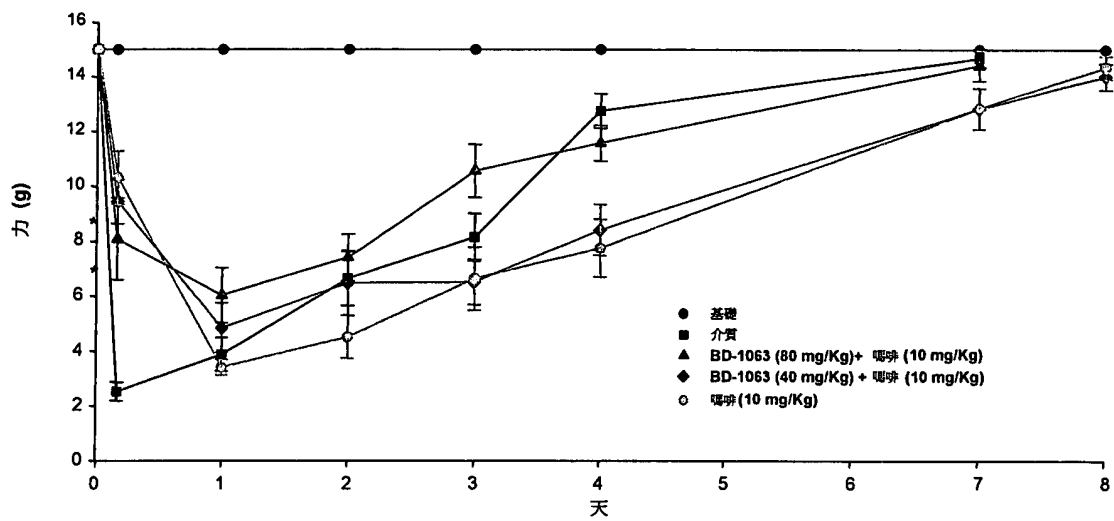


圖6

實驗方案N°3 (原初大鼠中的共給藥)

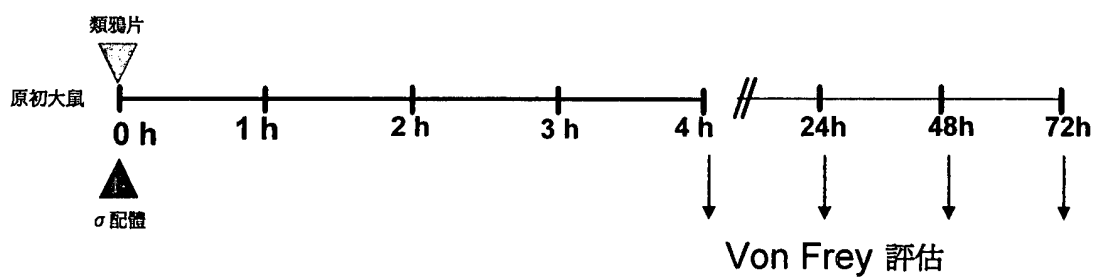


圖 7

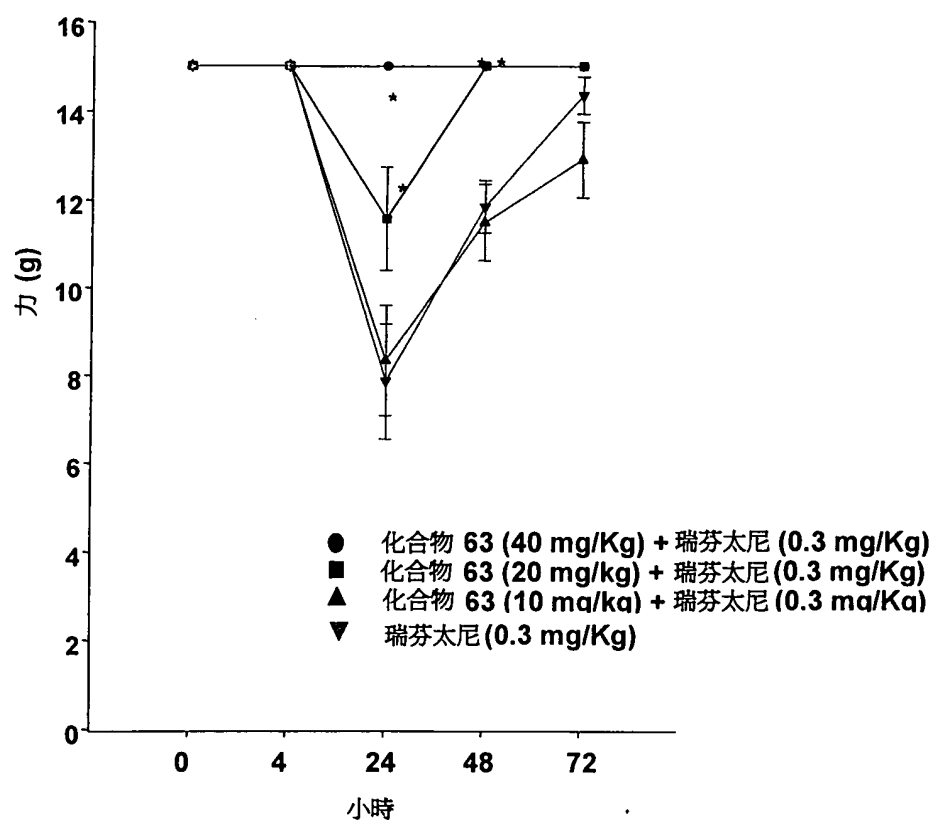


圖 8

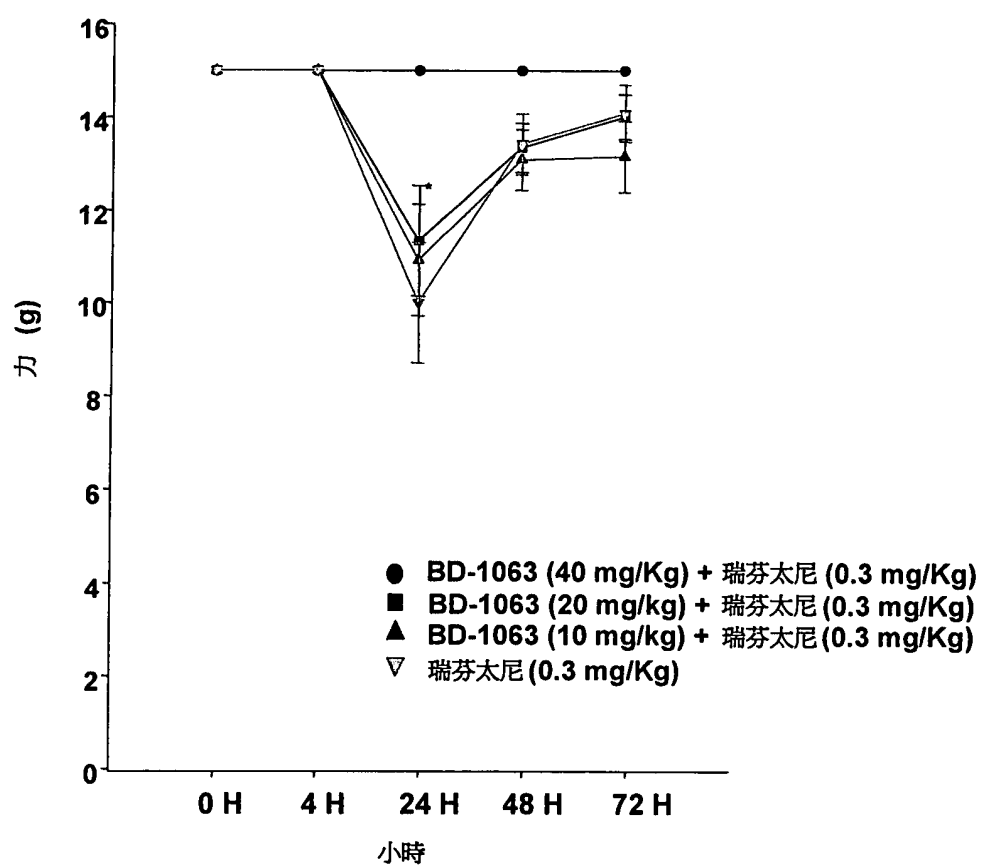


圖 9

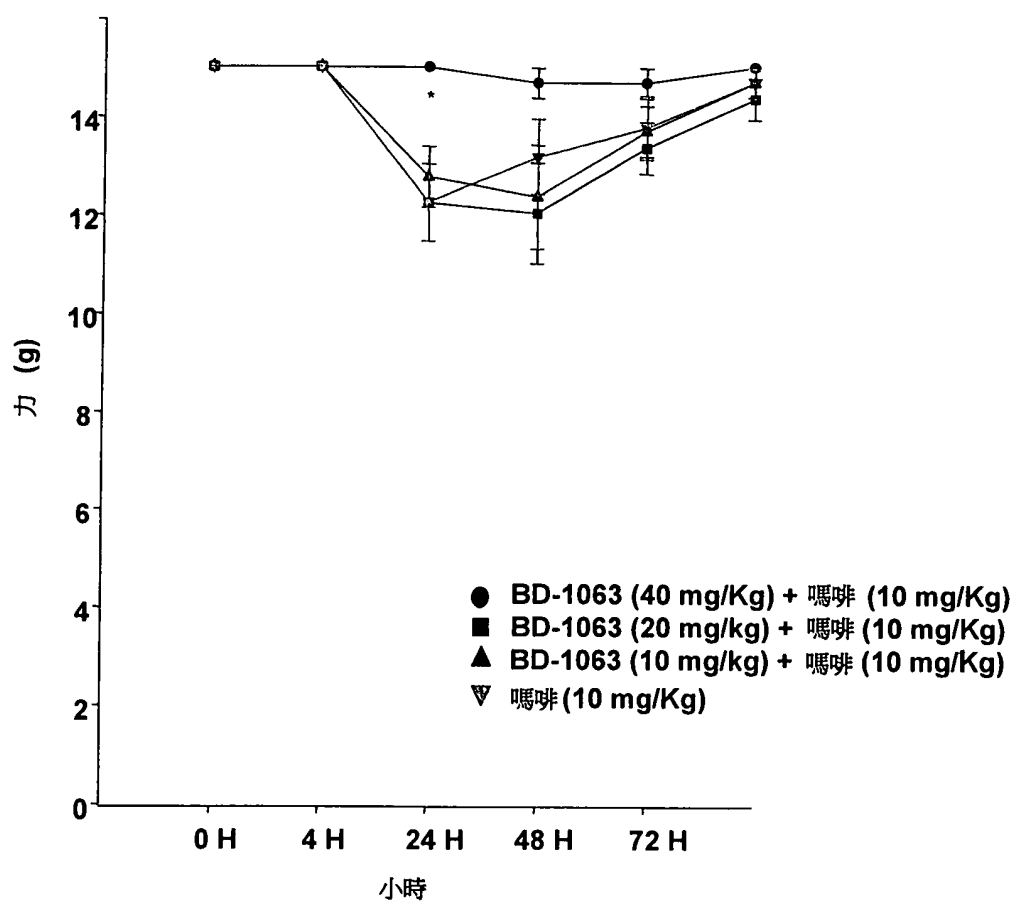


圖 10

範例2:

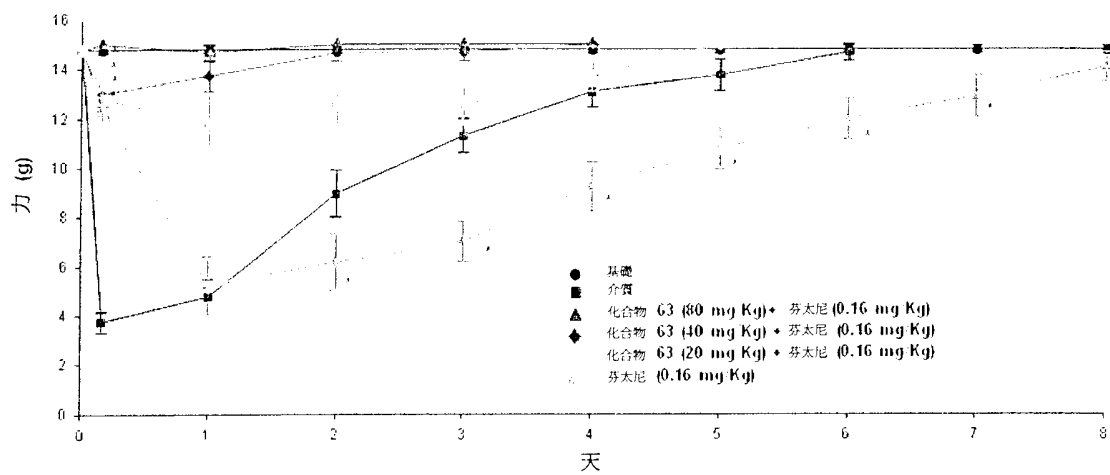


圖 11

範例2:

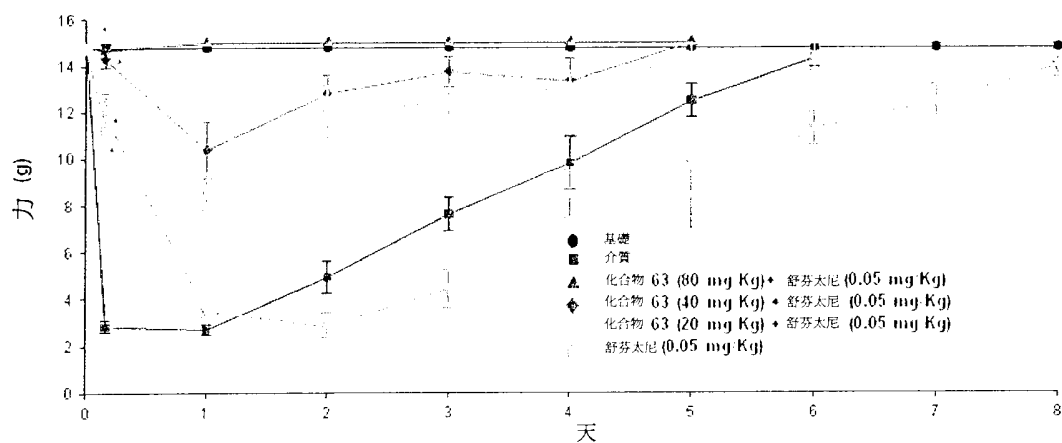


圖12

實驗方案N°2 (通過納洛酮降低OIH)

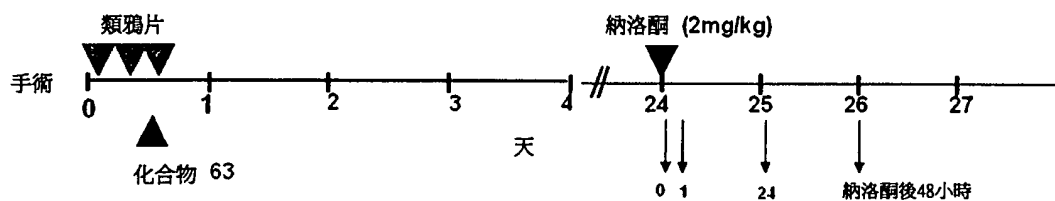
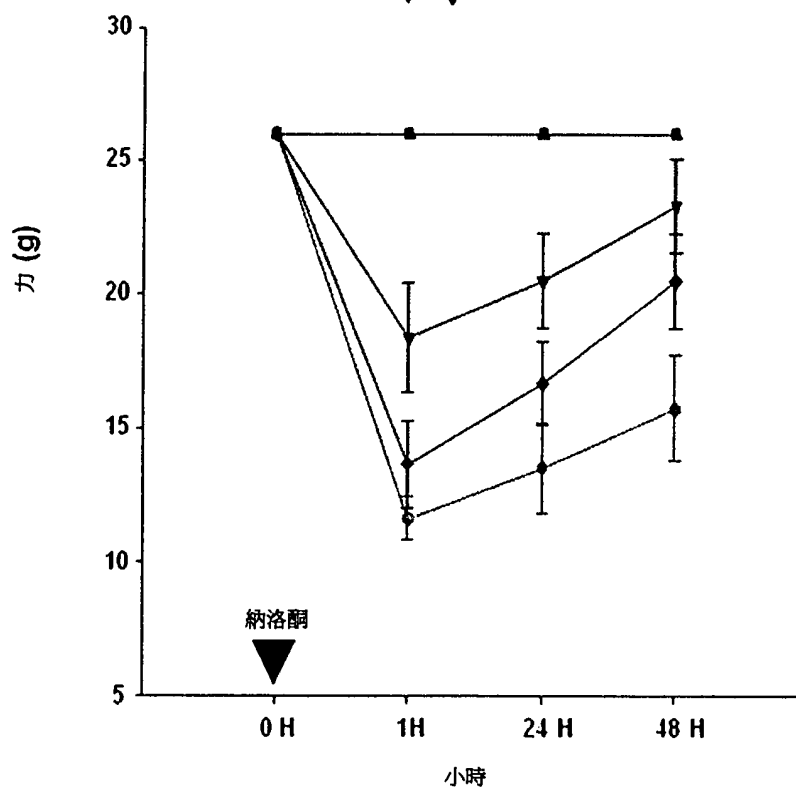


圖13



- 介質+納洛酮
- 介質+瑞芬太尼+納洛酮
- ◆ 化合物 63 (20mg/kg) + 瑞芬太尼+納洛酮
- ▼ 化合物 63 (40mg/kg) + 瑞芬太尼+納洛酮
- ▲ 化合物 63 (80mg/kg) + 瑞芬太尼+納洛酮

圖 14

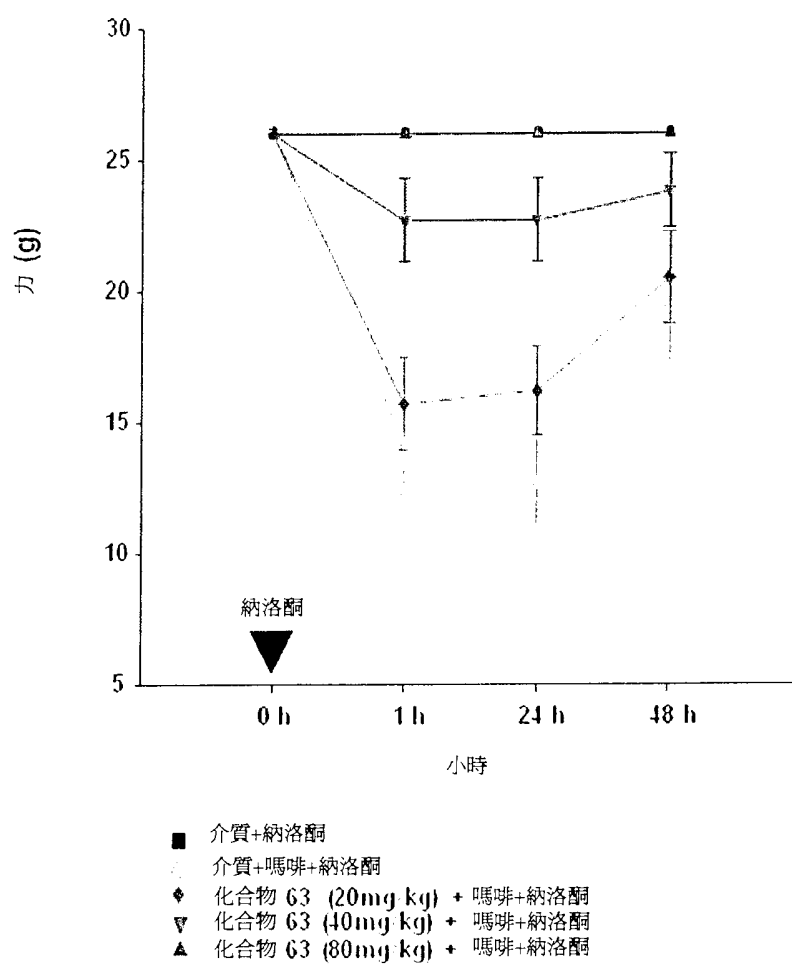


圖 15

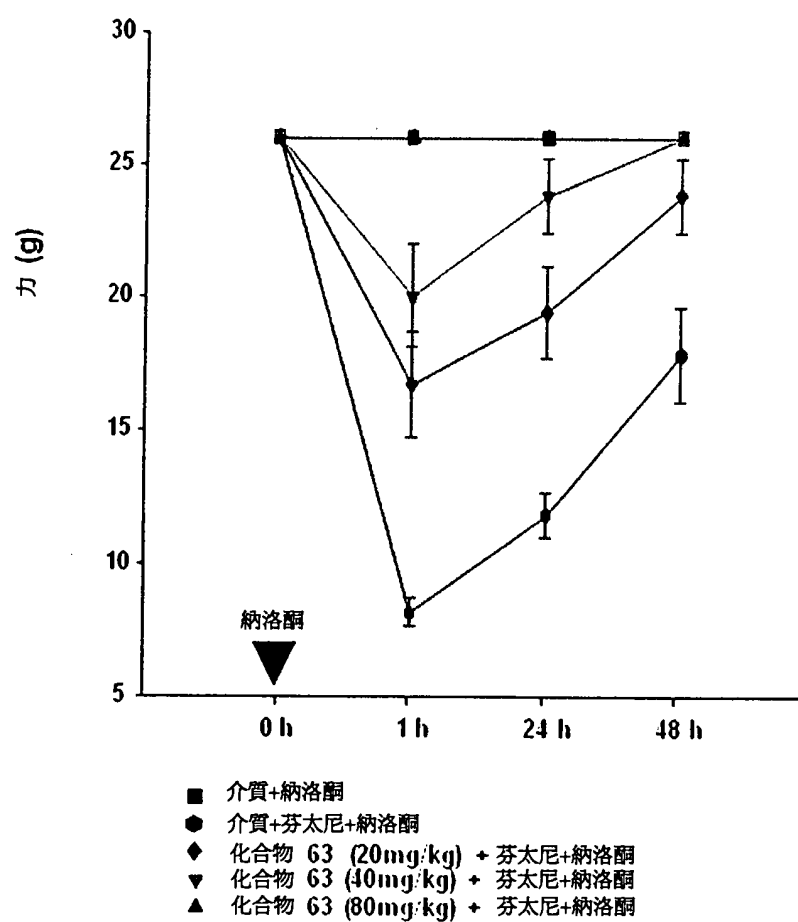
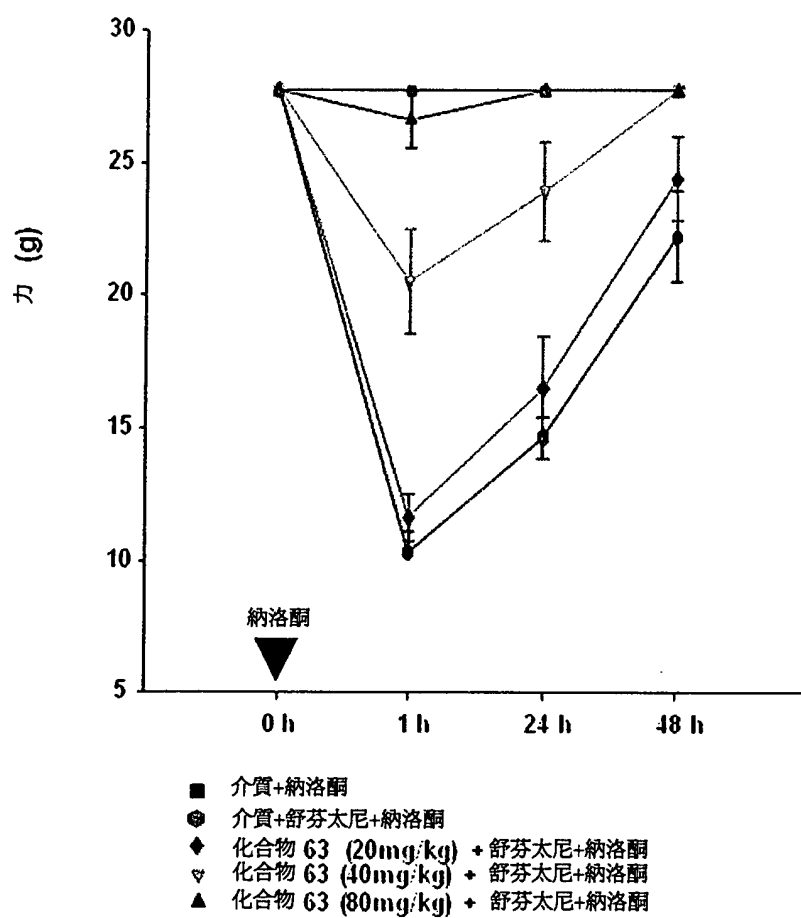


圖 16



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無