



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I629984 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103121723

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01)

C07D231/22 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/26

歐洲專利局

13382246.0

(71)申請人：西班牙商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)；梅爾洛斯羅卡
曼努爾 MERLOS-ROCA, MANUEL (ES)；貝恩斯卡柏瑞拉 約瑟 BAEYENS-
CABRERA, JOSE MANUEL (ES)；森丹馬丁內斯 克魯茲 CENDAN-MARTINEZ,
CRUZ MIGUEL (ES)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

Shimizu Isao et al.; "Effects of AH-9700, (+)-pentazocine, DTG and oxybutynin on micturition in anesthetized rats with acetone-induced cystitis"; Life Sciences, 69(2001)1691-1697.

Diaz Jose Luis et al.; "Synthesis and Biological Evaluation of the 1-Arylpyrazole Class of σ_1 Receptor Antagonists: Identification of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]oxy}ethyl} morpholine (S1RA, E-52862)"; Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 8211-8224.

審查人員：蔡明秀

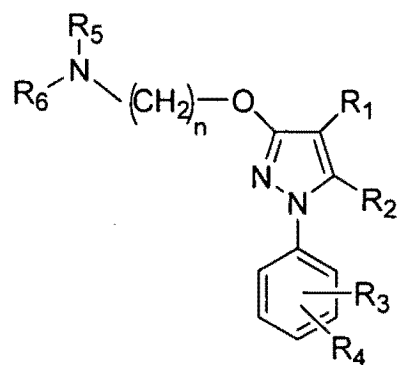
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：12 共 66 頁

(54)名稱

σ 配體在與間質性膀胱炎／膀胱疼痛綜合徵 (IC/BPS) 相關的疼痛的預防和治療中的應用
USE OF SIGMA LIGANDS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PAIN ASSOCIATED
TO INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME (IC/BPS)

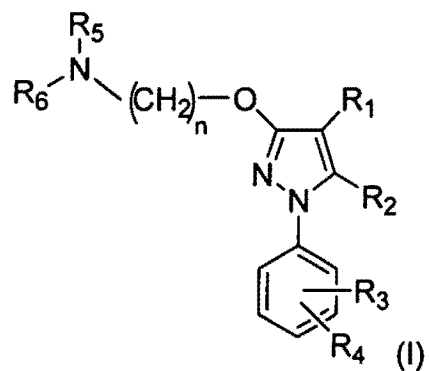
(57)摘要

本發明涉及 σ 配體，特別是式(I)的 σ 配體在預防和/或治療間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵(IC/BPS)相關的疼痛中的用途。



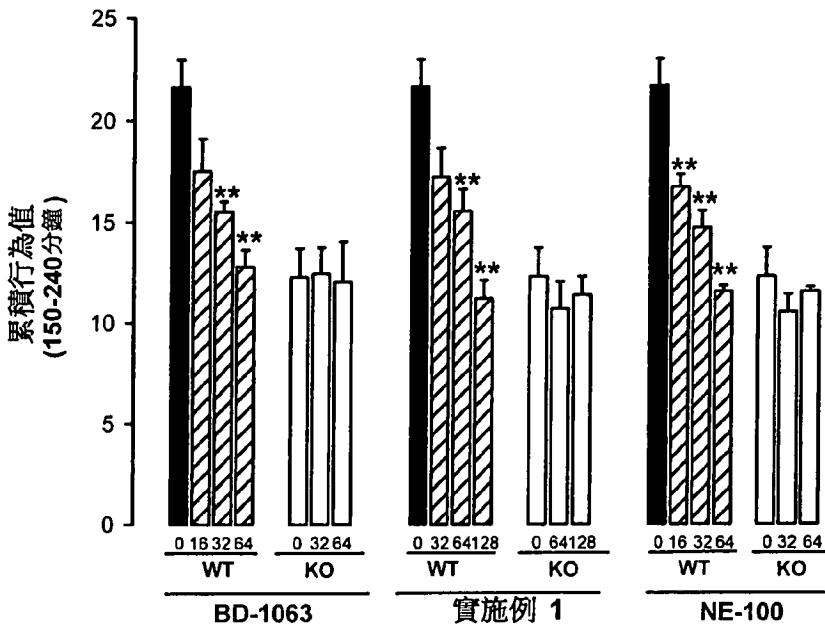
(I)

The invention refers to the use of a sigma ligand, particularly a sigma ligand of formula (I) to prevent and/or treat pain associated to interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS).

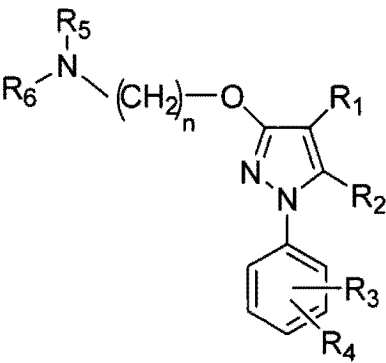


指定代表圖：

圖 4



特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

σ配體在與間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵(IC/BPS)相關的疼痛的預防和治療中的應用

Use of sigma ligands for the prevention and treatment of pain associated to interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS)

【技術領域】

本發明涉及σ受體配體在與間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵（IC/BPS）相關的疼痛的治療和/或預防中的應用，特別是一些吡唑衍生物，以及包含它們的藥物組合物。

【先前技術】

疼痛症狀的治療在醫學上具有重要意義。目前全球都需要另外的疼痛療法。在鎮痛劑領域最近出現的大量的科學文獻中記載了對於每種疼痛症狀的特異療法的迫切需求。

“疼痛”由國際疼痛研究協會（International Association for the Study of Pain，IASP）定義為“與實質上或潛在的組織損傷相關，或者按照類似傷害描述的描述的令人不舒服的感覺和情緒體驗”（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 210）。儘管疼痛是受到生理和心理因素影響的複雜的過程並且總是

主觀的，但是其成因或症狀是可以分類的。疼痛根據時間、病原學或生理的標準進行分類。當根據時間進行分類時，疼痛可以分為急性的或慢性的。疼痛的病原學分類為惡性的或良性的。第三種分類是生理學的，包括傷害性疼痛（由通過連接到 A-delta 和 C-纖維的組織中的專門感測器檢測造成的），可以分為軀體和內臟類型的疼痛，及神經性疼痛（由刺激或損傷神經系統造成的），可以分為外周和中樞神經性疼痛。疼痛是軀體感覺系統對有害刺激的一種正常的生理反應，其提醒個體實質的或者潛在的組織損傷。疼痛作為通知我們損傷或者疾病的保護功能，並且通常當完全治癒或者症狀治癒時疼痛得到緩解。然而，疼痛可能是由於具有以下一種或多種特徵的病理狀態造成的：沒有有害刺激的疼痛（自發疼痛），短暫刺激的持續增長的回應（持續疼痛或痛覺過敏），降低的疼痛閾值（觸摸痛），對超閾值刺激的增強回應（痛覺過敏），未受傷組織的疼痛延伸和痛覺過敏（牽涉性痛和繼發性痛覺過敏），和異常感覺（如感覺遲鈍，感覺異常）。

膀胱炎或膀胱的炎症對膀胱功能有著直接的影響。它可能由於傳染性的（如革蘭氏陰性微生物，革蘭氏陽性微生物或 B 鏈球菌群）以及非傳染性的（藥物、輻射、化學品等）的病因而發生。它甚至可能是本質上先天的，例如間質性膀胱炎（IC）或由其他疾病相關發生的。不考慮原因，根據損傷的持續時間，膀胱炎可以是急性的或者慢性的。

對任何有害刺激或傷害的首次的和早期反應，以炎症形式產生，引起指定介質（例如細胞因數，組織胺，激肽等）的釋放。在急性膀胱炎的情況下，這些介質導致紅斑腫脹及膀胱黏膜潰瘍，這容易出血。通常，這些介質半衰期較短，並且迅速分解，因此一旦消除有害刺激就可以快速解決炎症。然而，如果刺激沒有被消除，慢性炎症隨之而來，如見於 IC。除此之外，慢性炎症特徵在於對疼痛和下泌尿道症狀的慢性消長症狀的痛覺過敏（Sonai, G. 等; Ther. Adv. Urol.; 2011; 3(1); 19-33）。

間質性膀胱炎（IC）是表現為膀胱疼痛並且刺激的症狀持續時間超過 6 個月的綜合徵。IC 症狀的興奮叢有不同的命名。國際理遺學會（International Continence Society）在 2002 年命名該疾病為間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵（IC/PBS）（Abrahams 等; Neurol. Urodyn.; 2002; 21; 167-178），而跨國間質性膀胱炎協會（Multinational Interstitial Cystitis Association）把它稱為“膀胱疼痛綜合徵/間質性膀胱炎（PBS/IC）”（Hanno 等; Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.; 2005; 16 (suppl.1); S2-S34）。最近，間質性膀胱炎歐洲研究協會（European Society for the study of Interstitial Cystitis, ESSIC）建議命名“膀胱疼痛綜合徵”（BPS），將 IC 定義為慢性骨盆疼痛，感覺到的與膀胱有關的壓力和不適，並且伴隨著至少一個其他的泌尿症狀，例如持續的排空衝動或尿頻（van de Merwe et al.; Eur. Urol.; 2005; 53; 60-67）。

已經提出許多理論例證 IC 背後的發病機理。然而炎症的核心作用已經在人類和動物研究中通過使用電子顯微鏡和免疫組織化學染色技術被證實。不考慮病因，如果有害刺激持續更長的時間，其導致慢性炎症。因此，一連串相互關聯的事件發生，導致膀胱上皮組織發生惡性的、自我強化迴圈的持續炎症和復發性損傷（Sant,G.R.等;Urology; 2007; 69(4 suppl.); 34-40）。此外，研究已表明，膀胱上皮釋放大量物質，其在釋放過程中啟動傳入神經和肥大細胞，導致 IC 患者疼痛過敏（Theoharides,T.C.等;Urology;2001;57(6 Suppl.);47-55）。

普遍認為，IC 還表現為通過上調骨盆、脊髓和大腦中的神經調節的內臟神經性疼痛綜合徵。膀胱感覺傳入纖維的敏感性增加，可能也因此會增加疼痛感或者痛覺過敏（Dmitrieva,N.等;Neuroscience;1997;78;449-459）。

現在普遍認為，IC 的診斷應該基於伴有排除相似的、但不同的症狀（例如骨盆疼痛、尿路感染（UTI）、宮頸感染、子宮內膜異位症、盆腔器官脫垂、婦科或泌尿道惡性腫瘤、膀胱過動症和慢性前列腺炎）。

最近用於治療 IC/BPS（Sonal,G.等;Ther.Adv.Urol.; 2011; 3(1); 19-33）相關疼痛的方法之一堅持多模式治療方案：

- 口服療法，包括，其中，膀胱黏膜保護劑（戊糖聚硫酸酯（戊糖多硫酸鈉））；作為抗組胺劑的抗過敏劑（H1 阻斷劑（鹽酸羥嗪）以及 H2 阻斷劑（西咪替

丁)) ; 白三烯-D4 受體拮抗劑孟魯司特 ; 作為三環抗抑鬱藥 (阿米替林) 或抗驚厥藥物 (加巴噴丁) 的疼痛調節劑 ; 激素調節劑 (醋酸亮丙瑞林) ; 作為抗 TNF 的抗炎劑 ; 麻醉劑 ; 止痛劑 (阿片類藥物 , 曲馬朵) ; 免疫抑制劑 (脫氫可的松、氟氫氫化潑尼松) , L-精氨酸 ; 奧昔布寧或托特羅定 ;

- 膀胱內療法 , 包括 , 其中 , 疼痛調節劑 (二甲亞砷或卡介苗 (BCG)) , 膀胱黏膜保護劑 (透明質酸) , 或硫酸軟骨素 ;

- 外科治療 ; 或

- 補充療法 , 利用抗炎的、神經的、麻醉的和行為的藥劑。

總之 , 與 IC/BPS 相關的疼痛還表現為內臟的神經性疼痛綜合症 , 其中 , 表現為痛覺過敏 , 並且沒有已知的標準治療 , 需要提供一種新方法來治療 IC/BPS 相關的疼痛 , 並且尤其是治療 IC/BPS 期間和 / 或之後發展的神經性疼痛 , 觸摸痛、痛覺過敏和周圍神經病變。

【發明內容】

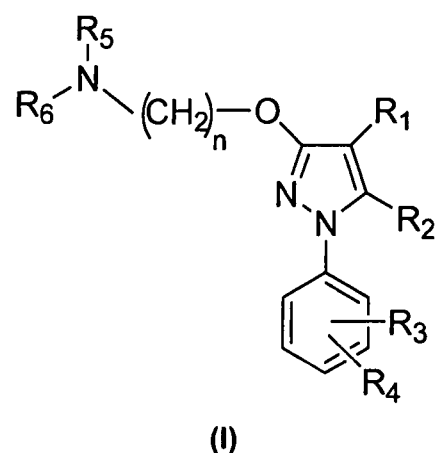
發明簡述

本發明的發明人已經發現並證明 σ 配體可用於治療間質性膀胱炎 / 膀胱疼痛綜合徵 (IC/BPS) 相關的疼痛。

因此 , 本發明的一個方面涉及用於治療和 / 或預防 IC/BPS 相關的疼痛的 σ 受體配體。

特別地，當 σ 配體為 σ -1 受體拮抗體，優選為（中性）拮抗劑、反向激動劑或部分拮抗劑時，本發明的有益效果更加明顯。

在優選的實施方式中，所述 σ 配體具有通式（I）：



其中

R_1 選自由氫，取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的環烷基，取代的或未取代的烯基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，取代的或未取代的芳香族或非芳香族雜環基，取代的或未取代的雜環基烷基，
 $-\text{COR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}_8$ ，
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ， $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ ， $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ， $-\text{NO}_2$ ，
 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素組成的組；

R_2 選自由氫，取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的環烷基，取代的或者未取代的烯基，取代的或者未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，取代的或未取代的芳香族或非芳香族雜環基，取代的或未取代的雜環基烷基，
 $-\text{COR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}_8$

， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ， $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ ， $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ， $-\text{NO}_2$ ，
 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和 鹵素組成的組；

R_3 和 R_4 分別選自由氫，取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的環烷基，取代的或者未取代的烯基，取代的或者未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，取代的或未取代的芳香族或非芳香族雜環基，取代的或未取代的雜環基烷基， $-\text{COR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ，
 $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}_8$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ， $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ ， $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ，
 $-\text{NO}_2$ ， $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和 鹵素組成的組；或者與苯基一起形成任選取代的稠環體系；

R_5 和 R_6 分別選自由氫，取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的環烷基，取代的或未取代的烯基，取代或未取代的芳基，取代或未取代的芳烷基，取代或未取代的芳香族或非芳香族雜環基，取代或未取代的雜環基烷基，
 $-\text{COR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}_8$ ，
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ， $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ ， $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ， $-\text{NO}_2$ ，
 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和 鹵素組成的組；或與它們連接的氮原子共同形成取代或未取代的芳香族或非芳香族雜環基團；

n 選自 1、2、3、4、5、6、7 和 8；

t 為 0、1 或 2；

R_8 和 R_9 分別選自由氫，取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的環烷基，取代的或未取代的烯基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳香族或非芳香族雜環基，取代的或未取代的烷氧基，取代的或未取代的芳氧

基和鹵素組成的組；

或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物。

本發明的另一方面涉及 σ 受體配體，優選通式（I）的 σ 配體，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物在用於治療和/或預防 IC/BPS 相關疼痛的藥物的製備中的應用。

本發明的另一方面是一種治療遭受或者可能遭受 IC/BPS 相關疼痛的病人的方法，其包括向需要這種治療或者預防的病人施用治療有效量的 σ 受體配體，優選通式（I）的 σ 配體，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物。

本發明的另一方面涉及用於治療和/或預防 IC/BPS 相關疼痛的藥物或藥物組合物，包括至少一種 σ 受體配體和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

本發明的另一方面涉及用於治療和/或預防 IC/BPS 相關疼痛的至少一種 σ 受體配體和至少另一活性物質的組合物。

此外，還在下面的發明詳述和請求項中定義了這些方面及其優選實施方式。

發明詳述

在本發明內容中，下列術語的含義詳述如下。

“烷基”是指不含有不飽和鍵的直鏈或支鏈烴鏈基團，

並通過單鍵與分子的其它部分連接。典型的烷基基團具有 1 到約 12，1 到約 8，或者 1 到約 6 個碳原子，例如，甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，叔丁基，正戊基等。如果被環烷基取代，則得到“環烷基烷基”基團，例如環丙基甲基。如果被芳基取代，則得到“芳烷基”基團，例如苯甲基，二苯甲基或苯乙基。如果被雜環基取代，則得到“雜環基烷基”基團。

“烯基”是指含有至少兩個碳原子和至少一個不飽和鍵的直鏈或支鏈烴鏈基團，並通過單鍵與分子的其它部分連接。典型的烯基基團具有 2 到約 12，2 到約 8 或者 2 到約 6 個碳原子。在具體實施方式中，烯基基團為乙烯基，1-甲基-乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，或者丁烯基。

“炔基”是指含有至少兩個碳原子和至少一個 C-C 三鍵的直鏈或支鏈烴鏈基團，並通過單鍵與分子的其它部分連接。典型的炔基基團具有 2 到約 12，2 到約 8 或者 2 到約 6 個碳原子。在具體實施方式中，炔基基團為乙炔基，丙炔基（例如 1-丙炔基，2-丙炔基），或者丁炔基（例如，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基）。

“環烷基”是指脂環族碳氫化合物。典型的環烷基基團包含 1 到 4 個單獨環和/或稠環，以及 3 到約 18 個碳原子，優選 3 到 10 個碳原子，如環丙基，環己基或金剛烷基。在具體實施方式中，環烷基基團包含 3 到約 6 個碳原子。

“芳基”是指單環和多環基團，包括包含單獨和/或稠

環芳基基團的多環基團。典型的芳基基團包含 1 到 3 單獨環和/或稠環，及 6 到約 18 個碳環原子，優選 6 到約 14 個碳環原子，如苯基、萘基（例如 2-萘基），聯苯基，蒽基，菲基或蔥基基團。

“雜環基”是指穩定的，通常 3 到 18 元環的基團，其由碳原子和 1 到 5 個選自由氮、氧和硫組成的組中的雜原子組成，優選具有一個或者多個雜原子的 4 到 8 元環，更優選具有一個或者多個雜環原子的 5 或 6 元環。它可以是芳香族或者非芳香族。為了本發明的目的，雜環可能是單環、雙環或三環體系，其可包括稠環體系；並且雜環基團中的氮、碳或硫原子可被任選地氧化；氮原子可被任選地季銨化；且雜環基團可以是部分或完全飽和的或者是芳香族的。這樣的雜環的例子包括但不限於，吡啶，呋喃，噻吩，咪唑，吡咯，哌啶，哌嗪，嘧啶，喹啉，噁唞，重氮，四氫呋喃，香豆素，嗎啉；吡咯，吡啶，惡唑，異惡唑，三唑，咪唑等。

“烷氧基”是指分子式為 $-OR_a$ 的基團，其中 R_a 為如上定義的烷基基團，具有一個或者多個（例如，1，2，3 或 4）氧連接，且通常 1 到約 12，1 到約 8 或者 1 到約 6 個碳原子，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基等。

“芳氧基”是指分子式為-O-芳基的基團，其中芳基為如上定義的。芳氧基化合物的一些實施例是-O-苯基、-O-對-甲苯基，-O-間-甲苯基，-O-鄰-甲苯基，或-O-萘基。

“氨基”是指分子式為 $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NHR}_a$ 或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 的基團，

可季銨化。在本發明的實施方式中，每個 R_a 和 R_b 分別選自氫和如上定義的烷基基團，例如甲胺基，乙胺基，二甲胺基，二乙胺基，丙胺基等。

“鹵素”、“鹵代”或“鹵”是指溴，氯，碘或氟。

“稠環體系”是指包含稠環的多環體系。通常，稠環體系包含 2 環或 3 環和/或高達 18 環原子。如上所述，環烷基基團，芳基基團和雜環基團可形成稠環體系。因此，稠環體系可以是芳香族、部分芳香族或者非芳香族，且可以含有雜原子。按照這個定義，螺環體系不是稠合多環，但本發明的稠合多環體系，可以具有通過體系的單環原子連接到其上的螺環。稠環體系的例子包括但不限於，金剛烷基，萘基（例如 2-萘基），茚基，菲基，蒽基，芘基，苯並咪唑，苯並噻唑等。

除非在說明書中另作說明，如果適用的話，所有的基團可以任選取代。在此，本發明的化合物中涉及的取代基是指這樣特定的部分，即可以在一個或者多個（例如 1，2，3 或 4）有效位置上被一個或者多個合適的基團取代，例如，鹵素，如氟，氯，溴和碘；氰基；羥基；硝基；疊氮基；醯基，例如烷醯基，如 C_{1-6} 烷醯基等；甲醯胺基；烷基基團，包括具有 1 到約 12 個碳原子或者 1 到約 6 個碳原子，且更優選 1 到 3 個碳原子的那些基團；烯基和炔基基團，包括具有一個或多個（例如 1，2，3 或 4）不飽和鍵，並具有 2 到約 12 個碳原子或者 2 到約 6 個碳原子的基團；烷氧基基團，具有一個或者多個（例如 1，2，3

或 4) 氧鍵，並具有 1 至約 12 個碳原子，或 1 到約 6 個碳原子；芳氧基，如苯氧基；烷硫基基團，包括具有一個或多個（例如 1，2，3 或 4）硫醚鍵，並具有 1 到約 12 個碳原子或具有 1 到約 6 個碳原子的那些部分；烷亞磺醯基基團，包括具有一個或多個（例如 1，2，3 或 4）亞磺醯基鍵，並具有 1 到約 12 個碳原子或具有 1 到約 6 個碳原子的那些部分；烷磺醯基基團，包括具有一個或多個（例如 1，2，3 或 4）磺醯鍵，並具有 1 到約 12 個碳原子或具有 1 到約 6 個碳原子的那些部分；氨基烷基基團，例如具有一個或多個（例如 1，2，3 或 4）氮原子並具有 1 到約 12 個碳原子或具有 1 到約 6 個碳原子的基團；碳環芳基，具有 6 個或更多個碳原子，特別是苯基或萘基，以及芳烷基，如苯甲基。除非另有說明，任選地取代的基團可以在該基團的每個可取代的位置具有取代基，並且每個取代都是彼此獨立的。

術語“鹽”應當理解為根據本發明使用的化合物的任何形式，其中所述化合物是離子形式或帶電荷的並與反荷離子（陽離子或陰離子）結合或在溶液中。這個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。特別地，該定義包括生理上可接受的鹽；該術語應當理解為等同於“藥理上可接受的鹽”或“藥學上可接受的鹽”。

在本發明內容中的術語“藥學上可接受的鹽”是指當以適當的方式進行治療、應用或使用時，特別是在人和/或

哺乳動物中，生理上耐受的任何鹽（通常是指它是無毒的，特別是由於反荷離子）。這些生理上可接受的鹽可以由陽離子或鹹組成，並且，在本發明中，被理解為由至少一種根據本發明使用的化合物-通常是一種酸（去質子化的）-例如陰離子和至少一種生理上耐受的陽離子（優選無機的，特別是當用於人和/或哺乳動物中時）形成的。特別優選的是鹼金屬和鹼土金屬的鹽，以及那些由銨陽離子(NH_4^+)組成的鹽。優選的是那些由（單）或（雙）鈉，（單）或（雙）鉀，鎂或鈣形成的鹽。這些生理上可接受的鹽也可以由陰離子或酸形成，並且，在本發明內容中可以理解為由至少一種根據本發明使用的化合物-通常是質子化的，例如在氫中-如陽離子和至少一個生理上耐受的陰離子（特別是當用於人和/或哺乳動物中時）形成。在本發明內容中，該定義具體包括由生理上耐受的酸形成的鹽，即特定活性化合物與生理上耐受的有機或無機酸形成的鹽-特別是當用於人和/或哺乳動物中時。這種類型的鹽的例子是由以下獲得：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、富馬酸、乳酸或檸檬酸。

根據本發明的術語“溶劑化物”應當理解為，根據本發明的化合物的任何形式，其中所述化合物通過非共價鍵與另一個分子（通常是極性溶劑）連接，特別包括水合物和醇化物，例如，甲醇化物。優選的溶劑化物是水合物。

σ 受體配體的前體藥物，特別是式（I）的化合物的前

體藥物，也在本發明的範圍內。術語“前體藥物”使用其廣義含義，並且包括那些衍生物，它們在體內轉化為本發明的化合物。前體藥物的例子包括，但不限於，式(I)化合物的衍生物和代謝物，其包括可生物水解部分，例如可生物水解的醯胺，可生物水解的酯，可生物水解的氨基甲酸鹽，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鹽類似物。優選地，具有羧基官能團的化合物的前體藥物為羧酸的低級烷基酯。羧酸酯是由存在於分子的任何羧酸部分的酯化容易地形成的。前體藥物可以通過熟知的方法製備，例如由 Bueger 在“*Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed*” (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和“*Design and Applications of Prodrugs*” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) 中描述的那些方法。

在此提及的任何化合物意在描述此類特定化合物以及某些變體或形式。特別地，在此提及的化合物可能具有不對稱中心並因此存在不同的對映體或非對映體形式。因此，在此提及的任何給出的化合物意在描述任何一種外消旋體，一種或多種對映體形式，一種或多種非對映體形式，及其混合物。同樣地，也可能是雙鍵的立體異構或幾何異構，因此在有些情況下該分子可能以(E)-異構體或者(Z)-異構體（反式和順式異構體）形式存在。如果該分子包含多個雙鍵，每個雙鍵將具有其自身的立體異構，這可能與該分子中的其他雙鍵的立體異構相同或者不同。此

外，在此提及的化合物可以阿托異構體形式存在。所有的立體異構體包括在此提及的化合物的對映體，非對映體，幾何異構體和阿托異構體，及其混合物，這些都在本發明的範圍內。

此外，在此提及的任何化合物都可以互變異構體形式存在。具體來說，術語互變異構體是指化合物的兩種或多種結構異構體中的一種，其以平衡態存在，並且很容易從一種異構體形式轉變為另一種。常見的互變異構對是胺-亞胺，醯胺-亞氨酸，酮-烯醇，內醯胺-內醯亞胺等。

除非另作說明，本發明中使用的化合物也意味著包括同位素標記的形式，即區別僅在於存在一個或多個同位素富集的原子的化合物。例如，具有目前結構，除了至少一個氫原子被氘或氚取代，或至少一個碳原子被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳取代，或者至少一個氮原子被 ^{15}N 富集的氮取代的化合物，這些化合物在本發明的範圍內。

本發明中使用的化合物或其鹽或其溶劑化物，優選為藥學上可接受的或實質上純的形式。藥學上可接受的形式是指，尤其是，具有藥學上可接受的純度水準，不包括常見的藥品添加劑，如稀釋劑和載體，並且不包括在正常劑量水準被認為是有毒的材料。藥物物質的純度水準優選 50% 以上，更優選 70% 以上，最優選 90% 以上。在優選的實施方式中，式 (I) 化合物，或其鹽、溶劑化物或前體藥物的純度為 95% 以上。

在此使用的術語“治療 (treat)”，“治療 (treating)”

和“治療（treatment）”包括在疼痛發作後，根除、去除、逆轉、緩和、修復或控制 IC/BPS 相關的疼痛。

在此使用的術語“預防（prevention）”、“預防（preventing）”、“預防（preventive）”、“預防（prevent）”和“預防（prophylaxis）”是指在發作之前，治療以避免、最小化或阻礙 IC/BPS 相關疼痛的發作或發展的能力。

因此，總的來說，通過“治療（treating）”或“治療（treatment）”和 / 或“預防（preventing）”或“預防（prevention）”，是指至少抑制或改善折磨病人的疾病相關症狀，其中抑制和改善使用其廣義含義，是指至少一個參數的量的減少，例如，與正在治療的疾病相關的症狀，即 IC/BPS 相關的疼痛。同樣地，本發明的方法還包括症狀被完全抑制的情況，例如，阻止發生，或者停止，例如，終止，從而使病人不再遭受所述疾病。

在本申請中使用的“ σ 受體”是眾所周知的，並使用如下引用進行定義：“這一結合位點表示與阿片類藥物，門冬氨酸，多巴胺，和其他已知的神經遞質或激素受體家族不同的典型蛋白質（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性的藥理學資料，區分至少兩種西格瑪（ σ ）受體亞型（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-1 受體 (σ1) 的蛋白質序列是本領域已知的 (例如 Prasad, P.D.等, J.Neurochem.70(2), 443-451 (1998))。它們顯示出對各種鎮痛劑 (如鎮痛新) 非常高的親和力。

在此所使用的術語“σ配體”或“σ受體配體”是指任何“結合到σ受體的化合物”。結合到σ受體的化合物在本領域是眾所周知的。如本申請中使用的“結合到σ受體的化合物”或“σ配體”優選定義為對σ受體具有 IC₅₀ 值≤5000nM，更優選≤1000nM、更優選≤500nM 的化合物。更優選，IC₅₀ 值≤250nM。更優選，IC₅₀ 值≤100nM。最優選，IC₅₀ 值≤50 nM。半最大抑制濃度 (IC₅₀) 用於衡量化合物抑制生物或生化功能的有效性。IC₅₀ 是競爭配體的濃度，其取代 50% 的放射性配體的特定結合。此外，如本申請中使用的用語“結合到σ受體的化合物”，優選定義為具有至少≥50%的取代，使用 10nMσ受體特異性的放射性配體 (例如，優選 [³H]-(+)鎮痛新) 進行取代，由此σ受體可以是任何σ受體亞型。優選地，所述化合物結合到σ-1 受體亞型。

而且，如在此定義的所述結合到σ受體的化合物，可以是拮抗劑，反向激動劑，激動劑、部分拮抗劑和/或部分激動劑。根據本發明的σ配體優選為 (中性) 拮抗劑、反向激動劑或部分拮抗劑形式的σ受體拮抗劑。

在本發明的優選實施方式中，σ受體配體為選擇性的σ-1 拮抗劑，優選 (中性) 拮抗劑、反向激動劑或部分拮

抗劑的形式，更優選選擇性的 σ -1（中性）拮抗劑。

“激動劑”被定義為與受體結合，並具有內在影響的化合物，並且因此，當與受體接觸時增強受體的基本活性。

“拮抗劑”被定義為與激動劑或反向激動劑競爭以結合到受體的化合物，由此阻斷激動劑或反向激動劑對受體的作用。然而，拮抗劑（也被稱為“中性”拮抗劑）對基本受體活性沒有影響。抗結劑通過結合到受體的活性位點或變構點位介導其效應，或者它們可以在通常不參與受體活性的生物調節的獨特的結合點位相互作用。拮抗劑活性根據拮抗劑-受體絡合物的壽命可以是可逆的或者不可逆的，其相應地取決於拮抗劑受體結合的性質。

“部分拮抗劑”被定義為與受體結合並產生拮抗劑響應的化合物；然而，部分拮抗劑並不產生完全的拮抗劑回應。部分拮抗劑是弱拮抗劑，因此部分的阻斷激動劑或反向激動劑在受體上的作用。

“反向激動劑”被定義為通過佔據相同的受體，產生與激動劑相反作用的化合物，並且因此，降低受體的基本活性（即，受體介導的信號傳遞）。這樣的化合物也被理解為負拮抗劑。反向激動劑為用於受體的配體，其使受體在沒有任何配體時適應相對於基礎狀態的非活性狀態。因此，雖然抗結劑可以抑制激動劑的活性，但是反向激動劑是可以在沒有激動劑的情況下改變受體結構的配體。

儘管 σ 配體有很多已知的應用，例如用於抗精神病藥物，抗焦慮藥，抗抑鬱藥，中風治療，抗癲癇藥物，及許

多其他適應症，包括抗偏頭疼和普通疼痛，但是本領域中並沒有提及這些化合物可用於治療 IC/BPS 相關的疼痛。

表 1 列出了一些本領域已知的 σ 配體（即具有 $IC_{50} \leq 5000nM$ ）。這些化合物中的一些可以結合到 σ -1 和 / 或 σ -2 受體。這些 σ 配體還包括它們相應的鹽、鹼和酸。

表 1

馬來酸醋奮乃靜	氟非那嗪癸酸二鹽酸鹽
阿爾維林	氟非那嗪庚酸二鹽酸鹽
氨基苯托品	鹽酸氟非那嗪
鹽酸阿莫羅芬	氟非那嗪氮芥二鹽酸鹽
AN2/AVex-73;AE-37;ANAVEX 2-73;N-(2,2- 二苯基四氫呋喃-3-基甲基)-N,N-二甲胺	Fluspidine
氮苄哌替啶	芬太尼
BD-1063	GBR-12935 二鹽酸鹽
BD-1008	熱鹽酸
BD-1047	I-693,403
磷酸苯丙哌林	艾芬地爾酒石酸鹽
甲磺酸苄托品	伊格美新
鹽酸溴已新	LR132
溴哌利多	鹽酸洛貝林
檸檬酸噴托維林	二鹽酸洛美利嗪
桂利嗪	洛哌丁胺
順式(z)二鹽酸氟哌噻噸	美貝維林
氯苯托品	萘替芬
鹽酸氯吉靈	NE-100
鹽酸庫他美新	奧匹哌醇
鹽酸環苯紫林	奧昔布寧
鹽酸雙環胺	吡叻哌
二甲嗎喃 (Dimemorphan)	羥哌氯丙嗪
右美沙芬	舍曲林
二鄰甲苯胍	舒芬太尼
度洛西汀	鹽酸特比萘酚
Dibenzheptoprine	鹽酸三氟拉嗪
多奈哌齊	鹽酸三氟哌丁醇
依利羅地	半-L-酒石酸異丁嗪
氟伏沙明	伐諾司林
二鹽酸氟桂嗪	甲苯噻嗪

優選地，上述表還包括鹵哌啶醇，鹵哌啶醇代謝物 I（4-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶）和鹵哌啶醇代謝物 II（4-(4-氯苯基)- α -(4-氟代苯基)-4-羥基-1-哌啶丁醇）也稱為降解的鹵哌啶醇。對齧齒動物的腦膜和人類神經母細胞瘤細胞進行的研究顯示鹵哌啶醇的代謝物 I 和 II 與 σ_1 受體的結合親和力低於鹵哌啶醇，但是對 D2 受體顯示出更低的親和力（代謝物 II）或沒有親和力（代謝物 I）。作為在人體中產生的鹵哌啶醇的活性代謝物的還原鹵哌啶醇或者代謝物 II，顯示出與 σ_1 受體具有高親和力（在低納摩的範圍內），並在實驗動物和人類細胞中產生不可逆的 σ_1 受體的阻斷。

在優選的實施方式中，本發明內容中的 σ 受體配體具有如上所述的通式（I）。

在優選的實施方式中，式（I）化合物中的 R_1 選自 H、 $-\text{COR}_8$ 、取代或未取代的烷基。更優選地， R_1 選自氫、甲基和乙醯基。更優選地， R_1 是氫。

在另一優選的實施方式中，式（I）化合物中的 R_2 代表 H，或取代或未取代的烷基，更優選甲基。

在本發明的另一個優選實施方式中，式（I）化合物中的 R_3 和 R_4 是位於苯基的間位和對位，並且優選地，它們分別選自鹵素和取代或未取代的烷基。

在本發明特別優選的實施方式中，式（I）化合物中的 R_3 和 R_4 與苯基基團一起形成任選地取代的稠環體系。更優選地，所述稠環體系選自取代的或者未取代的稠環芳

基基團及取代的或者未取代的芳香族或者部分芳香族的稠合的雜環基團。所述稠環體系優選地包含雙環和/或 9 到約 18 環原子，更優選 9 或 10 環原子。甚至更優選地，稠環體系為萘基，特別是 2-萘基環體系。

在式 (I) 的化合物中，本發明內容中優選的實施方式為 n 選自 2、3、4，更優選地，n 為 2。

最後，在另一實施方式中，優選的是，式 (I) 的化合物中的 R₅ 和 R₆ 分別是 C₁₋₆ 烷基，或與它們連接的氮原子共同形成取代或未被取代的雜環基團，特別是選自嗎啉基、哌啶基和吡咯烷基的基團。更優選地，R₅ 和 R₆ 共同形成嗎啉-4-基基團。

在另外優選的實施方式中，將上述不同取代基的優選組合。本發明還涉及上述式 (I) 中優選取代的這種組合。

本發明優選的變體中，通式 (I) 的 σ 配體選自：

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

[2]2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-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-吡唑，

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

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

乙基}哌啶，

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

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

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

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

[10]1-(4-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-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-吡唑-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-吡唑，

[13]1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑，

[14]1-[2-(1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基]哌啶，

[15]1-{2-[1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑，

[16]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-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]

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-吡啶-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-吡啶-3-基氧基]丁基}-1H-咪唑，

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

[28]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，

[29]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，

[30]2-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-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-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉，

[32]2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡啶-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-吡啶，

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

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

[36]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-1H-吡啶-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，

[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-吡啶，

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

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

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

[52]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-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-吡啶，

[55]4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-二乙

基丁-1-胺，

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

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

[58]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-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-吡啶-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-吡啶-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，

及其藥學上可接受的鹽，溶劑化物或前體藥物。

本發明的優選變體中，通式（I）的 σ 配體是 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉或其鹽。

優選地，使用的通式(I)的化合物是 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽。

這些特定的化合物在本發明的例子中指定為化合物 63 和化合物 63•HCl。

可以按照之前的申請 WO2006/021462 公開的方法製備通式（I）的化合物及其鹽或者溶劑化物。

本發明的另一方面涉及不同藥劑形式的藥物或組合物，包括至少一種 σ 受體配體（優選式（I）的化合物）和至少一種藥學上可接受的賦形劑，用於治療和/或預防 IC/BPS 相關的疼痛。

該組合物可以與至少另一種藥物共同使用以提供聯合治療。這個其他藥物可以是相同組合物的一部分，或者提供為單獨的組合物，並且在相同時間或不同時間給藥。

根據具體實施方式，本發明的藥物組合物是指至少一種個 σ 受體配體（優選式(I)的化合物）和至少一種藥物的組合，目前用於治療 IC/BPS 相關的疼痛。目前用於 IC/BPS 相關疼痛的藥物包括：

- 口服藥物，例如膀胱黏膜保護劑（戊糖聚硫酸酯（戊糖多硫酸鈉））；作為抗組胺劑（H1 阻斷劑（鹽酸羥嗪）以及 H2 阻滯劑（西咪替丁））的抗過敏劑；白三烯-D4 受體拮抗劑孟魯司特；作為三環抗抑鬱藥（阿米替林）或抗驚厥藥物（加巴噴丁）的疼痛調節劑；激素調節

劑（醋酸亮丙瑞林）；作為抗 TNF 的抗炎劑；麻醉劑；止痛劑（阿片類藥物、嗎啡、曲馬朵）；免疫抑制劑（脫氫可的松、氟氫氫化潑尼松），L-精氨酸；奧昔布寧；或托特羅定；

- 膀胱內藥物，例如疼痛調節劑（二甲亞砷或卡介苗（BCG）），膀胱黏膜保護劑（透明質酸），或硫酸軟骨素；和

- 補充藥物，利用抗炎的、神經的、麻醉的和行為的藥劑。

此外， σ 受體配體可以與外科手術治療聯合施用。

該組合物可以配製為與至少一種藥學上可接受的賦形劑同時、單獨或者按順序給藥。這表明 σ 受體配體與其他藥物（例如目前用於 IC/BPS 的藥物）的組合是可以如下施用的：

- a) 作為相同藥物組合物的一部分的組合，兩者總是同時給藥。

- b) 作為兩個單元的組合，其中每個與它們中的一個產生同時、按順序或單獨給藥的可能性。在具體實施方式中， σ 受體配體獨立於其他藥物（即在兩個單元中）但在同一時間給藥。在另一具體實施方式中， σ 受體配體先給藥，然後其他藥物單獨或順序給藥。在還一具體實施方式中，其他藥物首先給藥，然後如所定義的， σ 受體配體單獨或順序給藥。

在本發明的優選實施方式中，該組合物包括至少一個

σ受體配體和至少一個阿片類藥物。在更優選的實施方式中，該組合物包括 4-{2-[5-甲基-1-(蔡-2-基)1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽和嗎啡。

術語“輔藥”是有效成分之外的藥物化合物的組分（從歐洲藥品管理局（EMA）獲得的定義）。其優選包括“載體、佐劑和/或賦形劑”。載體是將物質引入到其中以提高藥物的傳輸和有效性的形式。在藥物傳輸系統如緩釋控制技術中使用藥物載體以延長藥物在體內的作用，減少藥物的代謝，並降低藥物毒性。載體還用於設計中，以增加藥物傳遞到藥理作用的目標位置的有效性（U.S.National Library of Medicine.National Institutes of Health）。佐劑是一種添加到藥物產品配方中的物質，其以可預見的方式影響有效成分的作用。賦形劑是一種輔藥或物質，優選沒有治療作用，作為介質給施用的藥物提供體積（Stedman's Medical Spellchecker,© 2006 Lippincott Williams & Wilkins）。這樣的藥物載體、佐劑或賦形劑可以是無菌液體，如水和油，包括石油，動物油，植物油或合成油，如花生油、豆油、礦物油、芝麻油等，輔藥，崩解劑，潤濕劑或稀釋劑。E.W.Martin發表的"Remington's Pharmaceutical Sciences"中描述了合適的藥物載體。這些輔藥的選擇和使用的數量將取決於所使用的藥物組合物的應用形式。

根據本發明的藥物組合物可以適合於任何途徑的給藥，口服或者腸胃外的，例如經肺，經鼻，直腸和/或靜

脈注射。因此，根據本發明的劑型，可以適用於局部或者全身給藥，特別是通過表皮，皮下，肌肉，關節內，腹腔內，肺，口腔，舌下，鼻，經皮，陰道，口服或者腸胃外給藥。直腸給藥的優選形式為栓劑。

口服給藥適宜的製劑是片劑，丸劑，口香糖，膠囊，顆粒，滴劑或者糖漿。腸胃外給藥的適宜製劑是溶液，懸浮液，可復水的乾燥製劑或者噴霧。

本發明的藥物組合物可以配置成溶解形式的沉澱或貼片，用於經皮給藥。皮膚給藥包括軟膏，凝膠，乳霜，乳液，懸浮劑或者乳劑。

在本發明的具體實施方式中，所述疼痛選自外周神經性疼痛、異常性疼痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、痛覺過度、神經痛、神經炎或神經病。

IASP 將“神經性疼痛”定義為“在神經系統中由原發性損害或者功能失調引發或者導致的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。為了本發明的目的，該術語被視為與“神經源性疼痛”同義，IASP 將“神經源性疼痛”定義為“在外周或中樞神經系統中由原發性損害、功能失調或者暫時的擾亂引發或者導致的疼痛”。根據本發明的神經性疼痛僅限於由外科手術導致的神經性疼痛。

IASP 將“外周神經性疼痛”定義為“在外周神經系統中由原發性損害或者功能失調引發或者導致的疼痛”，並且將“外周神經源性疼痛”定義為“在外周神經系統中由原發

性損害、功能失調或者暫時的擾亂引發或者導致的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213)。

IASP 將“異常性疼痛”定義為“由非正常引起疼痛的刺激導致的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 210)。

IASP 將“灼痛”定義為“創傷性神經損害後的持久性的灼燒痛、異常性疼痛和痛覺過度的綜合徵，並通常伴隨血管收縮和發汗功能失調及後期營養改變 (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。

IASP 將“痛覺過敏”定義為“對正常引起疼痛的刺激的增強反應”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 211)。

IASP 將“感覺過敏”定義為“對刺激的敏感度增加，不包括感覺”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 211)。

IASP 將“痛覺過度”定義為“疼痛綜合徵，其特徵為，對刺激、特別是反復的刺激異常的疼痛反應以及增加的閾值”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 212)。

IASP 對“異常性疼痛”，“痛覺過敏”和“痛覺過度”的區別在以下進行了描述 (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 212)：

異常性疼痛	降低的閾值	刺激和反應模式不同
痛覺過敏	增加的反應	刺激和反應速度相同
痛覺過度	升高的閾值 增加的反應	刺激和回應速度可能 相同或不同

IASP 將“神經痛”定義為“分佈在神經中的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

IASP 將“神經炎”定義為“神經炎症”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

IASP 將“神經病/神經炎”定義為“神經的功能紊亂或者病理變化：在一條神經中為單神經病，在多條神經中為多元單神經病，如果擴散且雙向的，則為多發性神經病 (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

本發明的另一方面是治療遭受或可能遭受 IC/BPS 相關疼痛的病人的方法，其包括向需要這種治療或者預防的病人施用治療有效量的 σ 受體配體，優選式 (I) 的 σ 配體，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物。

通常，本發明中使用的化合物的有效給藥量，取決於所選化合物的相對功效，所治療的失調的嚴重性，或者年齡，體重或者給藥方式。然而，活性化合物可以典型地一

天內一次或多次給藥，例如，每天 1，2，3 或者 4 次，並且典型的每日總劑量的範圍為 0.1 到 500mg/kg/天。

在大體上描述了本發明後，通過參照下面的實施例本發明將更容易理解，提供的實施例只作為說明，並不限制本發明。

【圖式簡單說明】

圖 1：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，通過腹腔內注射施用不同劑量的環磷醯胺（10-300mg/kg）或其溶劑（0）誘發的疼痛相關行為。注射環磷醯胺或其溶劑後，在 4h 觀察期間，每隔 30min 記錄行為疼痛反應。每個條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。環磷醯胺處理和溶劑處理的動物獲得的數值存在統計學上的顯著差異： $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ；並且注射相同劑量的環磷醯胺的野生型和 σ_1 敲除動物獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^{##}p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析）。

圖 2：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，通過腹腔內注射施用環磷醯胺（CP 300mg/kg）或其溶劑誘發的疼痛相關行為。（A）環磷醯胺注射後在 4h 觀察期間，每隔 30min 記錄行為疼痛的時間進程。（B）在整個觀察期間（0-240min）代表每隔 30min 的行為疼痛反應的總體行為值。每個點或條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。環磷醯胺處理和溶劑處理的動物獲

得的值之間存在統計學上的顯著差異： $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ；並且注射相同劑量的環磷醯胺的野生型和 σ_1 敲除動物獲得的值之間存在統計學上的顯著差異：（A） $^{##}p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析），（B） $^{##}p<0.01$ （學生 t 檢驗）。

圖 3：在野生型（WT；●）和 σ_1 受體敲除（KO；○）小鼠中，皮下注射施用 BD-1063（BD；64mg/kg）或生理鹽水（Sal）對通過腹腔內注射施加環磷醯胺（CP；300mg/kg）誘發的疼痛相關行為的影響。（A）記錄在 240min 觀察期間每隔 30min 的行為疼痛反應的時間進程。（B）在 150-240min 觀察期間代表每隔 30min 的行為疼痛反應的累積行為值。施用環磷醯胺或其溶劑 120min 之後注射 BD-1063 或生理鹽水。每個點或條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。BD-1063 注射的和生理鹽水注射的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異：（A） $**p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析）；（B） $**p<0.01$ （學生 t 檢驗）。

圖 4：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，皮下注射施用 BD-1063（16-64mg/kg），實施例 1（化合物 63•HCl（32-128mg/kg），NE-100（16-64mg/kg），或生理鹽水（0）對通過腹腔內注射施用環磷醯胺（300mg/kg）誘發的疼痛相關行為的影響。施用環磷醯胺 120min 之後注射藥物或生理鹽水。在注射環磷醯胺後 150-240min 觀察期間每隔 30min 記錄行為疼痛反應。

每個條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。注射藥物和注射生理鹽水的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $**p<0.01$ （Bonferroni 測試後單因素方差分析）。

圖 5：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，皮下注射施用嗎啡（1-8mg/kg）或者消炎痛（2-8mg/kg）對通過腹腔內注射施用環磷醯胺（300mg/kg）誘發的疼痛相關行為的影響。施用環磷醯胺 120min 之後注射藥物或生理鹽水。在注射環磷醯胺後 150-240min 觀察期間每隔 30min 記錄行為疼痛反應。每個點和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。注射藥物和注射賦形劑的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $**p<0.01$ （Bonferroni 測試後單因素方差分析）。

圖 6：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，通過腹腔內注射施用不同劑量的環磷醯胺（10-300mg/kg）或者其溶劑（0）誘發的牽涉性機械痛覺過敏。牽涉性機械痛覺過敏（使用 von Frey 長絲通過腹部刺激進行評估）是在注射環磷醯胺 240min 後進行測試的。每個條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。環磷醯胺處理和溶劑處理的動物所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $**p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析）。

圖 7：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，皮下注射施用 BD-1063（16-64mg/kg），實施例 1

(32-128mg/kg) ， NE-100 (16-64mg/kg) ， 或者生理鹽水 (0) 對由腹腔內注射施用環磷醯胺 (100mg/kg) 誘發的牽涉性機械痛覺過敏的影響。施用環磷醯胺或者其溶劑 120min 後注射藥物或者生理鹽水。在注射環磷醯胺 240min 之後測量牽涉性機械痛覺過敏 (使用 von Frey 長絲通過腹部刺激進行評估) 。每個條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。虛線和點線分別表示環磷醯胺溶劑處理的 WT 和 KO 小鼠中的 50% 閾值。注射藥物和注射生理鹽水的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異：* $p<0.05$ ；** $p<0.01$ (Bonferroni 測試後單因素方差分析) 。

圖 8：在野生型 (WT) 和 σ_1 受體敲除 (KO) 小鼠中，皮下注射施用嗎啡 (1-4mg/kg) (A) 和消炎痛 (2-8mg/kg) (B) 對通過腹腔內注射施用環磷醯胺 (100mg/kg) 誘發的牽涉性機械痛覺過敏的影響。施用環磷醯胺或者其溶劑 120min 後注射藥物或生理鹽水。在注射環磷醯胺 240min 之後測量牽涉性機械痛覺過敏 (使用 von Frey 長絲通過腹部刺激進行評估) 。每個條和垂直線代表 10-12 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。虛線和點線分別表示環磷醯胺溶劑處理的 WT 和 KO 小鼠中的 50% 閾值。注意：較高量的嗎啡使機械閾值增大到對照值以上 (即起到鎮痛作用) 。注射藥物和注射賦形劑的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異：* $p<0.05$ ；** $p<0.01$ ；並且，注射相同劑量藥物的野生型和 σ_1 敲除的動物獲得的

值之間存在統計學上的顯著差異： $^{\#}p<0.05$ ； $^{\#\#}p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析）。

圖 9：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠的膀胱中，由腹腔內注射施用不同劑量的環磷醯胺（10-300mg/kg）或其溶劑（0）誘發的髓過氧化物酶活性（MPO）的變化。在注射環磷醯胺 5h 後切除膀胱組織。每個條和垂直線代表 5-7 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。環磷醯胺處理和溶劑處理的動物所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^*p<0.05$ ； $^{**}p<0.01$ ；並且，注射相同劑量的環磷醯胺的野生型和 σ_1 敲除動物獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^{\#\#}p<0.01$ （Bonferroni 測試後雙因素方差分析）。

圖 10：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠中，皮下注射施用 BD-1063（64 mg/kg），實施例 1（化合物 63•HCl，128 mg/kg），NE-100（64 mg/kg），或者生理鹽水（0）對由腹腔內注射施用環磷醯胺（300mg/kg）誘發的髓過氧化物酶活性（MPO）的影響。施用環磷醯胺 120min 後注射藥物或生理鹽水。注射環磷醯胺 5h 後切除膀胱組織。每個條和垂直線代表 5-7 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。虛線表示在沒有注射任何物質的天然動物中的 MPO 活性。注射藥物和注射生理鹽水的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^*p<0.05$ （學生 t 檢驗）。

圖 11：在野生型（WT）和 σ_1 受體敲除（KO）小鼠

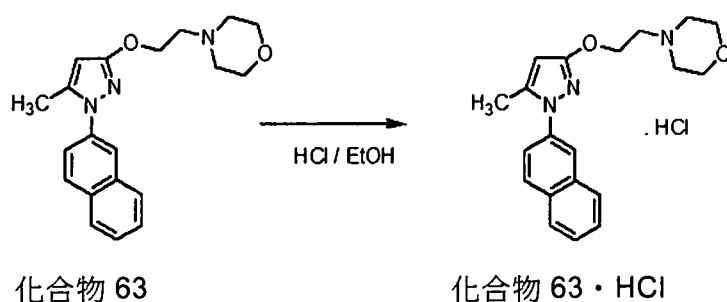
中，皮下注射施用嗎啡（1-4 mg/kg）和消炎痛（2-8 mg/kg）對由腹腔內注射施用環磷醯胺（300mg/kg）誘發的髓過氧化物酶活性（MPO）的影響。施用環磷醯胺或者其溶劑 120min 後注射藥物或生理鹽水。注射環磷醯胺 5h 後切除膀胱組織。每個條和垂直線代表 5-7 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。虛線表示在沒有注射任何物質的天然動物中的 MPO 活性。注意：一組小鼠（8+8）使用 8mg/kg 消炎痛處理兩次（施用環磷醯胺 30min 前和 120min 後）。注射藥物和注射賦形劑的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^*p<0.05$ ； $^{**}p<0.01$ （Bonferroni 測試後單因素方差分析）。

圖 12：在野生型（WT）小鼠中，皮下注射施用實施例 1（化合物 63•HCl，32mg/kg）和嗎啡（1mg/kg）以及與 PRE-084（32 mg/kg）的聯合對由腹腔內注射施用環磷醯胺（100mg/kg）誘發的牽涉性機械痛覺過敏的影響。施用環磷醯胺或者其溶劑 120min 後單獨施用藥物或生理鹽水。在聯合實驗中，在施用嗎啡或者生理鹽水 5min 前以及在施用 PRE-084 或者生理鹽水 5min 後施用實施例 1 或者生理鹽水。在注射環磷醯胺 240min 之後測量牽涉性機械痛覺過敏（使用 von Frey 長絲通過腹部刺激進行評估）。每個條和垂直線代表 8-10 個動物獲得的平均值 $\pm$ SEM。虛線表示環磷醯胺溶劑處理的小鼠中的 50%閾值。注射實施例 1+嗎啡的小鼠和其餘組的小鼠所獲得的值之間存在統計學上的顯著差異： $^*p<0.01$ （Bonferroni 測

試後單因素方差分析)。

【實施方式】

實施例 1：合成 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)1H-吡唑-3-基氧]乙基}嗎啉鹽酸鹽 (化合物 63·HCl)



化合物 63 可以按照在先申請 WO2006/021462 中公開的方法進行製備。其鹽酸鹽可根據以下步驟獲得：

將化合物 63 (6.39g) 溶於鹽酸飽和的乙醇中。隨後攪拌混合物幾分鐘，並且蒸發乾燥。殘留物從異丙醇中結晶。將第一次結晶的母液通過濃縮進行第二次結晶。兩次結晶共獲得 5.24g (63%) 相應的鹽酸鹽 (熔點=197-199 °C)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ 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)。

高效液相色譜純度：99.8%。

實施例 2：在環磷醯胺誘發的膀胱炎中 σ -1 受體的作用

現存的小鼠中內臟疼痛動物模型具有有限的實際效用，因為它們不是特定的內臟。環磷醯胺誘發膀胱炎的動物模型使炎症特徵僅限於膀胱，並導致有吸引力的模型作為間質性炎/膀胱疼痛綜合徵（IC/PBS）研究內臟疼痛的遺傳學和生理學基礎。（Elsa Anton, 2002, Bon 等, 2003; J Urol.Sep;170(3):1008-12）

2.1 材料和方法

2.1.1 動物

在體重為 25-30kg 的野生型（WT, Charles River, Barcelona, Spain）和 σ_1 受體敲除（ σ_1 -KO, Laboratorios Esteve, Barcelona, Spain）CD-1 雌性小鼠中進行實驗。 σ_1 -KO 小鼠是在前述的 CD-1 背景下（Entrena 等, 2009）生長的。在測試前動物要在我們的實驗室中適應 1 周，將其安置在控制溫度和光線的房間（ $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ，燈在 08:00 開啟，在 20:00 關閉，每 20min 進行換氣）中的群體籠子中。在開始實驗之前可以隨意進食標準的實驗飲食（Harlan Teklad Research diet, Madison, USA）和自來水。測試在光照階段進行（9:00-15:00）。小鼠的處理與 1986 年 11 月 24 日的歐洲共同體理事會指令（86/609/ECC）一致，並且實驗協議是經過格拉納達大學的研究倫理委員會批准的。

2.1.2 藥物和藥物施用

選擇性的 σ -1 受體拮抗劑 BD-1063 (1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]4-甲基哌嗪) 是由 Tocris Cookson Ltd.(Bristol, UK)提供的, NE-100 (N,N-二丙基-2-[4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基]乙胺鹽酸鹽) 是按照先前公開的方法合成的 (Nakazato 等, 1999) , 實施例 1 (化合物 63•HCl) 和選擇性的 σ_1 受體激動劑 PRE-084 [2-(4-嗎啉乙基)1-苯基環己烷羧酸酯]鹽酸鹽]是由 Tocris Cookson Ltd.(Bristol, UK)提供的, 這些作為實驗化合物。鹽酸嗎啡 (General Directorate of Pharmacy and Drugs, Spanish Ministry of Health) 和消炎痛 (Sigma-Aldrich Química S.A., Madrid,Spain) 分別被用作阿片類藥物和非甾體抗炎對照藥物。所有藥物都溶解在無菌生理鹽水中, 除了消炎痛, 其溶解在 5% 碳酸氫鈉中 (Panreac Química S.L.U., Barcelona, Spain) 。實驗開始之前馬上配置藥物溶液, 5ml/kg 的藥物溶液或其溶劑經皮下注射 (s.c.) 到肩胛間區域。用來引起膀胱炎的環磷醯胺 (Sigma-Aldrich) , 溶解在鹽水中, 並以 10ml/kg 的量經腹腔內 (i.p.) 注射。對照動物注射相同體積的溶劑。

2.2 評估環磷醯胺誘發的內臟疼痛和牽涉性痛覺過敏的一般程式

按照先前描述的協議 (Olivar and Laird, 1999; Laird

等，2002；Wantuch 等，2007）與小修改，測試環磷醯胺誘發的自發疼痛相關行為和牽涉性機械痛覺過敏。小鼠被安置在具有絲網底板的升高的平臺上的單獨的透明塑膠盒（ $7\times7\times13\text{cm}$ ）中（腔室的後面和下面裝有小鏡子以加強對動物的觀察）。40min 適應期後，動物被從間隔室中取出，並注射環磷醯胺溶液（或其溶劑）。動物立即被送回間隔室中，注射環磷醯胺後的 4h 觀察期中每間隔半小時觀察 2min。記錄的疼痛相關行為根據下述等級分級：0=正常，1=豎毛，2=強烈豎毛，3=呼吸困難，4=舔腹部，5=腹部拉伸並收縮。如果在觀察期內注意到這些行為當中的一種以上，就分配不同類型的行為的相關點之和；也就是，如果在觀察期內發生了兩個拉伸和收縮（一個 5 點）和一個舔腹部（4 點），最終的分數是 9 而不是 14 點。每個時間點的分值疊加得到總分數。在 4h 觀察期末端，通過測試腹部的點狀機械刺激的收縮反應來確定牽涉性痛覺過敏。通過一系列刻度的 von Frey 長絲（Touch-Test Sensory Evaluators，North Coast Medical Inc., CA USA）採用上下模式（Chaplan 等，1994）施加 0.02-2g（0.19-19.6 mN）的力到腹部。施加長絲三次，每次施加 2-3s，相互間隔 5s。實驗使用 0.4g（3.92 mN）von Frey 長絲開始，也就是說，範圍的中間。在每個連續測試中，如果對長絲沒有反應，則選擇加大刺激；如果反應積極，則使用較弱的一個。如果觀察到立即舔/抓施加部位、強烈收縮腹部或者跳躍，則認為對長絲的反應是積極的。

對行為反應進行評估的測試者不知曉實驗物件的治療和基因型。在所有情況下，在 WT 或者 σ_1 -KO 組中，溶劑治療或者環磷醯胺治療的組，以及生理鹽水治療或藥物治療的組平行進行試驗。每個動物只使用一次，並且只接受單一濃度的環磷醯胺（或其溶劑）和單一劑量的一種藥物（或其溶劑）。

2.3 髓過氧化物酶活性測定

髓過氧化物酶（MPO）活性的變化體現為多形核白細胞浸潤的可靠指標（Rouleau 等,2000）。因此，注射環磷醯胺 5h 之後，切除膀胱並用彈簧剪刀細細切碎。然後在 0.4ml 包含 0.5%十六烷基三甲基溴化銨（HTAB; Sigma-Aldrich）的磷酸鹽緩衝液（50 mM，pH 6）中，將其均質化。之後，將它們冷凍融化三次，離心（6000 g，10 min）收集上清液，用於適合 96 孔板形式的 MPO 活性測定。簡單地，將 50 μ l 上清液或者人類嗜中性粒細胞 MPO 標準品（Sigma-Aldrich）加入到 96-孔板。通過加入 150 μ l 包含 0.167mg/ml 鄰聯茴香胺（Sigma-Aldrich）以及 0.0005%過氧化氫（Sigma-Aldrich）的磷酸鹽緩衝液開始反應，並在 5min 後測量 450nm 處的吸收（Microplate Spectrophotometer PowerWave X, Bio-tek instruments. Inc）。

2.4 比較不同濃度的環磷醯胺在天然 WT 和 σ -1 KO 小鼠中

的影響

按照上述程式，向 WT 和 σ -1-KO 小鼠施用不同劑量的環磷醯胺（10-300mg/kg），在同一動物中連續記錄每個濃度引發的疼痛相關的行為、腹部機械刺激的牽涉性痛覺過敏和 MPO 活性。這就形成了劑量-反應曲線（劑量 vs. 疼痛值、機械閾值或者 MPO 活性），並確定用於藥理研究的環磷醯胺的最佳劑量。結果如圖 1 和圖 2（（A）和（B））所示。

2.5 比較環磷醯胺誘發的內臟疼痛和 MPO 增加在 WT 和 σ ₁-KO 小鼠中的藥效

為了評價藥物對於環磷醯胺誘發的內臟疼痛的效果，測試不同 σ -1 受體拮抗劑（圖 4）和對照藥物（圖 5）的幾種劑量對疼痛行為值、牽涉性痛覺過敏和 MPO 活性的影響。因此，在腹腔內注射環磷醯胺 2h 之後，皮下注射施加不同劑量的 BD-1063（16-64mg/kg）（圖 4），實施例 1（32-128mg/kg）（圖 4），NE-100（16-64mg/kg）（圖 4），嗎啡（1-8mg/kg）（圖 5），消炎痛（2-8mg/kg）（圖 5）或其溶劑，並在 2h 中每 30min 記錄疼痛行為值。為了測試藥物對疼痛相關行為的影響，施加 300mg/kg 濃度的環磷醯胺。選擇這個濃度的環磷醯胺，是因為它能在 WT 小鼠中產生最大疼痛值（見圖 1），並且因此，為觀察該反應的任何減輕提供最大的視窗。在單獨實驗中，我們測試了相同劑量的 σ ₁ 受體拮抗劑和對照

藥物對環磷醯胺誘發的牽涉性痛覺過敏的影響。為這些實驗選擇 100mg/kg 劑量的環磷醯胺，是因為它在 WT 和 σ_1 -KO 小鼠中牽涉性痛覺過敏的機械閾值達到最大減少（見圖 6）。在這些實驗中，腹腔內注射施用環磷醯胺 2h 後皮下注射研究中的藥物或其溶劑，並且 2h 後（也就是環磷醯胺注射 4h 之後）用上-下方法測試動物對使用 von Frey 長絲進行的腹部刺激的反應，如一般程式所述（見圖 7 和 8）。行為測試結束（環磷醯胺給藥 5h 之後），殺死動物並切除膀胱以測定 MPO 活性（圖 9，圖 10 和圖 11）。

為了評估通過實施例 1 對嗎啡對牽涉性痛覺過敏的影響的可能調控，動物接受腹腔內注射環磷醯胺 100mg/kg，並在 115min 後注射實施例 1（32 mg/kg，s.c.）或生理鹽水，5min 後使用嗎啡（1 mg/kg，s.c.）或生理鹽水處理該動物，並在該注射 2h 之後如前述評估牽涉性痛覺過敏。為了測試 σ_1 -受體在實施例 1-嗎啡的相互作用中的牽連，在實施例 1 注射前 5min 注射 PRE-084（32mg/kg，s.c.）（圖 12）。

2.6 統計分析

牽涉性疼痛的程度，表示為產生 50%回應的機械閾值，使用 Dixon(1980) 公式： $50\% \text{ 機械閾值 (g)} = [(10^{(X_f + \kappa \delta)} / 10.000)]$ 進行計算，其中 X_f = 最終使用的 von Frey 長絲的值（對數單位）； κ = 積極/消極反應模式的表

值；及 δ =刺激間的平均差（對數單位）。

在 Bonferroni 測試之後，利用單因素或雙因素方差分析（ANOVA）跨實驗組來比較平均值，或者通過學生 t-檢驗比較 2 個平均值，使用 SigmaPlot 12.0 程式（Systat Software Inc., San Jose, CA, USA）。P<0.05 被認為具有統計學顯著性。

參考文獻：

Abrahams, P.等；“The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society”；Neurol.Urodyn.; 2002; 21; 167-178.

Anton, E., “Delayed toxicity of cyclophosphamide on the bladder of DBA/2 and C57BL/6 female mouse”；Int.J.Exp.Path.; 2002; 83; 47-53

Bon, K. 等；“Characterization of cyclophosphamide cystitis, a model of visceral and referred pain, in the mouse: species and strain differences.”；J Urol.; 2003; 170（3）；1008-1012

Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery” 6th ed. (Donald J.Abraham ed., 2001, Wiley)

Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL; “Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw”.J.Neurosci.Methods; 1994; 53; 55-63.

“Design and Applications of Prodrugs”

(H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers

Dixon WJ; “Efficient analysis of experimental observations”.Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.; 1980; 20; 441-62.

Dmitrieva,N.等; “The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation”; Neuroscience; 1997; 78; 449-459.

Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendán CM, Gris G, Del Pozo ED, Zamanillo D, Baeyens JM; “Sigma-1 receptors are essential for capsaicin-induced mechanical hypersensitivity: Studies with selective sigma-1 ligands and sigma-1 knockout mice”; Pain; 2009; 143; 252-61.

Hanno,P.等; “International Consultation on IC-Rome, Forging an International Consensus: progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis”.Report and Abstracts.Int.Urogynecol.J Pelvic Floor Dysfunct.; 2005; 16 (suppl.1) ; S2-S34

Hellewell, S.B.and Bowen, W.D.; Brain Res.; 1990 ; 527, 244-253

IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 210-213

Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F; “Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in

Nav1.8(SNS/PN3)-null mice”; J.Neurosci.; 2002; 22; 8352-6.

Leitner, M.L.; Eur.J.Pharmacol.; 1994 ; 259 ; 65-69

Nakazato A, Kumagai T, Ohta K, Chaki S, Okuyama S, Tomisawa K; “Synthesis and SAR of 1-alkyl-2-phenylethylamine derivatives designed from N,Ndipropyl-4-methoxy-3- (2-phenylethoxy) phenylethylamine to discover σ_1 ligands”; J.Med.Chem.; 1999; 42; 3965-70.

Olivar T, Laird JM.; “Cyclophosphamide cystitis in mice: behavioural characterisation and correlation with bladder inflammation”; Eur.J.Pain.;1999; 3;141-49.

Prasad, P.D.等; J.Neurochem.; 1998 ; 70(2) ; 443-451

Quiron, R.等 ; Trends Pharmacol.Sci.; 1992 ; 13 : 85-86

Ronsisvalle, G.等 ; Pure Appl.Chem.; 2001 ; 73 ; 1499-1509

Rouleau A, Stark H, Schunack W, Schwartz JC; “Anti-inflammatory and antinociceptive properties of BP 2-94, a histamine H3-receptor agonist prodrug”; J.Pharmacol.Exp.Ther.; 2000; 295; 219-25.

Sant,G.R.等; “The mast cell in interstitial cyctitis : role in pathophysiology and pathogenesis”; Urology; 2007; 69(4 suppl.); 34-40.

Sonal, G.等; Ther.Adv.Urol.; 2011; 3(1); 19-33

Theoharides,T.C.; “Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human experimental evidence”; Urology; 2001; 57(6 suppl.); 47-55.

Van de Merwe,J.P.; “Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal”; Eur.Urol.; 2008; 53; 60-67.

Wantuch C, Piesla M, Leventhal L.; “Pharmacological validation of a model of cystitis pain in the mouse”; Neurosci.Lett.; 2007; 421; 250-2.

I629984

發明摘要

※申請案號：103121723

※申請日：103 年 06 月 24 日

※IPC 分類：A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

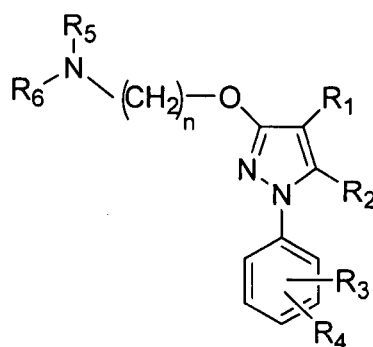
【發明名稱】(中文/英文)

σ配體在與間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵(IC/BPS)相關的疼痛的預防和治療中的應用

Use of sigma ligands for the prevention and treatment of pain associated to interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS)

【中文】

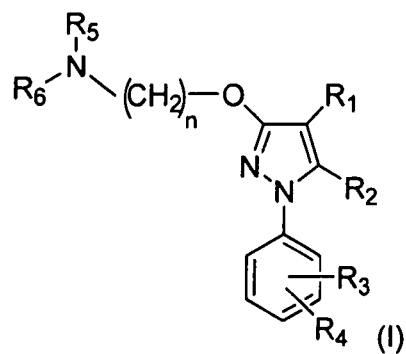
本發明涉及σ配體，特別是式(I)的σ配體在預防和/或治療間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵(IC/BPS)相關的疼痛中的用途。



(I)

【 英文 】

The invention refers to the use of a sigma ligand, particularly a sigma ligand of formula (I) to prevent and/or treat pain associated to interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS).

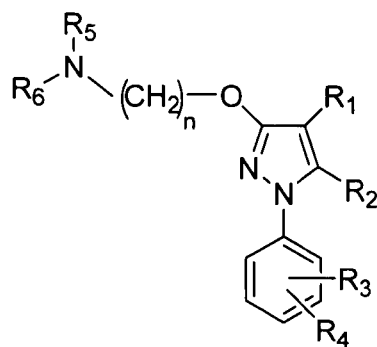


【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(4)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 (I)



(I)

申請專利範圍

1.一種 σ 配體於製造用於治療和/或預防間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵（IC/BPS）相關的疼痛之藥物的用途，其中所述 σ 配體為 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉或其藥學上可接受的鹽。

2.根據請求項 1 所述的 σ 配體的用途，其中該疼痛選自由於 IC/BPS 發展的急性和/或慢性疼痛，其包括神經性疼痛、神經痛、異常性疼痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、痛覺過度、神經炎或外科手術繼發的神經病。

3.根據請求項 1 所述的 σ 配體的用途，其中所述 σ 配體為 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽。

4.一種 σ 配體和阿片類藥物的組合物於製造用於治療和/或預防間質性膀胱炎/膀胱疼痛綜合徵（IC/BPS）相關的疼痛之藥物的用途，該 σ 配體和阿片類藥物係經同時、單獨或按順序施用，其中所述 σ 配體為 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉或其藥學上可接受的鹽。

5.根據請求項 4 所述的組合物的用途，其中該 σ 配體為 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽，且該阿片類藥物為嗎啡。