



(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 I529168 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：099126632

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D413/12 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/14

歐洲專利局

09382144.5

(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：貝恩斯卡柏瑞拉 約瑟 BAEYENS-CABRERA, JOSE MANUEL (ES)；巴希曼 賀
爾瑪 BUSCHMANN, HELMUT HEINRICH (DE)；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)；奈多洛佩茲 法蘭西斯科拉菲爾 NIETO-LOPEZ,
FRANCISCO-RAFAEL (ES)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2006/021462A1

Siau, C., & Bennett, G. J., Anesth. Analg., 2006, 102(5): 1485-1490
de la Puente, B., et al., Pain, 2009, 145(3): 294-303

審查人員：蔡雨靜

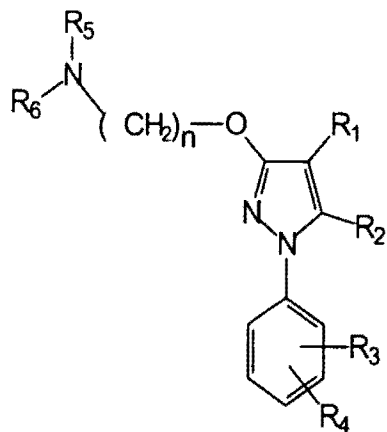
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：18 共 89 頁

(54)名稱

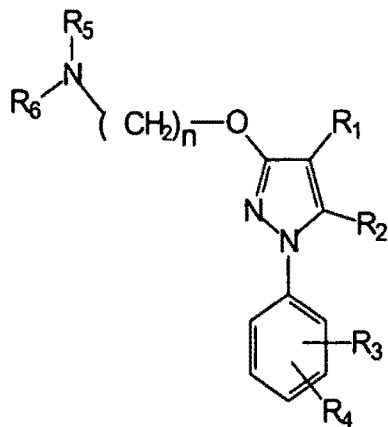
用於預防或治療因化學治療引起之疼痛的 σ 配體SIGMA LIGANDS FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF PAIN INDUCED BY
CHEMOTHERAPY

(57)摘要

本發明關於式(I)之 σ 配體於預防或治療因化學治療劑引起之疼痛(尤其是由紫杉烷類(taxanes)、
長春花生物鹼類(vinca alkaloids)或含鉑之化學治療藥物引起之疼痛)的用途。

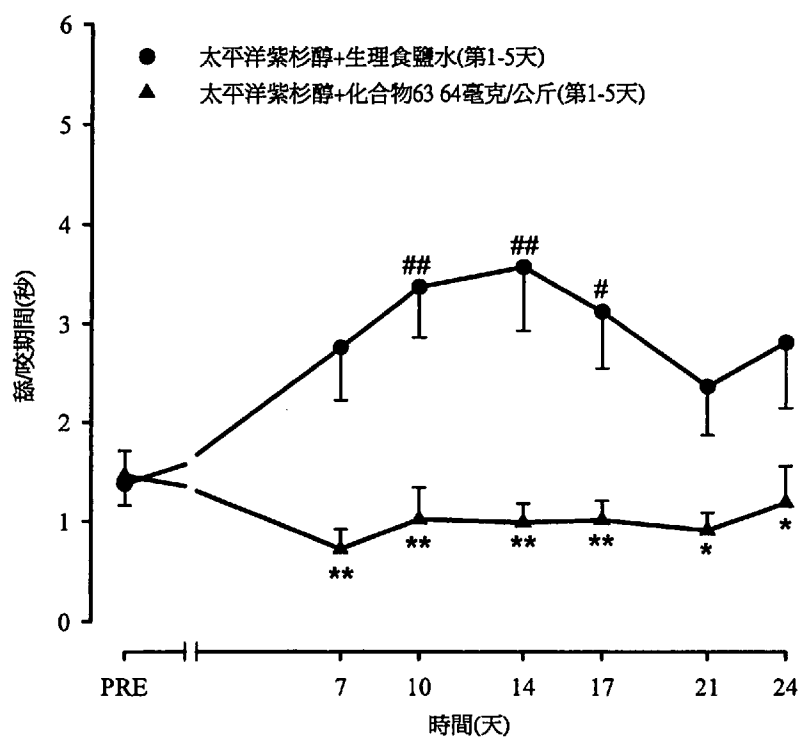


The invention refers to the use of a sigma ligand of formula (I) to prevent or treat pain induced by a chemotherapeutic agent, especially pain induced by taxanes, vinca alkaloids or platinum-containing chemotherapeutic drugs.



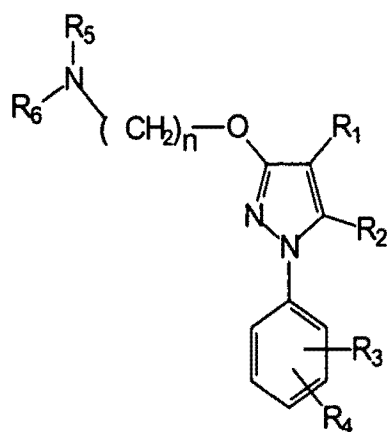
指定代表圖：

第4圖



特徵化學式：

式 (I)



(I)

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：099126632

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

※申請日：099 年 08 月 10 日

※IPC 分類：

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

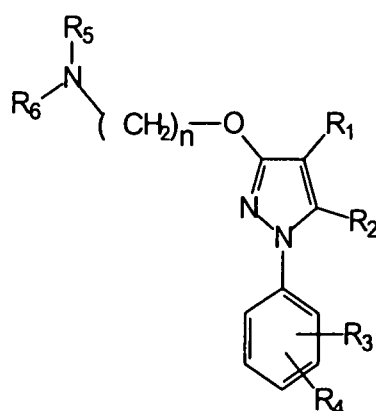
一、發明名稱：(中文／英文)

用於預防或治療因化學治療引起之疼痛的 σ 配體

Sigma ligands for the prevention or treatment of pain induced by chemotherapy

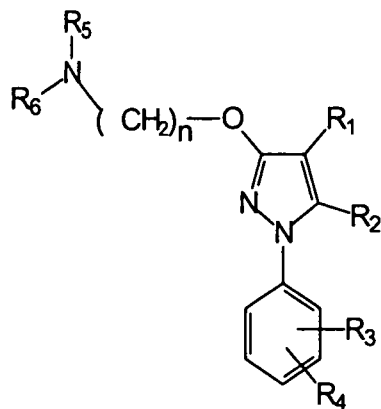
二、中文發明摘要：

本發明關於式 (I) 之 σ 配體於預防或治療因化學治療劑引起之疼痛 (尤其是由紫杉烷類 (taxanes) 、長春花生物鹼類 (vinca alkaloids) 或含鉑之化學治療藥物引起之疼痛) 的用途。



三、英文發明摘要：

The invention refers to the use of a sigma ligand of formula (I) to prevent or treat pain induced by a chemotherapeutic agent, especially pain induced by taxanes, vinca alkaloids or platinum-containing chemotherapeutic drugs.

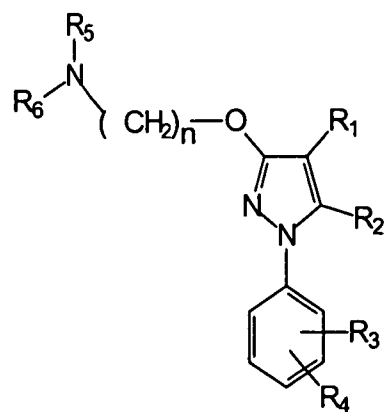


四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(4)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：式(I)



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一組 σ 受體配體於預防或治療因化學治療引起之疼痛的用途。本發明亦關於 σ 受體配體與化學治療劑之組合物，以及其於預防或治療因化學治療而發展之疼痛的用途。

【先前技術】

治療疼痛病況在醫學上非常重要。目前全世界對額外之疼痛療法均有需求。對於疼痛病況之特殊治療的迫切需求記載於許多最近出現之止痛劑領域的科學報告中。

疼痛係由國際疼痛研究協會（IASP）定義為“與實際或潛在之組織損傷相關，或以這類損傷術語描述之不愉快的感覺和情緒體驗”（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210）。雖然疼痛總是主觀的，其原因或症狀可被分類。一些最相關的疼痛亞型為神經病性疼痛、觸感痛、痛覺過敏及周圍神經病變。

另一方面，癌症及其相關療法為一些世界上最令人關注的健康問題。與手術結合，或作為手術之替代的化學治療為在大多數情況下選擇用來控制或幫助罹患癌症之患者的方法。

化學治療一般係定義為使用化學物質來治療癌症、腫瘤或惡性瘤，且在本發明之意義上係指使用細胞毒性或抑制細胞生長的藥物（稱為化學治療藥物）。一般而言，其

為系統性治療。癌症治療中之化學治療包含經設計以減緩癌症腫瘤快速生長、縮小腫瘤、殺死癌細胞並防止癌症擴散之有效的化學治療藥物之個人化組合物。化學治療藥物可防止細胞以癌症細胞之典型、不受控制之方式分裂的方式複製。

週邊神經毒性為癌症化學治療之臨床上有意義的併發症。在一些最有效之藥物（如紫杉烷類，長春花鹼，順鉑，硼替佐米、沙利竇邁和來諾利達邁（lenolidamide））方面，神經毒性為劑量限制性，有時甚至強制終止其他成功的治療（Polomano and Bennett, *Pain Med.*, 2001, 2(1), 8-14; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94）。由於這些藥物為治療多種惡性血液病和實體瘤的選擇，每年數千患者中有數百人受影響。由抗腫瘤誘發之神經毒性所造成的感覺異常範圍包括在許多患者中之輕微異樣感覺（paresthesiae）或不悅異常感（dysesthesiae）到一些患者中之慢性疼痛性周圍神經病變（Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17）。神經病變之發生和嚴重程度係取決於單一劑量之強度、治療之持續時間、累積之劑量、在使用其他神經病變藥物治療之前施用或與其他神經病變藥物一起施用以及共存之病況（諸如糖尿病和酒精濫用）（Alberts et al., *Anticancer Drugs*, 1995, 6(3), 369-83; Postma et al., *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94; Forsyth et al., *J. Neurooncol.*, 1997, 35(1), 47-53; Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17）。

本技藝中已知，在非常多之病例中會發展出因化學治療而產生之伴隨著神經病性疼痛、觸感痛和痛覺過敏之周圍神經病變。化學治療藥物之神經毒性造成非常特別之症狀。治療這些症狀對於維護罹病患者之生活品質至關重要（Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou et al., *Blood*, 2008, 112(5), 1593-9）。不幸的是，由化學治療引起之周圍神經病變的有效治療目前尚未找到（Wolf et al., *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507-15）。

因此，有必要提供新穎之預防和治療疼痛（尤其是治療後發展出之神經病性疼痛、觸感痛、痛覺過敏及周圍神經病變）的形式。

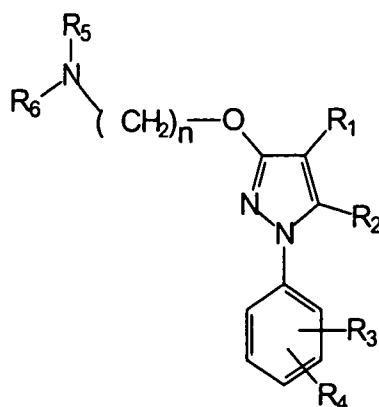
【發明內容】

發明之簡單說明

令人驚訝地，本發明之發明者發現並證實投服一些特定之 σ 受體配體可非常有效地預防或治療由化學治療引起之疼痛。當該疼痛為神經病性疼痛、觸感痛或痛覺過敏時，其特別有用。在投服抗腫瘤藥物後，疼痛已開始產生時投服 σ 受體配體可非常有效地治療由化學治療引起之神經病性疼痛。更令人驚訝地，本發明證明共同投服這些 σ 受體配體與化學治療藥物可防止發展出在化學治療後通常發展出的疼痛。因此， σ 受體配體可同樣有效地治療（在投服化學治療藥物後已發展出疼痛時投服 σ 受體配體）及預

防（共同投服 σ 受體配體與化學治療藥物）由化學治療引起之神經病性疼痛。

因此，本發明之一種觀點係關於用於同時、分別或依序投服之至少一種 σ 受體配體與至少一種化學治療藥物的組合物，其中該 σ 配體具有通式（I）或為其藥學上可接受之鹽、異構體、先驅藥物或溶劑化物：



(I)

其中

R_1 係選自如下群體：氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之非芳香族雜環基、經取代或未經取代之芳香族雜環基、經取代或未經取代之雜環烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_1-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 及鹵素；

R_2 係選自如下群體：氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、

經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳烷基、
經取代或未經取代之芳香族或非芳香族雜環基、經取代或
未經取代之雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 及鹵素；

R_3 及 R_4 係獨立地選自如下群體：氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳香族或非芳香族雜環基、經取代或未經取代之雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 及鹵素，或者 R_3 及 R_4 一起形成可選擇地經取代之稠合環系統；

R_5 及 R_6 係獨立地選自如下群體：氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳香族或非芳香族雜環基、經取代或未經取代之雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 及鹵素，或者 R_5 及 R_6 與彼等所連接之氮原子一起形成經取代或未經取代之芳香族或非芳香族雜環基；

n 係選自1、2、3、4、5、6、7及8；

t 為1、2或3；

R_8 及 R_9 係各自獨立地選自如下群體：氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳香族或非芳香族雜環基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳氧基及鹵素。

於另一觀點中，本發明關於如上述定義之式（I）化合物，或其藥學上可接受之鹽、異構體、先驅藥物或溶劑化物於預防或治療由化學治療引起之疼痛上的用途。

本發明之另一觀點係關於如上述定義之組合物於製造藥物之用途。

本發明之另一觀點係關於如上述定義之組合物於預防或治療由化學治療劑引起之疼痛上的用途。

本發明之另一觀點為治療遭受由化學治療引起之疼痛，或可能因化學治療而疼痛之患者的方法，其包含投予需要這類治療或預防之患者治療上有效量之如上述定義的式（I） σ 配體。

這些觀點及其較佳體系亦另外定義於申請專利範圍中。

本發明之詳細說明

本發明中，下列用語具有下列詳細說明之含義。

“烷基”係指由1至12個碳所組成，不包含不飽和碳且藉由單鍵連接至分子之其餘部分的直鏈型或支鏈型烴鏈基，如：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁

基、正-戊基，等。烷基可選擇地被一或多個取代基所取代，該取代基係諸如芳基、鹵素、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、醯基、烷氧羰基、胺基、硝基、巰基、烷硫基，等。若被芳基取代時，其相當於“芳烷基”，諸如苄基和苯乙基。較佳之烷基具有1-6個碳原子。

“烯基”係指由2至12個碳所組成且具有一或多個不飽和鍵之烷基。

“環烷基”係指飽和或部分飽和之穩定的3至10員單環或雙環基且其僅包含碳和氫原子，諸如環己基或金剛基。除非在專利說明書中另外具體指明外，“環烷基”一詞欲包括可選擇地被一或多個取代基所取代之環烷基，該取代基係諸如烷基、鹵素、羥基、胺基、氰基、硝基、烷氧基、羧基、烷氧羰基，等。

“芳基”係指單及多芳香環基，包括含有分開及/或稠合之芳基的多環基。典型之芳基含有1至3個分開或稠合之環及6至約18個碳環原子，諸如苯基、萘基、茚基、菲基或蒽基。芳基可選擇地被一或多個取代基所取代，該取代基係諸如羥基、巰基、鹵素、烷基、苯基、烷氧基、鹵烷基、硝基、氰基、二烷胺基、胺烷基、醯基、烷氧羰基，等。

“雜環基”係指由碳原子及1至5個選自氮、氧或硫之雜原子所組成之穩定的3至15員環基，較佳為具有一或多個雜原子之4至8員環，更佳為具有一或多個雜原子之5或6員環。其可能為芳香族或非芳香族。在本發明的目的方面，

該雜環可為單環、雙環或三環形環系統，其可包括稠合環系統；在雜環基中之氮、碳或硫原子可選擇性地氧化；氮原子可選擇性地季銨化；且該雜環基可為部分或完全飽和或為芳香族的。這類雜環之實例包括，但不限於：吡啶、吡咯、呋喃、咪唑、吡嗪、噻吩、噻二唑、四氫呋喃、氧雜萘鄰酮（coumarine）、嗎啉；吡咯、吡嗪、噻吩、異噻吩、三唑、咪唑，等。

“烷氧基”係指式 $-OR_a$ 之基，其中 R_a 為如上述定義之烷基，如：甲氧基、乙氧基、丙氧基，等。

“胺基”係指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 之基，其可選擇地被季銨化，其中 R_a 和 R_b 各自獨立為如上述定義之烷基，例如：甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、丙胺基，等。

“鹵素”或“鹵”係指溴、氯、碘或氟。

此處提及之本發明化合物中的經取代基係指可在一或多個可用之位置處被一或多個合適基團所取代之特定部分，該取代基係如：鹵素，諸如氟、氯、溴和碘；氰基；羥基；硝基；疊氮基；烷醯基，諸如 C_{1-6} 烷醯基，諸如醯基，等；羧醯胺基；包含那些具有 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子（更佳為具有 1-3 個碳原子）之基團的烷基；包含具有一或多個不飽和鍵結及 2 至約 12 個碳原子或 2 至約 6 個碳原子之基團的烯基和炔基；具有一或多個氧鍵結及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之烷氧基；芳氧基，諸

如苯氧基，等；包含那些具有一或多個硫醚鍵結和1至約12個碳原子，或1至約6個碳原子之部分的烷硫基；包含那些具有一或多個亞磺醯基鍵結和1至約12個碳原子，或1至約6個碳原子之部分的烷基亞磺醯基；包含那些具有一或多個磺醯基鍵結和1至約12個碳原子，或1至約6個碳原子之部分的烷基磺醯基；具有一或多個N原子和1至約12個碳原子，或1至約6個碳原子之部分的胺烷基；具有6或多個碳之碳環芳基，尤其是苯基或萘基，以及芳烷基，諸如苄基。除非另有說明，可選擇地被取代之基團可在基團之各個可被取代之位置處具有取代基且各次取代係彼此獨立。

“鹽”一詞必須被理解為根據本發明使用之為離子形式或為帶電荷並與抗衡離子偶合（陽離子或陰離子）或係在溶液中的任何形式之活性化合物。此定義亦包括季銨鹽和活性分子與其他分子和離子之複合物，尤其是經由離子交互作用形成之複合物。特別是，該定義包括生理上可接受之鹽；此詞必須被理解為等同於“藥學上可接受之鹽”。

本發明中“藥學上可接受之鹽”意指當以用於治療之適當方式使用時（尤其是施用或使用於人類和/或哺乳動物中時）為生理上可耐受（此通常意味其不具毒性，尤其是為一種抗衡離子之結果）之任何鹽類。這些生理上可接受之鹽可以陽離子形成或以陽離子為基礎，且在本發明中係由至少一種根據本發明使用之化合物（通常為酸（去質

子化)，諸如陰離子)與至少一種生理上可耐受之陽離子(較佳為無機性，尤其是當用於人類和/或哺乳動物時)形成之鹽類。以鹼金屬和鹼土金屬，以及，尤其是，銨陽離子(NH_4^+)形成之鹽類為較佳者。較佳之鹽類為那些以(單)或(二)鈉、(單)或(二)鉀、鎂或鈣形成者。這些生理上可接受之鹽類亦可以陰離子或酸類形成，且在本發明中係被理解為由至少一種根據本發明使用之化合物(通常係，例如：在氮經質子化，諸如陽離子)與至少一種生理上可耐受性之陰離子(尤其是當用於人類和/或哺乳動物時)形成。明確地說，本發明中，此定義包括由生理上可耐受之酸形成的鹽類，即，具生理上可耐受之有機或無機酸(尤其是當用於人類和/或哺乳動物時)的特定活性化合物之鹽類。此類型之鹽類的實例子為那些以如下群體形成者：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、醋酸、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，“溶劑化物”一詞應被理解為意指其中該化合物係藉由非共價鍵鍵結至其他分子(通常為極性溶劑)之任何形式的活性化合物，尤其是，包括水合物和醇鹽，例如：甲醇鹽。較佳之溶劑化物為水合物。

任何為式I化合物之先驅藥物的化合物亦在本發明之範圍內。“先驅藥物”一詞係以其最廣泛的意義使用，且包含那些在活體內轉化為本發明化合物之衍生物。先驅藥物之實例包括，但不限於：包含生物可水解部分之式I化

化合物的衍生物及代謝物，諸如可生物水解之醯胺類、可生物水解之酯類、可生物水解之胺基甲酸酯類、可生物水解之碳酸鹽類、可生物水解之醯脲及可生物水解之磷酸鹽類似物。較佳地，具羧基官能基之化合物的先驅藥物為羧酸之低級烷基酯類。羧酸酯類可經由將存在於分子上之任何羧酸部分酯化而很方便地形成。通常，先驅藥物可利用眾所周知的方法製備，諸如那些描述於 Burger “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) 中之方法。

本文中所使用之“治療 (treat、treating 及 treatment)”一詞包括在疼痛發作後根除、移除、逆轉、減輕、修改或控制由化學治療引起之疼痛。

本文中所使用之“預防 (prevention)”、“防止 (preventing)”、“預防性 (preventive)”、“預防 (prevent)”和“預防法 (prophylaxis)”係指治療劑在疾病或病況 (此處為由化學治療引起之疼痛) 開始前避免疾病或病況開始、使疾病或病況之發展減至最少或使疾病或病況難以開始之能力。

此文中所使用之“化學治療”或“化學治療藥物”廣義上係指使用化學藥物來治療癌症、腫瘤或惡性腫瘤。

根據本發明，“為化學治療後果之發展”係定義為：
a) 隨著化療開始或化療開始後發展，及 b) 因而與使用化

學治療藥物相一致或在使用化學治療藥物之後。因此，欲治療之症狀很可能係由化學治療藥物之毒性、細胞毒性，或者，尤其是周圍神經毒性造成。

於一較佳體系中，式（I）化合物中之 R_1 係選自H、-COR₈或經取代或未經取代之烷基。較佳地， R_1 係選自H、甲基和乙醯基。更佳之體系為當 R_1 為H。

於另一較佳體系中， R_2 代表H或烷基，較佳為甲基。

再於本發明之另一較佳體系中， R_3 和 R_4 係位於苯基之間和對位，較佳地，其係獨立選自鹵素或經取代或未經取代之烷基。

於本發明之一特佳體系中， R_3 和 R_4 二者與苯基一起形成可選擇地經取代之稠合環系統，較佳為萘環系統。

此外，其中n係選自2，3，4之體系為本發明中之較佳體系，更較佳地，n為2。

最後，於另一體系中，較佳地， R_5 和 R_6 係各自獨立地為C₁₋₆烷基，或與其所連接之氮原子一起形成嗎啉基、六氫吡啶基或吡咯烷基。更佳地， R_5 和 R_6 一起形成嗎啉-4-基。

於本發明之較佳變體中，本發明之組合物包含選自下列之式（I）的 σ 配體：

[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-(吡咯啉-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[4] 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯啉-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}六氫吡啶

[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]六氫吡啶-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-甲基六氫吡啶

[9] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}六氫吡啶羧酸乙酯

[10] 1-(4-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基)六氫吡啶-1-基)乙酮

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

[12] 1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯啉-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[13] 1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯啉-1-基)丙氧基]-1H-吡啶

[14] 1-[2-(1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基]六氫吡啶

[15] 1-{2-[1-(4-甲氧苯基)-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-(吡咯啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[18] 1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯啶-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}六氫吡啶

[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-(吡咯啶-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}六氫吡啶

[25] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁基}-4-甲基六氫吡啶

[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-苯基六氫吡啶

[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-(吡咯啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶

[34] 1-(3,4-二氯苯基)-5-異丙基-3-[3-(吡咯啶-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}六氫吡啶

[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-(吡咯啉-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}六氫吡啶

[41] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(吡咯啉-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}六氫吡啶

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

[48] 1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[3-(吡咯啉-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}六氫吡啶

[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}六氫吡啶

[53] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯啉-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-1-胺

[56] N-苄基-4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-甲基丁-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-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-(吡咯啉-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-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-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-吡唑-4基}乙酮

[63] 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-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}六氫吡啶

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

或其藥學上可接受的鹽、立異體構物、溶劑化物或先驅藥物。

於本發明之更佳變體中，式(I)之 σ 配體為4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉。此特定化合物在本發明之實例係稱為化合物63。

再於本發明之更佳變體中，式(I)之 σ 配體為4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉氫氯酸鹽。

此處所提及之任何化合物係欲代表這類特定化合物以及某些變化或形式。尤其是，此處所提及之化合物可能具有不對稱中心，從而以不同之鏡像體或非對映異構體形式存在。因此，此處所提及之任何指定化合物係欲代表任何外消旋物，一或多種鏡像體形式、一或多種非對映異構體形式及其混合物之一。同樣地，雙鍵附近之立體異構形或幾何異構形亦有可能，因此，在某些情況下，該分子可能以(E)-或(Z)-異構體(反及順式異構體)形式存在。若該分子中含有數個雙鍵，各雙鍵將具有其本身之立體異構形(這些雙鍵之立體異構形可能與分子之其他雙鍵的

立體異構形相同或相異)。再者，此處所提及之化合物可能以位阻異構體存在。此處所提及之化合物的所有立體異構體(包括鏡像體、非對映異構體、幾何異構體和位阻異構體及其混合物)被認為包含在本發明之範圍內。

此外，此處提及的任何化合物可能以互變異構體之形式存在的。具體而言，互變異構體一詞係指平衡存在之化合物的二或多種構造異構體之一且該二或多種構造異構體很容易從一種異構體形式轉換成另一種。常見之成對的互變異構體為胺-亞胺、醯胺-醯亞胺酸、酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺，等。

除非另有說明，本發明之化合物亦欲包含經同位素標記之形式，即，其差別僅在於存有一或多個富含同位素之原子的化合物。例如：本發明之範圍內包含具有現有結構，但至少有一個氫原子被氘或氚取代，或至少有一個碳被富含 ^{13}C -或 ^{14}C -之碳取代，或至少有一個氮被富含 ^{15}N -之氮所取代之化合物。

較佳地，式(I)之化合物或其鹽類或溶劑化物為藥學上可接受或實質上純粹之形式。尤其是，藥學上可接受之形式意指排除正常之藥物添加劑(諸如稀釋劑和載體)外，具有藥學上可接受之純度水準，且不包括在正常劑量水準下被認為有毒之物質。原料藥之純度水準宜高於50%，更宜為高於70%，最宜為高於90%。於一較佳體系中，其係高於式(I)化合物、或其鹽、溶劑化物或先驅藥物之95%。

式 (I) 之化合物及其鹽類或溶劑化物可依先前之申請案 W02006/021462 的揭示內容製備。

於本發明之較佳體系中，該疼痛係由選自下列之化學治療藥物引起：自鉑衍生之藥物、自植物生物鹼衍生之藥物、硼替佐米、沙利邁寶和衍生物，以及萜烯（萜類化合物）。

更佳地，該自鉑衍生之藥物為市售之順鉑、卡鉑或奧沙利鉑。

“植物生物鹼”（和萜類化合物）為自植物衍生之生物鹼，其藉由阻止微管的功能來阻斷細胞分裂。由於微管對細胞分裂而言至關重要，抑制彼等亦可遏止細胞之有絲分裂。植物生物鹼之主要實例為長春花生物鹼和紫杉烷類。

“長春花生物鹼”結合微管蛋白之特定部位，抑制微管蛋白組裝成微管（細胞週期之 M 期）。其係自馬達加斯加長春花，*Catharanthus roseus*（從前稱為 *Vinca rosea*）衍生。較佳之長春花生物鹼包括長春新鹼、長春花鹼、長春瑞濱和長春地辛。

“紫杉烷類”係衍生自太平洋紅豆杉樹，*Taxus brevifolia*。紫杉烷類增強微管之穩定性，防止染色體在細胞分裂後期分離。本發明中較佳之紫杉烷類包括太平洋紫杉醇和多西紫杉醇。

可引起能夠藉由式 (I) 之 σ 配體來預防或治療之疼痛的化學治療藥物的實例（以其商標顯示）如下：

13-順式維甲酸、2-CdA、2-氘脫氧基腺苷、5-氟尿嘧

啖 5-FU、6-巯基嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫代鳥嘌呤、白蛋白紫杉醇 (Abraxane)、維甲酸® (Accutane®)、放線菌素-D、Adriamycin®、Adrucil®、Agrylin®、Ala-Cort®、歐杜白介素 (Aldesleukin)、阿崙單抗 (Alemtuzumab)、力比泰 (ALIMTA)、阿利維 A 酸 (Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式維甲酸、α干擾素、六甲蜜胺 (Altretamine)、胺甲喋呤 (Amethopterin)、胺磷汀 (Amifostine)、胺魯米特 (Aminoglutethimide)、阿那格雷 (Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑 (Anastrozole)、阿糖胞苷 (Arabinosylcytosin)、Ara-C、Aranesp®、阿可達 (Aredia®)、瑞寧得® (Arimidex®)、阿諾新® (Aromasin®)、Arranon®、三氧化二砷、天門冬醯胺酶、ATRA、阿瓦斯丁® (Avastin®)、阿扎胞苷 (Azacitidine)、BCG、BCNU、貝伐珠單抗 (Bevacizumab)、蓓薩羅汀 (Bexarotene)、BEXXAR®、比卡魯胺 (Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博萊黴素 (Bleomycin)、硼替佐米 (Bortezomib)、白消安 (Busulfan)、Busulfex®、C225、四氫葉酸鈣、Campath®、Camptosar®、喜樹鹼-11 (Camptothecin-11)、卡培他濱 (Capecitabine)、Carac TM、卡鉑、卡氮芥、卡氮芥植入物、Casodex®、CC-5013、CCNU(o)、CDDP(t)、CeeNU(t)、紅比黴素 (Cerubidine) (t)、西妥昔單抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、順鉑、噬橙菌 (Citrovorum) 因子、克拉屈濱 (Cladribine)、可的松

(Cortisone) 、 可美金 (Cosmegen) (t) 、 CPT-11(o)、
環磷醯胺 (Cyclophosphamide) 、 胺苯吡酮 (Cytadren)
(t) 、 賽他瑞濱 (Cytarabine) 、 賽他瑞濱脂質體、賽德
薩 -U (Cytosar-U) (t) 、 Cytoxan®、達卡巴吡 (
Dacarbazine) 、 更生黴素 (Dactinomycin) 、 α 達貝汀 (
Darbepoetin alfa) 、 柔紅黴素 (Daunomycin) 、 柔紅黴素
(Daunorubicin) 、 鹽酸柔紅黴素 (t) 、 柔紅黴素脂質體
、 DaunoXome (t) 、 地卡特隆 (Decadron) 、 Δ -固體膚
(Δ -Cortef) (t) 、 戴他松 (Deltasone) (t) 、 地尼白
介素 (Denileukin) 、 廸提托克 (diftitox) 、 DepoCyt (t
) 、 地塞米松 (Dexamethasone) 、 醋酸地塞米松、地塞
米松磷酸鈉、地塞松 (Dexasone) (t) 、 右雷佐生 (
Dexrazoxane) 、 DHAD(o)、DIC (t) 、 迪歐戴 (Diodex)
(t) 、 多西紫杉醇 (Docetaxel) 、 多喜 (Doxil) (t) 、
阿黴素 (Doxorubicin) 、 阿黴素脂質體、卓喜 (Droxia)
(t) 、 DTIC、DTIC-Dome(t)、杜瑞龍 (Duralone) (t)
、 艾夫德 (Efudex) (t) 、 艾利嘉 (Eligard) (t) 、 艾
崙斯 (Ellence) (t) 、 樂沙定 (Eloxatin) (t) 、 愛施
巴 (Elspar) (t) 、 安塞特 (Emcyt) (t) 、 表阿黴素 (
Epirubicin) 、 紅細胞生成素 α (Epoetin alfa) 、 愛必妥 (
Erbitux) 、 厄洛替尼 (Erlotinib) 、 歐文氏菌 (Erwinia
) L-天門冬醯胺酶 (t) 、 雌莫司汀 (Estramustine) 、 伊
塞爾 (Ethyol) 、 依托弗斯 (Etopophos) (t) 、 依托泊
苷 (Etoposide) 、 磷酸依托泊苷 (t) 、 由利辛 (Eulexin

) (t) 、 伊 維 斯 塔 (Evista) (t) 、 依 西 美 坦 (Exemestane) 、 法 瑞 斯 頓 (Fareston) (t) 、 法 斯 洛 德 (Faslodex) (t) 、 Femara®、 菲 格 斯 汀 (Filgrastim) 、 氟 尿 苷 (Floxuridine) 、 氟 達 拉 (Fludara) (t) 、 氟 達 拉 濱 (Fludarabine) 、 氟 羅 撲 利 (Fluoroplex) (t) 、 氟 脲 嘧 啶 、 氟 脲 嘧 啶 (乳 霜) 、 氟 西 美 特 龍 (Fluoxymesterone) 、 氟 他 醯 胺 (Flutamide) 、 亞 葉 酸 (o) 、 FUDR (t) 、 氟 維 司 群 (Fulvestrant) 、 G-CSF (t) 、 吉 非 替 尼 (Gefitinib) 、 吉 西 他 濱 (Gemcitabine) 、 吉 妥 珠 單 抗 歐 柔 嘉 米 辛 (Gemtuzumab ozogamicin) 、 健 擇 (Gemzar) (t) 、 Gleevec™、 格 立 得 植 入 劑 (Gliadel wafer) (t) 、 GM-CSF (o) 、 戈 舍 瑞 林 (Goserelin) 、 粒 細 胞 - 株 落 刺 激 因 子 (t) 、 粒 細 胞 巨 噬 細 胞 株 落 刺 激 因 子 (o) 、 哈 洛 提 斯 汀 (Halotestin) (t) 、 赫 賽 汀 (Herceptin) (t) 、 和 沙 卓 (Hexadrol) (t) 、 和 沙 崙 (Hexalen) (t) 、 六 甲 嘧 胺 (Hexamethylmelamine) (t) 、 HMM (t) 、 海 卡 汀 (Hycamtin) (t) 、 海 德 利 (Hydrea) (t) 、 醋 酸 氫 化 可 的 松 (t) 、 氫 化 可 的 松 、 氫 化 可 的 松 五 磷 酸 鈉 、 氫 化 可 的 松 琥 珀 酸 鈉 、 磷 酸 氫 化 可 的 松 (t) 、 羥 基 脲 、 替 伊 莫 單 抗 (Ibritumomab) 、 替 伊 莫 單 抗 突 西 塔 、 Idamycin®、 去 甲 氧 柔 紅 黴 素 伊 非 克 斯 ® (Idarubicin Ifex®) 、 IFN-α 、 異 環 磷 醯 胺 (Ifosfamide) 、 介 白 素 -11、 介 白 素 2、 甲 磺 酸 伊 馬 替 尼 (Imatinib mesylate) 、 咪 唑 醯 胺 (Imidazole Carboxamide) 、 干 擾 素 α 、 干 擾 素 α-2b (聚 乙

二 醇 共 軛 物) (o) 、 介 白 素 -2 (t) 、 介 白 素 -11 (o) 、
 內 含 子 A® (干 擾 素 α -2b) 、 易 瑞 沙 ® (Iressa®) 、 伊 立 替
 康 (Irinotecan) 、 異 維 A 酸 (Isotretinoin) 、 奇 卓 來 斯 (
 Kidrolase) (t) 、 蘭 納 可 (Lanacort) (t) 、 L-天 門 冬
 醯 胺 酶 (t) 、 LCR(o)、 來 諾 利 達 邁 、 來 曲 唑 (Letrozole
) 、 亞 葉 酸 鈣 (Leucovorin) 、 瘤 克 寧 (Leukeran) (t)
 、 魯 克 因 (Leukine) (t) 、 亮 丙 來 德 (Leuprolide) 、 洛
 柯 定 (Leurocristine) (o) 、 祿 斯 得 停 (Leustatin) (t
) 、 脂 質 體 阿 糖 胞 苷 (Liposomal Ara-C) (t) 、 Liquid
 Pred (t) 、 洛 莫 司 汀 (Lomustine) 、 L-PAM (o) 、 L-沙
 可 來 欣 (L-Sarcolysin) (o) 、 柳 培 林 (Lupron) (t) 、
 柳 培 林 廸 波 (t) 、 丙 卡 巴 肼 (Matulane) (t) 、 目 滴 舒
 (Maxidex) (t) 、 氮 芥 (Mechlorethamine) 、 鹽 酸 氮 芥
 、 美 德 隆 (Medralone) (t) 、 Medrol®、 美 格 斯 (
 Megace) (t) 、 甲 地 孕 酮 (Megestrol) 、 醋 酸 甲 地 孕 酮
 (o) 、 馬 法 蘭 (Melphalan) 、 巯 嘌呤 (Mercaptopurine
) 、 美 司 那 (Mesna) 、 美 司 那 克 斯 (Mesnex) (t) 、 甲
 胺 蝶 呤 (Methotrexate) 、 甲 胺 蝶 呤 鈉 (Methotrexate
 Sodium) (o) 、 甲 潑 尼 龍 (Methylprednisolone) 、 美 提
 可 汀 (Meticorten) (t) 、 絲 裂 黴 素 、 絲 裂 黴 素 C (o) 、
 米 托 蒽 醌 (Mitoxantrone) 、 M-Prednisol (t) 、 MTC (o
) 、 MTX(O)、 慕 塔 金 (Mustargen) (t) 、 慕 斯 汀 (
 Mustine) 、 自 力 黴 素 (Mutamycin) (t) 、 馬 利 蘭 (
 Myleran) (t) 、 邁 洛 塞 爾 (Mylocel) (t) 、 邁 洛 塔 (

Mylotarg) (t)、諾維本 (Navelbine) (t)、尼拉瑞濱
 (Nelarabine)、尼沙 (Neosar) (t)、紐拉斯塔 (Neulasta) (t)、紐美嘉 (Neumega) (t)、紐彭金 (Neupogen) (t)、多吉美® (Nexavar®)、尼蘭德龍 (Nilandron) (t)、尼路他邁 (Nilutamide)、Nipent®、
 氮芥 (o)、諾瓦德克 (Novaldex) (t)、諾凡特龍 (Novantrone) (t)、奧曲肽 (Octreotide)、醋酸奧曲肽 (o)、安可斯巴 (Oncospar) (t)、長春新鹼 (Oncovin) (t)、安塔 (Ontak) (t)、安索 (Onxal) (t)、歐普維金 (Oprevelkin)、歐普德 (Orapred) (t)、歐瑞松 (Orasone) (t)、奧沙利鉑 (Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇、與蛋白結合之太平洋紫杉醇、帕米膦酸 (Pamidronate)、潘瑞汀 (Panretin) (t)、派瑞柏汀 (Paraplatin) (t)、派迪普 (Pediapred) (t)、聚乙二醇干擾素、派嘉巴格 (Pegaspargase)、派菲格瑞汀 (Pegfilgrastim)、PEG-內含子 (t)、PEG-L-天門冬醯胺酶、培美曲塞 (Pemetrexed)、潘托斯塔汀 (Pentostatin)、苯丙胺酸氮芥 (o)、柏提諾 (Platinol) (t)、柏提諾-AQ (t)、潑的松龍、潑尼松、普利龍 (Prelone) (t)、甲基苄肼 (Procarbazine)、PROCRIT®、普留金 (Proleukin) (t)、具有卡氮芥植入物之普利菲普斯潘 (Prolifeprospan) 20 (t)、普利奈索 (Purinethol) (t)、雷洛昔芬 (Raloxifene)、Revlimid®、利馬崔 (Rheumatrex) (t)、利突山 (Rituxan) (t)

、美羅華 (Rituximab) 、 Roferon-A® 、 (干擾素 α -2a)
 Rubex (t) 、鹽酸紅比黴素 (t) 、善寧® (Sandostatin®)
 、長效奧曲肽 LAR (t) 、沙格司亭 (Sargramostim)
 、舒路固體膚 (Solu-Cortef) (t) 、舒路美卓 (Solu-Medrol) (t) 、索拉非尼 (Sorafenib) 、STI-571、鏈脲菌素 (Streptozocin) 、SU11248、舒尼替尼 (Sunitinib)
 、 Sutent® 、他莫昔芬 (Tamoxifen) 、特羅凱® (Tarceva®) 、塔格利汀 (Targretin) (t) 、紫杉醇® (Taxol®) 、泰索帝 (Taxotere) (t) 、Temodar®、替莫唑胺 (Temozolomide) 、替尼泊苷 (Teniposide) 、TESPA (o) 、沙利竇邁 (Thalidomide) 、Thalomid®、普洛斯 (TheraCys) (t) 、硫鳥嘌呤 (Thioguanine) 、硫鳥嘌呤藥片 (Thioguanine Tabloid) (t) 、硫代磷醯胺 (Thiophosphoamide) (o) 、噻派樂克 (Thioplex) (t)
 、噻替哌 (Thiotepa) 、TICE®、托普沙 (Toposar) (t)
 、拓撲替康 (Topotecan) 、托瑞米芬 (Toremifene) 、托西莫單抗 (Tositumomab) 、曲妥珠單抗 (trastuzumab)
 、維甲酸、崔索 (Trexall) (t) 、崔森諾克 (Trisenox) (t) 、TSPA (o) 、VCR (o) 、長春鹼 (Velban) (t)
 、萬珂® (Velcade®) 、維沛西德 (VePesid) (t) 、維沙嘉 (Vesanoid) (t) 、維點 (Viadur) (t) 、維達扎 (Vidaza) (t) 、長春鹼 (Vinblastine) 、硫酸長春鹼 (o) 、Vincasar Pfs (t) 、長春新鹼、長春瑞濱、長春瑞濱酒石酸鹽 (o) 、VLB(o)、VM-26(o)、VP-16(t)、夫蒙 (

Vumon) (t)、希羅達® (Xeloda®)、塞他克 (Xyotax)
)、山諾沙 (Zanosar) (t)、Zevalin TM、里奈卡 (Zinecard) (t)、Zoladex®、唑來膦酸 (Zoledronic acid)
) 和 Zometa®。

其他用於癌症療法中之藥物 (大部分係作為化學治療劑) 為：

(以商標表示)：歐達拉 (Aldara)、力比泰、安卓可 (Androcur)、瑞寧得、波利爾 (Borea)、凱來克 (Caelyx)、坎托 (Campto)、卡索德 (Casodex)、曲普瑞林、樂沙定、優提洛 (Eutirox)、法斯洛德、非馬拉 (Femara)、健擇、哥那培提 (Gonapeptyl)、葛利沙汀 (Grisetin)、赫賽汀、異瓦林 (Isovorin)、來索德倫 (Lysodren)、美吉芬 (Megafren)、美維克 (Metvix)、諾維本、諾瓦德克、諾凡特龍、派瑞柏汀、普克林 (Procrin)、普他克 (Prostacur)、舒比費 (Suprefact)、他莫昔芬法克、紫杉醇、泰索帝、泰斯泰克 (Testex)、艾爾慕 (Elmu) / 普龍嘉坦 (Prolongatum)、托慕德 (Tomudex)、優泰氟 (Utefos)、維培西 (Vepesid)、希羅達、柔拉德 (Zoladex)；

(以活性化合物表示)：阿那曲唑、比卡魯胺、布西瑞林 (Busereline)、卡培他濱 (Capecetabine)、順鉑、卡鉑、地索柔西濱 (desoxorubicin)、多西紫杉醇、伊托泊苷、氟維司群、吉西他濱、戈舍瑞林、伊立替康、來曲唑、亮丙瑞林 (Leuproreline)、甲地孕酮、米托坦、米

托蔥醌、草酸鉑、紫杉醇、培美曲塞、雷替曲塞、他莫昔芬、替加氟、崔托瑞林（Triptoreline）、長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱和長春地辛。

於本發明之較佳體系中，該化學治療藥物係選自紫杉烷類、長春花生物鹼、自鉑衍生之藥物、硼替佐米或沙利竇邁或其衍生物。較佳地，該化學治療藥物係選自紫杉醇、奧沙利鉑、順鉑、長春新鹼、硼替佐米、沙利竇邁或來諾利竇邁。

於本發明之更佳體系中，該化學治療藥物為紫杉烷，尤其是太平洋紫杉醇。太平洋紫杉醇（Taxol®）為治療實體腫瘤之最有效且常用的抗腫瘤藥物之一。其具有兩種嚴重之副作用，骨髓抑制和周圍神經毒性。粒細胞株落刺激因子可在大多數患者中有效地消除嗜中性白血球減少症。然而，目前並無可接受之預防或盡量減少神經損傷的療法，這使得神經毒性為明顯之劑量限制副作用（Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Rowinsky et al., *J. Clin. Oncol.*, 1993b, 11(10), 2010-20; Wasserheit et al., *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14(7), 1993-9; Gordon et al., *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15(5), 1965-73; Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30）。由太平洋紫杉醇引起之神經毒性通常以感覺神經病變呈現，最常見的投訴為麻木、刺痛、燒灼痛和冷觸感痛（Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Chaudhry et al., *Ann. Neurol.*, 1994, 35(3), 304-11; Forsyth et al., *J.*

Neurooncol., 1997, 35(1), 47-53; Dougherty et al., *Pain*, 2004, 109(1-2), 132-42)。感覺症狀通常以對稱方式從腳開始，但有時同時出現在雙手和雙腳（Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17; Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30)。臨床上相當多具有由太平洋紫杉醇引起之神經病變的患者會經歷神經病性疼痛。例如，在一項以135、175和250~300毫克/米²之太平洋紫杉醇劑量治療27位患者的研究中，神經病變症狀出現在50、79和100%患者中，分別在0、21和71%之患者中進展到劑量限制性神經毒性（Postma et al., *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94）。

於本發明之另一更佳體系中，該化學治療藥物為含鉑之藥物，尤其是奧沙利鉑或順鉑。這些以鉑為基礎之化學治療為治療實體腫瘤（尤其是大腸結腸癌，亦包括卵巢癌、睪丸癌、膀胱癌和肺癌）之主要支柱，但其臨床用途受到劑量限制性毒性的嚴重限制。由這類抗癌藥物引起之神經毒性的特點為遠端肢體中具有神經病變疼痛之症狀的劑量依賴性疼痛性周圍感覺神經病變（即，麻木、刺痛、燒灼痛、痛覺過敏和病態痛覺）。奧沙利鉑治療會產生兩種形式之神經毒性：急性和慢性。急性形式出現在>90%之患者中且可能在輸液過程中或結束之幾個小時內開始，通常為自我限制性且可能經由暴露於寒冷中而加劇。慢性神經病變為累積性且最常見於接受總劑量 ≥ 540 毫克/米²之患

者中。雖然其為感覺神經病變，該強度可提高到損害生理功能之地步，諸如持有物品和寫作（Cersosimo RJ., *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39(1), 128-135）。

本發明之較佳組合物包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉（化合物 63）與選自太平洋紫杉醇、奧沙利鉑、順鉑或長春新鹼之化學治療藥物的組合物。

本發明之更佳組合物包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉與太平洋紫杉醇之組合物、4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉與奧沙利鉑之組合物及 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉與順鉑之組合物。

於其他較佳體系中係組合上述用於上式不同基團和取代基以及用於化學治療藥物之偏好的組合物。本發明亦針對這類組合物。

本發明之組合物可經過配製以供與至少一種藥學上可接受之載體、添加劑、佐劑或載劑同步、分別或依序投服。此暗示二種活性化合物之組合物可以下列方式投服：

- 為相同藥物配製劑之一部分的組合物，因而該二種活性化合物總是同時投服。
- 為兩個單位之組合物，各單位具有該活性物質之一，此二個單位可能同時、依序或分開投服。

於一特殊體系中，式（I）之 σ 配體系與化學治療藥物各自獨立（即，在兩個單位中），但在同一時間投服。

於另一特殊體系中係先投服式 (I) 之 σ 配體，然後分別或依序投服化學治療藥物。

較佳地，使用這些特殊之投服方式來預防由化學治療引起之疼痛的發展。

再於另一特殊體系中係先投服化學治療藥物，然後依所定義者分別或依序投服式 (I) 之 σ 配體。

較佳地，使用此特殊之投服方式來治療由化學治療引起之疼痛的發展。

佐劑或添加劑可選自如下群體：載體、賦形劑、支撐材料、潤滑劑、充填劑、溶劑、稀釋劑、著色劑、味道調節劑（諸如糖類）、抗氧化劑和/或凝集劑。在栓劑之情況中，此意指用於非腸胃道施用之蠟或脂肪酸酯或防腐劑、乳化劑和/或載體。這些佐劑和/或添加劑之選擇及欲使用之量係取決於醫藥組成物之施用形式。

根據本發明之醫藥組合物可適用於任何投服形式，無論是口服或經腸胃道外之途徑投服，例如經肺、鼻、直腸和/或靜脈注射。因此，根據本發明之配製劑可適用於局部或系統性施用，尤其是用於真皮、皮下、肌肉內、關節內、腹膜內、肺、口腔、舌下、鼻、經皮、陰道、口服或腸胃道外施用。

口服用之合適製劑為錠片、藥丸、口香糖、膠囊、顆粒、滴劑或糖漿。

用於腸胃道外施用之合適製劑為溶液、懸浮液、可重構成之乾燥製劑或噴霧。

本發明之組合物可配製成供經皮施用之溶解形式或貼布形式的沈積物。

皮膚施用包括油膏、凝膠、乳膏、擦劑、懸浮液或乳劑。

合適之直腸施用形式為藉由栓劑進行。

如上述，式（I）之化合物適合用於預防或治療由化學治療引起之疼痛。較佳地，該疼痛係由選自下列之化學治療藥物引起：紫杉烷、長春花生物鹼、自鉑衍生之藥物、硼替佐米或沙利竇邁及彼之衍生物。較佳地，該化學治療藥物係選自太平洋紫杉醇、奧沙利鉑、順鉑、長春新鹼、硼替佐米、沙利竇邁或來諾利達邁，更佳地，其係選自太平洋紫杉醇、奧沙利鉑或順鉑。

此外，至少一種通式（I）之化合物與至少一種化療藥物之組合物適合用於預防或治療由化學治療引起之疼痛。此用於預防或治療疼痛之組合物可同時、分別或依序投服。可考慮單次或重複投服以預防或治療由化學治療引起之疼痛發展。

因此，本發明之另一觀點係關於如上述定義之組合物於預防或治療由化學治療引起之疼痛的用途。

於一特殊之體系中，該組合物係用於預防由化學治療引起之疼痛。

於另一特殊體系中，該組合物係用於治療由化學治療引起之疼痛。

於本發明之特殊體系中，該疼痛為周圍神經病性疼痛

、觸感痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、病態痛覺、神經痛、神經炎或神經病變。更佳地，該疼痛為冷觸感痛或機械觸感痛。

“神經病性疼痛”係由IASP定義為“由神經系統中之原發病灶或功能障礙開始或引起的疼痛”（IASP, *Classification of chronic pain*, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210）。在本發明之目的方面，此一詞被視為等同於“神經源性疼痛”（其係由IASP定義為“由周圍或中樞神經系統之原發病灶、功能障礙或短暫性紊亂開始或引起的疼痛”）。根據本發明之神經病性疼痛係侷限在由化學治療引起之神經病性疼痛，意指由化學治療中所使用之化學治療藥物引起。此疼痛最可能的原因為化學治療藥物的毒性，更具體而言，其周圍神經毒性。

根據IASP，“觸感痛”的定義為“由不正常地造成疼痛之刺激所引起疼痛”（IASP, *Classification of chronic pain*, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210）。根據IASP，“周圍神經病性疼痛”係定義為“由周圍神經系統之原發病灶或功能障礙所開始或引起的疼痛”且“周圍神經病性疼痛”的定義為“由周圍神經系統之原發病灶、功能障礙或短暫性紊亂開始或引起的疼痛”（IASP, *Classification of chronic pain*, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213）。

根據IASP，“灼痛”的定義為“外傷性神經損傷後持續之灼熱疼痛、觸感痛和痛覺過敏的綜合症，通常合併血管舒縮和出汗異常功能障礙，以及稍後之營養變化”（IASP,

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

根據 IASP，“痛覺過敏”的定義為“對刺激的反應增加，通常為痛苦的”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211) 。

根據 IASP，“感覺過敏”的定義為“對刺激的敏感性增加，但不包括感官”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211) 。

根據 IASP，“病態痛覺”的定義為“其特徵為對刺激，尤其是重複之刺激的異常痛苦反應的疼痛症候群以及增加之閾”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212) 。

IASP歸納出“觸感痛”、“痛覺過敏”和“病態痛覺”間之下列差異 (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)：

觸感痛	閾值降低	刺激和反應模式不同
痛覺過敏	反應增加	刺激和反應速率相同
病態痛覺	閾值提高 反應增加	刺激和反應速率可 為相同或相異

根據 IASP，“神經痛”的定義為“神經分佈中的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212) 。

根據 IASP，“神經炎”的定義為“神經發炎”(IASP,

Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

根據 IASP，“神經病/神經炎”的定義為“神經中之功能紊亂或病理改變：在一條神經中之單一神經病變、在數條神經中之多發性單一神經病變，若擴散且為雙側，則為多發性神經病變”（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

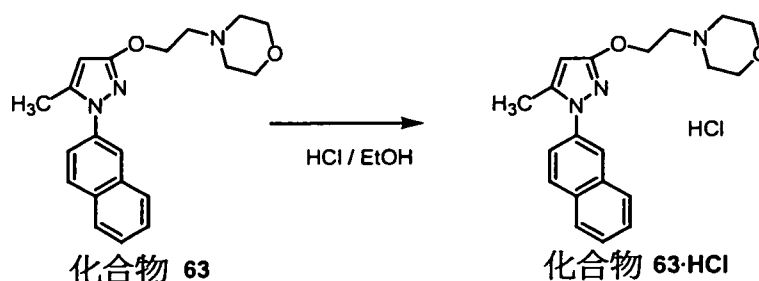
於本發明之一體系中，式（I）化合物之使用量宜為治療上有效量。醫生將決定最合適之本治療劑的劑量，且此劑量將隨投服形式及所選擇之特定化合物而改變，再者，此劑量將隨接受治療之患者、患者之年齡、癌症類型和受治療之疼痛而改變。醫師通常希望從實質上低於該化合物之最佳劑量的小劑量開始治療，並少量遞增劑量直到達到最佳效果。當將組成物經口投服時需要較大量之活性劑才能產生與經腸胃道外投服之較少量的活性劑相同之效果。該化合物可依與其相當之治療劑的相同方式使用且其劑量水準與這些其他治療劑所普遍採用之數量級相同。

例如：必須投予患者之劑量攝生法將取決於患者的體重、施用類型、病況和疾病之嚴重程度。較佳之劑量攝生法包含投服 0.5 至 100 毫克/公斤之式（I）化合物及 0.15 至 15 毫克/公斤之化學治療藥物，且其係每日在一或數個劑量中投服。

下列實例和圖形僅用於說明本發明之某些體系，不能被視為以任何方式限制本發明。

【實施方式】

實例 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) 及其氫氯酸鹽之合成方法



化合物 63 可依先前申請案 W02006/021462 之揭示內容製備。其氫氯酸鹽可根據下列程序取得：

將化合物 63 (6.39 克) 溶於以氫氯酸飽和之乙醇中，然後將該混合物攪拌數分鐘並蒸發至乾燥。將殘質自異丙醇結晶化。將來自第一次結晶化之母液濃縮以產生第二次結晶化。二次結晶合計取得 5.24 克 (63%) 之相對應的氫氯酸鹽 (熔點 = 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%。

實例 2. 在小鼠中由太平洋紫杉醇引起之神經病變的模型中評估化合物 63 的預防和治療性止痛效果

常用程序

在 CD-1 小鼠（美國，查爾斯河）中進行實驗，每一實驗組至少 $n=10$ 。藉由在 5 天內每日經由腹膜內途徑投服一次太平洋紫杉醇，來產生由太平洋紫杉醇引起之疼痛性周圍神經病變。對照組動物接受相同體積之溶劑（乙醇和聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL）的混合物）。

依前述（Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31）以電子驅動之 Von Frey 纖毛（動態足底觸覺測量器（Aesthesiometer），烏戈巴西萊，Varese，義大利）評估機械觸感痛並採用丙酮滴法（Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31）評估冷觸感痛。在每次注射太平洋紫杉醇前 30 分鐘或第 10 天（當太平洋紫杉醇已結束注射且神經病變已充分發展時）經由皮下注射 σ 受體配體化合物 63，4-{2-[5-甲基-1-（萘-2-基）-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉，以測試該 σ 受體配體是否會影響疼痛性周圍神經病變的發展。此外，為了研究 $\sigma 1$ 受體在此過程中的影響，使用野生型小鼠和 $\sigma 1$ -受體剔除小鼠測定觸感痛發展中的差異。

使用體重 25-30 克之小鼠進行研究。實驗前，將這些動物安置在定居之籠子裡，可自由接觸食物和水。將小鼠維持在溫控和光控室內（ $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ，08：00 點燈，20：00 關燈，每 20 分鐘置換空氣）。在點燈階段期間進行測試（從 9：00 到 15：00）。

將太平洋紫杉醇溶解在由 50% 聚氧乙烯蓖麻油和 50% 無水乙醇所組成之溶液中，使濃度為 6 毫克/毫升。將此太

太平洋紫杉醇溶液保存在 -20°C ，期間最長為 14 天，就在投服前以生理食鹽水（氯化鈉 0.9%）稀釋之，使最終濃度為 2 毫克/10 毫升。注射時，依太平洋紫杉醇溶液之相同比例，以生理食鹽水（氯化鈉 0.9%）稀釋太平洋紫杉醇之載劑。

每日一次經由腹膜內途徑（腹膜內）投服體積 10 毫升/公斤之太平洋紫杉醇（2 毫克/公斤），連續 5 天。因此，累積劑量為每隻老鼠 10 毫克/公斤。在對照組中，依照相同的時間表投服太平洋紫杉醇之載劑。當相對於野生型小鼠測試 $\sigma 1$ -剔除小鼠時亦適用相同之太平洋紫杉醇注射時間表。

就在投藥前將化合物 63 溶解於生理鹽水中並經由皮下途徑施予 8、16、32 或 64 毫克/公斤之劑量。

以兩種不同方式審查化合物 63 對由太平洋紫杉醇引起之神經病性疼痛的影響。為了評估 σ 受體拮抗劑化合物 63 對由太平洋紫杉醇引起之疼痛發展的效果，在每次經由腹膜內途徑注射太平洋紫杉醇前 30 分鐘，經由皮下途徑為動物注射化合物 63，連續 5 天。接著，根據試驗（見下述），在 2-4 週內測試動物對不同之痛感刺激的反應，沒有任何額外的治療。每一隻動物只在一個痛感模型中進行測試。為了測試化合物 63 對由太平洋紫杉醇引起之疼痛的表現之影響，在第 10 天（此為機械觸感痛或冷觸感痛表現最強的一天）進行單次化合物 63 注射（詳情見圖）。每隻動物只接受一劑化合物 63 且僅在一種痛感模型中進行測試。

評估冷觸感痛之程序。依先前 Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31中之描述，以連接至薄聚乙烯管之注射器所形成的丙酮泡輕輕碰觸後爪之足底皮膚來測試冷觸感痛。將小鼠安置在具有由鐵絲網製成之樓層的透明塑料盒（7×7×13公分）中，使其習慣30分鐘。適應期後，每隻爪子交替施用丙酮三次，每次間隔30秒並記錄舔或咬的持續時間。在房室後放置一個小鏡子以清楚觀察爪子。藉由馬錶記錄舔或咬爪子所花的時間並以六次測量中舔/咬之累計時間表示。由於實驗中舔若持續10秒以上是非常罕見，每次試驗係使用10秒作為截止時間。

為了闡明對照組小鼠中由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的時間進程，在投服太平洋紫杉醇前（治療前數值，第一次太平洋紫杉醇治療前3天）及第一次注射太平洋紫杉醇或載劑後的不同日子（第7、10、14、17、21和24天）測試動物。

依循相同的程序以比較 σ 1-剔除小鼠和野生型小鼠，從而闡明在對照小鼠中由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的時間進程。因此，在投服太平洋紫杉醇前（治療前數值，第一次太平洋紫杉醇治療前3天）及第一次注射太平洋紫杉醇或載劑後的不同日子（第7、10、14、17、21和24天）測試動物（相等之剔除小鼠和野生型小鼠兩組）。

依循相同程序來測試化合物63對冷觸感痛發展之影響，但在此種情況下，化合物63或載劑係在腹膜內注射該5劑太平洋紫杉醇之各劑量前30分鐘經皮下途徑注射。再一

次，在投服太平洋紫杉醇/化合物 63 前（治療前數值，第一次太平洋紫杉醇/化合物 63 治療前 3 天）及第一次注射太平洋紫杉醇/化合物 63 或載劑後的不同日子（第 7、10、14、17、21 和 24 天）測試動物。在第 10 天（因為這一天觀察到之觸感痛的作用最強）評估化合物 63 對由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛表現的影響。因此，第 10 天，經過習慣儀器之期間後，記錄基線延遲期，30 分鐘後，經由皮下途徑注射化合物 63 或生理食鹽水，在注射後 60、120 和 180 分鐘再次評估縮爪延遲期。約 33 % 以太平洋紫杉醇治療之對照組動物未表現出冷觸感痛；因此，在此測試中係區分“應答”和“未應答”小鼠。該“未應答”小鼠很容易識別，因為在投服太平洋紫杉醇後 7 和 10 天，其花不到 2 秒舔/咬以丙酮刺激之爪。“未應答”動物不用來測試化合物 63 對冷觸感痛之表現的影響，因其不會表現足夠之冷觸感痛。

評估機械觸感痛之程序。為了評估機械觸感痛，採用動態足底觸覺測量器（烏戈巴西萊，義大利）測量縮爪閾值。電子 Von Frey 設備採用單一不可彎曲之纖毛，此纖毛在 20 秒內針對後爪蹠面施用逐步增加之力量（從 0 至 10 克）。該防傷害縮回反射自動關閉刺激且機械性閾值顯示在屏幕上。實驗當天，將小鼠個別放置在具有鐵絲網底部之單獨測試間（9×9×14 公分），並允許小鼠適應 2 小時。習慣後，每隻小鼠在每隻後爪交替測試三次。

為了闡明對照組小鼠中由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的時間進程，在投服太平洋紫杉醇前（治療前數值，

太平洋紫杉醇治療前3天)及第一次注射太平洋紫杉醇或載劑後的不同日子(第7、10、14和17天)測試動物。

依循相同的程序以比較 σ 1-剔除小鼠和野生型小鼠，從而闡明在對照小鼠中由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的時間進程。因此，在投服太平洋紫杉醇前(治療前數值，第一次太平洋紫杉醇治療前3天)及第一次注射太平洋紫杉醇或載劑後的不同日子(第7、10、14和17天)測試動物(相等之剔除小鼠和野生型小鼠兩組)。

依循相同程序來測試化合物63對由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛發展之影響。在此種情況下，化合物63或載劑係在腹膜內注射該5劑太平洋紫杉醇之各劑量前30分鐘經皮下途徑注射。再一次，在投服太平洋紫杉醇/化合物63前(治療前數值，第一次太平洋紫杉醇/化合物63治療前3天)及第一次注射太平洋紫杉醇/化合物63或載劑後的不同日子(第7、10、14和17天)測試動物。在第10天(因為這一天所觀察到之機械性閾值的變化最大)評估化合物63對由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛表現的影響。因此，第10天，經過習慣儀器之期間後，記錄基線延遲期，30分鐘後，經由皮下途徑注射化合物63或生理食鹽水，在注射後30、60、90、120和180分鐘再次評估縮爪延遲期。大部分(96%)以太平洋紫杉醇治療之動物顯示出機械性閾值降低；那些未顯示機械觸感痛之動物不用來測試化合物63對由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛之表現的影響。

冷觸感痛之結果

A) 對照組小鼠中由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的時間進程。

從第1至5天，每日一次經由腹膜內途徑以太平洋紫杉醇（2毫克/公斤）或其載劑治療動物。在第一次注射太平洋紫杉醇或其載劑前3天（PRE）及注射後數天記錄丙酮測試中之後爪的舔/咬期間。每隻動物僅在一個傷害性模型中進行測試。丙酮測試中，於治療前一天自經太平洋紫杉醇治療及經載劑治療之動物中取得之數值並無顯著差異。與治療前的數值相比較，5天內投服太平洋紫杉醇-載劑並未大幅修改丙酮試驗中治療後之任一天的動物反應。

在丙酮試驗中（第1圖），5天內每日投服一次太平洋紫杉醇（2毫克/公斤，腹膜內）可容許根據動物之反應來區分兩組動物。與治療前一天的數值比較，以太平洋紫杉醇治療之大多數動物（67%）在治療後的所有日子裡舔/咬受刺激之爪子的時間（第1圖）和舔/咬爪子的頻率明顯增加（ $p < 0.01$ ）。這些動物組成太平洋紫杉醇醇應答動物。另一方面，33%經太平洋紫杉醇治療之動物未表現出冷觸感痛，其對丙酮之反應無法與以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物區分（第1圖）。當比較在同一評估日取得之不同組的舔/咬期數值時，治療後每一評估日均觀察到太平洋紫杉醇應答組與其他兩組（非太平洋紫杉醇應答組或太平洋紫杉醇載劑組）間具統計上顯著的差異（第1圖）。第一次注射抗腫瘤劑後10-14天由太平洋紫杉醇引起之冷觸

感痛最強（第1圖）；因此，在第10天評估化合物63對冷觸感痛之表現。

B）化合物63對由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛之表現的影響。

從第1至5天，每天以太平洋紫杉醇腹膜內治療動物一次，且在第10天經皮下途徑為動物單次注射化合物63或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇前3天（PRE）及注射10天後每隻動物舔/咬後爪的持續時間。當天，就在注射化合物63或生理食鹽水前（時間0）及注射後之一些時間（60、120和180分鐘）記錄舔/咬後爪的持續時間。

第10天，以測試藥物或生理食鹽水治療前，所有經治療之動物組的舔/咬腳爪之持續時間與治療前一天之數值顯著不同。如所預期者，第一次注射太平洋紫杉醇後10天可誘導冷觸感痛。在第10天單次皮下注射生理食鹽水並不會明顯修改由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的表現。以可變量之化合物63（32-128毫克/公斤）急性治療可抑制由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的表現。此化合物63之作用為劑量依賴性，與生理食鹽水之作用明顯不同（第2圖）。

C）化合物63對於經太平洋紫杉醇-載劑治療之小鼠的丙酮反應之影響。

從第1至5天，每天以太平洋紫杉醇-載劑腹膜內治療動物一次，且在第10天經皮下途徑為動物單次注射化合物

63或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇-載劑前3天（PRE）及注射10天後每隻動物舔/咬後爪的持續時間。當天，就在注射化合物63或生理食鹽水前（時間0）及注射後之一些時間（60、120和180分鐘）記錄舔/咬後爪的持續時間。如所預期者，當投服第一個太平洋紫杉醇-載劑之劑量後10天進行評估時，以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物未發展出冷觸感痛（即，由丙酮誘導之舔/咬爪子的持續時間未增加）（第3圖）。

以化合物63（64毫克/公斤，皮下）急性治療並不會影響對照組（經太平洋紫杉醇-載劑治療）動物對丙酮之反應（第3圖）。

D）化合物63對由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛之發展的影響。

從第1至5天，每天在經由腹膜內途徑注射太平洋紫杉醇（2毫克/公斤）前30分鐘，經皮下途徑為小鼠注射一次化合物63（64毫克/公斤）或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇+化合物63或太平洋紫杉醇+生理食鹽水前3天（PRE）及注射後之不同日子中每隻動物的反應。丙酮測試中所有實驗組中之治療前數值均類似（第4圖）。

在投服第一個太平洋紫杉醇劑量後之24天內進行評估時，如所預期者，於投服各太平洋紫杉醇劑量前30分鐘以生理食鹽水皮下治療之動物組發展出冷觸感痛（從丙酮誘導之爪子舔/咬的持續時間增加證實）（第4圖）。此外，

最強冷觸感痛出現在第1個抗腫瘤劑量後之第10-14天（第4圖）。

共同投服太平洋紫杉醇（2毫克/公斤，腹膜內）和 σ_1 受體拮抗劑化合物63（64毫克/公斤，皮下）會抑制由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的發展（第4圖）。

E) 共同投服太平洋紫杉醇-載劑及化合物63對於對丙酮之反應的影響。

從第1至5天，每天在經由腹膜內途徑注射太平洋紫杉醇載劑前30分鐘，經皮下途徑為小鼠注射一次化合物63（64毫克/公斤）或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇載劑+化合物63或太平洋紫杉醇載劑+生理食鹽水前3天（PRE）及注射後之不同日子中每隻動物的反應。在投服第一個太平洋紫杉醇載劑之劑量後的24天內進行評估時，如所預期者，以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物組無一發展出冷觸感痛（即，其顯示出由丙酮誘導之舔/咬爪子的持續時間未增加）。

與共同投服太平洋紫杉醇-載劑和生理食鹽水之動物組中所發現者相比較，共同投服太平洋紫杉醇-載劑和化合物63（64毫克/公斤，皮下）不會明顯改變動物對丙酮之反應（第5圖）。

F) 太平洋紫杉醇和太平洋紫杉醇-載劑在野生型小鼠和 σ_1 -受體剔除小鼠中的作用。

從第1至5天，每天經由腹膜內途徑以太平洋紫杉醇（2毫克/公斤）治療動物一次。記錄丙酮測試中第一次注射太平洋紫杉醇前3天（PRE）及注射後之不同日子中動物舔/咬後爪的持續時間。以太平洋紫杉醇治療前，野生型小鼠和 σ_1 -受體剔除小鼠中由丙酮誘導之爪子舔/咬的持續時間非常類似。

在投服第一個太平洋紫杉醇劑量後之7-21天內，野生型小鼠中對丙酮之反應（後爪舔/咬的持續時間）未增加（第6圖）。相反地， σ_1 受體剔除小鼠中，以太平洋紫杉醇進行治療並未修改由丙酮誘導之舔/咬的持續時間。因此， σ_1 受體剔除小鼠未表現及/或未發展出由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛。

另一方面，以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物未發展出冷觸感痛（第7圖），且，在野生型小鼠和 σ_1 受體剔除小鼠中，以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物對丙酮之反應相同（第7圖）。

機械觸感痛之結果

G) 對照組小鼠中由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的時間進程。

從第1至5天，每日一次經由腹膜內途徑以太平洋紫杉醇（2毫克/公斤）或其載劑治療動物。在第一次注射太平洋紫杉醇或其載劑前3天（PRE）及注射後數天記錄動態足底觸覺測量器中後爪縮回之臨界力。投服太平洋紫杉醇（

2毫克/公斤，腹膜內，在5天之內）可在小鼠中誘導機械觸感痛，因為與治療前一天之數值及同一天在以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物中取得之數值相比較，小鼠在Von Frey試驗中，第10天之縮回爪子的臨界力明顯降低（第8圖）。因此，在第10天測試化合物63對機械觸感痛之表現的影響。相對於冷觸感痛之結果，以太平洋紫杉醇治療之小鼠中僅約4%被視為非應答動物；即，其在第10天之機械性閾值不低於其治療前之數值（在太平洋紫杉醇治療開始前3天取得）。

H）化合物63對由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛之表現的影響。

從第1至5天，每天以太平洋紫杉醇治療動物一次，且在第10天經皮下途徑為動物單次注射化合物63或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇前3天（PRE）及注射10天後每隻動物縮回後爪之臨界力。當天，就在注射化合物63或生理食鹽水前（時間0）及注射後之一些時間（30、60、90、120和180分鐘）記錄縮回後爪的延遲時間。以測試藥物或生理食鹽水治療前，所有經治療之動物組在第10天的縮爪臨界力與其治療前一天之數值顯著不同。因此，太平洋紫杉醇係在其第一次注射後10天誘導機械觸感痛。在第10天單次皮下注射生理食鹽水不會明顯修改由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的表現（第9圖）。

以化合物63（64毫克/公斤，皮下）急性治療可抑制

由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的表現（第9圖）。

I) 化合物 63 對以太平洋紫杉醇-載劑治療之小鼠縮回後爪之臨界力的影響。

從第 1 至 5 天，每天以太平洋紫杉醇-載劑腹膜內治療動物一次，且在第 10 天經皮下途徑為動物單次注射化合物 63 或生理食鹽水。記錄第一次注射太平洋紫杉醇載劑前 3 天（PRE）及注射 10 天後每隻動物縮回後爪之臨界力。當天，就在注射化合物 63 或生理食鹽水前（時間 0）及注射後之一些時間（30、60、90、120 和 180 分鐘）記錄縮回爪子的延遲時間。如所預期者，當投服第一個太平洋紫杉醇-載劑之劑量後 10 天進行評估時，以太平洋紫杉醇-載劑治療之動物無一組發展出機械觸感痛（即，其並未顯示出誘導後爪縮回所必要之臨界力降低）（第 10 圖）。

在第一次注射太平洋紫杉醇-載劑後第 10 天單次皮下注射化合物 63（64 毫克/公斤，皮下）並不會影響這些對照組動物之機械性反應（第 10 圖）。

J) 太平洋紫杉醇和太平洋紫杉醇-載劑在野生型小鼠和 σ 1-受體剔除小鼠中的影響。

從第 1 至 5 天，每天經由腹膜內途徑以太平洋紫杉醇（2 毫克/公斤）或其載劑治療動物一次。記錄第一次注射太平洋紫杉醇或其載劑前 3 天（PRE）及注射後之不同日子中，動態足底觸覺測量器中縮回後爪之臨界力。以太平洋紫

杉醇治療前，野生型小鼠和 σ 1-受體剔除小鼠中縮回後爪之臨界力非常類似（第11圖）。

在投服第一個太平洋紫杉醇劑量後之7至10天，野生型小鼠中之縮回爪子之臨界力明顯降低（第11圖）。相反地， σ 1-受體剔除小鼠中，以太平洋紫杉醇進行治療並未明顯改變縮回後爪子之臨界力（第11圖）。因此，缺乏 σ 1-受體之動物並未表現及/或未發展出由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛。

投服太平洋紫杉醇-載劑前（PRE）及後，野生型小鼠和 σ 1-受體剔除小鼠之機械性閾值並無明顯不同（第12圖）。這些數據指出 σ 1-受體剔除小鼠能夠正常回應機械性點狀刺激。

實例3.在大鼠中由奧沙利鉑引起之神經病變的慢性模型中評估化合物63的預防性及治療性止痛效果。

一般程序

在實驗階段開始時（在D-2第一次投服化合物）使用60隻體重136-169克之雄性Sprague Dawley大鼠（法國，CERJ）。將大鼠安置在一個溫度（19.5°C-24.5°C）和相對濕度（45%-65%）受控制，具有12小時光/暗週期的房間內，在整個研究中，動物可隨意接近標準之實驗室顆粒飼料餵養和水。

每個籠子內安置3或4隻動物並在任何測試前觀察一個4-天適應期。每隻大鼠均藉由尾部標記鑑定。

使用蒸餾水作為奧沙利鉑載劑。使用 0.5% 羥丙蓋甲基纖維素（HPMC）作為化合物 63 載劑。

主要之數據處理系統：SigmaStat 軟體（3.5 版，SPSS 科學軟體，Erkrath 有限公司）。

本研究中包含 6 組大鼠，每組 10 隻：

- 第 1 組：0.5% HPMC，腹膜內（測試之化合物載劑）
/ 蒸餾水，腹膜內（奧沙利鉑載劑）（n=10）
- 第 2 組：0.5% HPMC，腹膜內（測試之化合物載劑）
/ 奧沙利鉑 3 毫克/公斤，腹膜內（n=10）
- 第 3 組：化合物 63 40 毫克/公斤，腹膜內（BID×18）
/ 奧沙利鉑 3 毫克/公斤，腹膜內（n=10）
- 第 4 組：化合物 63 20 毫克/公斤，腹膜內（每日×8）
/ 奧沙利鉑 3 毫克/公斤，腹膜內（n=10）
- 第 5 組：化合物 63 40 毫克/公斤，腹膜內（每日×8）
/ 奧沙利鉑 3 毫克/公斤，腹膜內（n=10）
- 第 6 組：化合物 63 80 毫克/公斤，腹膜內（每日×8）
/ 奧沙利鉑 3 毫克/公斤，腹膜內（n=10）

經由腹膜內途徑注射 0.5% HPMC，化合物 63 和奧沙利鉑（10 毫升/公斤）。可能時，所有治療劑係以編碼順序投服。

每天準備新鮮之化合物 63 製劑且在早上和下午使用該製劑以一天治療小組兩次。在二次投服之間，將製劑儲存於 +4℃。

經由在第 0、2、4、7、9、11 及 14 天（D），每週 3 次

，經由腹膜內途徑重複注射奧沙利鉑（3毫克/公斤，腹膜內）（7次注射，總劑量=21毫克/公斤，腹膜內）來誘導慢性周圍神經病變。

在治療期間以化合物63測試動物2次（即，D8和D15）並在完成治療後24小時以化合物63測試一次（即，D16）。

爲了評估化合物63的預防效果，在第一次腹膜內注射奧沙利鉑3毫克/公斤前2天（D-2），經由腹膜內途徑投服化合物63（10毫升/公斤），直到最後一次注射奧沙利鉑後隔天（D15），以評估化合物63之預防效果。

爲了評估化合物63之治療效果，從第一個測試日（D8）開始經由腹膜內途徑投服該化合物（10毫升/公斤），直到最後一次注射奧沙利鉑後隔天（D15）。

從第一個測試日（D8）開始，每天給予奧沙利鉑治療組之動物化合物63載劑（0.5%HPMC，10毫升/公斤），直到最後一次注射奧沙利鉑那天（D15）。

在日常治療期間，早上投服化合物63和0.5%HPMC，在下午投服奧沙利鉑。

關於每日以化合物63治療2次之動物組，二次投服之間的時間爲8小時。在奧沙利鉑治療當日，於注射奧沙利鉑前30分鐘投予動物化合物63。

在測試日（即，D8及D15），化合物63和0.5%HPMC係在測試前30分鐘投服。

經由在D8、D15和D16測量熱非-傷害性刺激（丙酮法

）來評估冷觸感痛。

使用丙酮測試評估冷觸感痛。在此測試中，測量在二隻後爪蹠面施放一滴丙酮後縮回後爪的延遲時間（反應時間）並評定反應強度之積分（冷積分）。

在施用丙酮後20秒（截止）內測量對丙酮冷卻效果之反應時間。亦將對丙酮之反應在下列4分量表中分級：0（無反應）；1（快速縮回，爪子輕彈）；2（延遲縮回或爪子明顯彈起）；3（爪子重複彈起並有舔或咬）。

在每一實驗組方面，結果的表示如下：

- 反應時間定義為引起爪子反應所需之時間，以秒表示（每隻大鼠全部6次測量之平均值 $\pm$ SEM）。
- 累積之冷積分定義為每隻大鼠全部6個積分之總和 $\pm$ SEM。最低積分為0（對6個試驗中之任一個均無反應），最大可能積分為18（在6個試驗中之每一個試驗中重複彈起並且舔或咬爪子）。

藉由雙向重複測量等級方差分析（Two-way Repeated Measures ANOVA on Ranks）測定治療組和載劑治療組間之統計顯著性，當F值顯著時，接著使用SigmaStat軟體進行合適之事後比較（邦費羅尼測試（Bonferroni's test））。顯著性水準為 $p < 0.05$ 。使用SigmaStat軟體完成統計分析。

由奧沙利鉑誘導之冷觸感痛的結果

A) 丙酮測試/反應時間

如第13和14圖所示，0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組於施用丙酮後之時間進程中縮爪反應時間明顯減少可證明奧沙利鉑可引起冷觸感痛。與HPMC/蒸餾水治療組相比較，D8（-19%， $p<0.01$ ）至D15（-37%， $p<0.001$ ）和D16（-36%， $p<0.001$ ）之減少為漸次且明顯的。

A.1.) 以化合物63進行預防性治療

如第13圖所示，從D-2至D15每天經由腹膜內途徑注射兩次40毫克/公斤的化合物63以在該時間進程內誘導有利之作用。D8時此效果不太明顯，但D15和D16（完成化合物63之治療後24小時）仍保持統計上存在。

A.2.) 以化合物63進行治療性治療

在第一個測試日，動物們在D8經由腹膜內途徑第一次投服劑量為20毫克/公斤、40毫克/公斤和80毫克/公斤之化合物63，然後，動物們每天接受治療，直至D15（最後一次投藥）。在這些實驗條件下（第14圖），觀察劑量相關作用。事實上，最低劑量（即，20毫克/公斤，腹膜內）在整個研究中誘導低效果。然而，中劑量（即，40毫克/公斤，腹膜內）在整個研究中誘導中等效果。

與0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較，在最高劑量組（即，80毫克/公斤，腹膜內）中可觀察到縮爪反應時間明顯增加（ 19.1 ± 0.3 秒相對於 14.7 ± 0.9 秒， $p<0.001$ ）。在D8觀察到之有益效果至D15（ 17.5 ± 0.5 秒相對於 11.5 ± 1.6 秒

， $p < 0.01$) 和 D16 (15.5 ± 1.0 秒 相對於 11.5 ± 0.9 秒 ， $p < 0.05$) 仍保持統計上存在。

B) 丙酮試驗 / 累積之冷積分

如第 15 和 16 圖所示，奧沙利鉑在 D8 天引起累計之冷積分急劇增加，此與縮爪反應時間減少高度相關。由於持續奧沙利鉑之治療，累計之冷積分在 D15 達到最大效果 (7.0 ± 1.2 相對於 1.4 ± 0.4 ， $p < 0.001$) ，且在 D16 (6.7 ± 0.9 相對於 1.3 ± 0.4 ， $p < 0.001$) 仍保持統計上存在。

B.1.) 以化合物 63 進行預防性治療

如縮爪之反應時間所觀察到者，從 D-2 至 D15 每天經由腹膜內途徑注射兩次 40 毫克 / 公斤的化合物 63 可誘導出有利之作用，其累計之冷積分數值 (D8 為 2.3 ± 0.6 ; D15 為 3.0 ± 0.6 且 D16 為 3.5 ± 0.7) 較 HPMC / 奧沙利鉑治療組所得之數值更接近從 HPMC / 蒸餾水治療組所觀察到者 (第 15 圖) 。

B.2.) 以化合物 63 進行治療性治療

從 D8 至 D15，經由腹膜內途徑投服 20 毫克 / 公斤、40 毫克 / 公斤和 80 毫克 / 公斤之化合物 63 亦可在累計之冷積分中誘導劑量相關效果 (第 16 圖) 。

然而，在 D8，最低劑量之化合物 63 (即，20 毫克 / 公斤，腹膜內) 在累計之冷積分中顯示出低效果 (4.3 ± 0.6)

，而最高劑量（即，80毫克/公斤，腹膜內使非常明顯地降低此冷積分（與0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較， 1.0 ± 0.4 相對於 5.0 ± 0.8 ， $p < 0.001$ ）。在D15，在最高劑量下可維持止痛效果（ 1.8 ± 0.3 ， $p < 0.001$ ）且僅在D16，最後一次注射化合物63後24小時降低（ 3.1 ± 0.6 ， $p < 0.05$ ）。

關於中間劑量（即，40毫克/公斤，腹膜內），如縮爪反應時間所觀察者，其誘導中等效果，累計之冷積分數值介於那些以HPMC/蒸餾水治療組取得之數值與那些以HPMC/奧沙利鉑治療組取得之數值間（第16圖）。

實例4.在大鼠中由順鉑引起之神經病變的慢性模型中評估化合物63之預防性和治療性止痛效果。

一般程序

自哈倫-伊比利亞（Harlan-Iberica）（西班牙巴塞隆那）取得雄Wistar大鼠（250-300克）。當抵達我們的實驗室時，動物被存放在具有12小時光/12小時暗周期（開燈時間為08:00至20:00小時）之控制環境條件（溫度=20℃，濕度=60%）的標準的透明箱（40×28×25公分）內。允許動物自由使用自來水和標準之實驗室大鼠食物（哈倫，伊比利亞，西班牙巴塞羅那）。

在實驗前，讓大鼠習慣於孤立。大鼠每週接受一天腹膜內注射順鉑（1毫克/公斤）+載劑（急性治療之對照組）或順鉑（1毫克/公斤）+化合物63（25毫克/公斤），共5週。最後一週（第36天）對照組接受急性投予64毫克/公

斤之化合物 63。

在投服順鉑前和每一個實驗週結束時（w1、w2、w3、w4）評估機械觸感痛（基線）。在急性評估化合物 63（w5）方面，投藥後 50 分鐘評估機械觸感痛。在那些日子中，將大鼠單獨放置在透明塑膠籠中一個高架鐵網中並容許其適應測試環境至少 10 分鐘。在評估前 2 天亦令其習慣這裡的環境。從網狀層下面將校準過之 von Frey 髮（0.9、1.4、2.1、2.5、3、4、5.5、7.5、8、10.5、13、14、15、17、25、27、32 和 40 克）施用在各後爪之蹠面。每次刺激約施用 1 秒，刺激間隔約 3 秒。僅記錄強力和立即之從刺激縮回的反應。當 5 個連續試驗中每一單絲可取得 3 或多個縮回反應時即視為陽性結果。機械觸感痛之定義為由機械刺激誘發之 von Frey 髮閾值明顯下降。

由順鉑引起之機械觸感痛的結果

化合物 63 之急性治療

如所預期者，每週投服一次順鉑可使對照組中 von Frey 壓力反應（此反應在第 3 和 4 週很清楚）逐漸明顯降低。第 5 週急性投服 64 毫克/公斤之化合物 63 可將由順鉑引起之效果回復至基線水平（第 17 圖）。

以化合物 63 預防性治療

每週投服一次順鉑共 5 週可使 von Frey 壓力反應降低。第 5 週最後一次投服順鉑後，此參數在第 8 週時回復至基線

水平。有趣的是，每週一天（投服順鉑之相同的日子），每天兩次共同投服25毫克/公斤之化合物63可預防由順鉑引起之機械觸感痛。目前的結果顯示化合物63可預防大鼠周圍神經病變模型中之由順鉑引起之機械觸感痛的發展（第18圖）。

【圖式簡單說明】

第1圖：小鼠體內由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的時間進程。各個點和垂直線代表在至少12隻小鼠中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。太平洋紫杉醇和載劑治療組之數值間具統計上顯著之差異： $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ；治療前一天和治療後數天之數值間亦具統計上顯著之差異： $\#p<0.05$ ， $\##p<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第2圖：投服太平洋紫杉醇後第10天經由皮下途徑為小鼠單次注射化合物63（32、64或128毫克/公斤）或生理食鹽水對後爪舔/咬（丙酮試驗）持續時間之影響的時間進程。各個點和垂直線代表在14-22隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。化合物63和生理食鹽水治療組在接受治療後同一天之數值間具統計上顯著之差異： $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ；治療前一天和投服藥物或生理食鹽水後第10天之不同時間所取得之數值間亦具統計上顯著之差異： $\#p<0.05$ ， $\##p<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第3圖：投服太平洋紫杉醇-載劑後第10天經由皮下途徑為小鼠單次注射化合物63（64毫克/公斤）或生理食鹽水對後爪舔/咬（丙酮試驗）持續時間之影響的時間進程。各個點和垂直線代表在11-14隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。二組間在任何觀察時間均未觀察到統計上顯著之差異；治療前一天和投服藥物或生理食鹽水後第10天之不同時間所取得之數值間具有統計上顯著之差異： $##p<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第4圖：共同投服太平洋紫杉醇+化合物63（64毫克/公斤）及太平洋紫杉醇+生理食鹽水對丙酮試驗中之後爪舔/咬持續時間之影響的時間進程。各個點和垂直線代表在25-35隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。與太平洋紫杉醇+生理食鹽水之數值相比較具統計上顯著之差異： $*p<0.05$ ， $**p<0.01$ ；治療前一天和治療後數天之數值間具統計上顯著之差異： $#p<0.05$ ， $##p<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第5圖：共同投服太平洋紫杉醇載劑+化合物63（64毫克/公斤）及太平洋紫杉醇載劑+生理食鹽水對後爪舔/咬（丙酮試驗中）持續時間之影響的時間進程。各個點和垂直線代表在15-20隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。兩組間在任何觀察時間均未觀察到統計上顯著之差異，或者，各組與其本身之治療前一天的數值相比較時均無統計上顯著之差異（雙向重複測量ANOVA）。

第 6 圖：在 σ -1 受體剔除及野生型小鼠中由太平洋紫杉醇引起之冷觸感痛的時間進程。各個點和垂直線代表在 48 隻（野生型）和 21 隻（剔除型）動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。 σ -1 受體剔除與野生型小鼠在接受治療後同一天之數值間具統計上顯著之差異： $**p < 0.01$ ；治療前一天與治療後數天之數值間具統計上顯著之差異： $\#p < 0.05$ ， $##p < 0.01$ （雙向重複測量 ANOVA，接著為 Newman-Keuls 試驗）。

第 7 圖：在 σ -1 受體剔除及野生型小鼠中，太平洋紫杉醇-載劑在丙酮試驗中對後爪舔/咬持續時間之影響的時間進程。各個點和垂直線代表在 31 隻（野生型）和 15 隻（剔除型）動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。兩組間在任何觀察時間均未觀察到統計上顯著之差異，或者，各組與其本身之治療前一天的數值和治療後數天之數值相比較時均無統計上之顯著差異（雙向重複測量 ANOVA）。

第 8 圖：在小鼠中由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的時間進程。各個點和垂直線代表在 32-34 隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。太平洋紫杉醇與載劑治療組在接受治療後同一天之數值間具統計上顯著之差異： $**p < 0.01$ ；治療前一天與治療後幾天之數值間亦具統計上顯著之差異： $##p < 0.01$ （雙向重複測量 ANOVA，接著為 Newman-Keuls 試驗）。

第 9 圖：投服太平洋紫杉醇後第 10 天經由皮下途徑為小鼠單次注射化合物 63（64 毫克/公斤）或生理食鹽水對

後爪縮回之臨界力的影響之時間進程。各個點和垂直線代表在10-14隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。化合物63和生理食鹽水治療組在接受治療後之相同時間的數值間具統計上顯著之差異： $**p<0.01$ ；治療前一天和投服藥物或生理食鹽水後第10天之不同時間所取得之數值間亦具統計上顯著之差異： $\#p<0.05$ ； $##p<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第10圖：投服太平洋紫杉醇-載劑後第10天經由皮下途徑為小鼠單次注射化合物63（64毫克/公斤）或生理食鹽水對後爪縮回之臨界力的影響之時間進程。各個點和垂直線代表在7-10隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。二組間在任何觀察時間均未觀察到統計上顯著之差異，或者，各組內與其本身之治療前一天的數值相比較時均無統計上顯著之差異（雙向重複測量ANOVA）。

第11圖：在 σ -1受體剔除及野生型小鼠中由太平洋紫杉醇引起之機械觸感痛的時間進程。各個點和垂直線代表在18隻（野生型）和20隻（剔除型）動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。 σ -1受體剔除與野生型小鼠在接受治療後同一天之數值間具統計上顯著之差異： $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ；治療前一天與治療後數天之數值間亦具統計上顯著之差異： $##P<0.01$ （雙向重複測量ANOVA，接著為Newman-Keuls試驗）。

第12圖：太平洋紫杉醇-載劑對 σ -1受體剔除與野生型小鼠中後爪縮回之臨界力的影響之時間進程。各個點和垂

直線代表在 12 隻動物中取得之數值的平均值 $\pm$ S.E.M.。二組間在任何觀察時間均未觀察到統計上顯著之差異，或者，各組內與其本身之治療前一天及治療後數天的數值相比較時均無統計上顯著之差異（雙向重複測量 ANOVA）。

第 13 圖：化合物 63 在大鼠中由奧沙利鉑（oxaliplatin）引起之神經病變的慢性模型（丙酮測試/反應時間）中的預防性（共同投服範例）止痛效果。從個別之反應時間（自二隻後爪取得之反應時間的平均值）計算出的結果係以秒/實驗組/測試日之縮爪反應時間表示（平均值 $\pm$ S.E.M.）。##；###：與 HPMC/蒸餾水治療組相比較， $p < 0.01$ 及 $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試（Bonferroni's test））。***：與 0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較， $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。

第 14 圖：化合物 63（在奧沙利鉑後投服）在大鼠中由奧沙利鉑引起之神經病變的慢性模型（丙酮測試/反應時間）中的止痛效果。從個別之反應時間（自二隻後爪取得之反應時間的平均值）計算出的結果係以秒/實驗組/測試日之縮爪反應時間表示（平均值 $\pm$ S.E.M.）。##；###：與 HPMC/蒸餾水治療組相比較， $p < 0.01$ 及 $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。***、**及*：與 0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較（顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）， $p < 0.001$ $p < 0.01$ 及 $p < 0.05$ 。

第 15 圖：化合物 63 在大鼠中由奧沙利鉑引起之神經病變的慢性模型（丙酮測試/累積之冷積分）中的預防性（共同投服範例）止痛效果。結果（累積之冷積分）係以自二隻後爪/實驗組/測試日取得之 6 個積分總合的平均值 $\pm$ S.E.M. 表示。###：與 HPMC/蒸餾水治療組相比較， $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。***：與 0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較， $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。

第 16 圖：化合物 63（在奧沙利鉑後投服）在大鼠中由奧沙利鉑引起之神經病變的慢性模型（丙酮測試/累積之冷積分）中的止痛效果。結果（累積之冷積分）係以自二隻後爪/實驗組/測試日取得之 6 個積分總和的平均值 $\pm$ S.E.M. 表示。###：與 HPMC/蒸餾水治療組相比較， $p < 0.001$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。***及*：與 0.5%HPMC/奧沙利鉑治療組相比較， $p < 0.001$ 及 $p < 0.05$ （顯著性 Two way ANOVA on Ranks 後進行邦弗朗尼測試）。

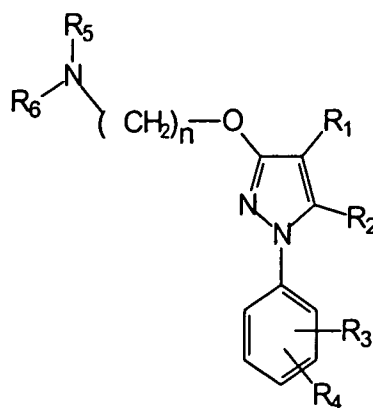
第 17 圖：化合物 63 在大鼠中由順鉑引起之神經病變的慢性模型中的急性治療效果。每週投服順鉑（1 毫克/公斤）一次，共 5 週且在第 5 週（試驗前 50 分鐘）投服化合物 63（64 毫克/公斤）。

第 18 圖：化合物 63 在大鼠中由順鉑引起之神經病變的慢性模型中的預防效果。每週一天共同投服順鉑（1 毫克/公斤）及化合物 63（25 毫克/公斤），共 5 週。

104年10月22日修正
對線頁(本)

七、申請專利範圍：

1. 一種用於同時、分別或依序投服之至少一種 σ 配體與至少一種化學治療藥物之組合，其中該 σ 配體具有通式 (I)：



(I)

其中

R_1 係選自如下群體：氫、 C_1 - C_{12} 烷基、環烷基、烯基、芳基、芳烷基、3至15員雜環基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 及鹵素；

R_2 係選自如下群體：氫、 C_1 - C_{12} 烷基、環烷基、烯基、芳基、芳烷基、3至15員雜環基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 及鹵素；

R_3 及 R_4 係獨立地選自如下群體：氫、 C_1 - C_{12} 烷基、環烷基、烯基、芳基、芳烷基、3至15員雜環基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、

-N=CR₈R₉及鹵素，或者 R₃及 R₄一起形成稠合環系統；

R₅及 R₆係獨立地選自如下群體：氫、C₁-C₁₂烷基、環烷基、烯基、芳基、芳烷基、3至15員雜環基、-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及鹵素，或者 R₅及 R₆與彼等所連接之氮原子一起形成3至15員雜環基；

n係選自1、2、3、4、5、6、7或8；

t為1、2或3；

R₈及 R₉係各自獨立地選自如下群體：氫、C₁-C₁₂烷基、環烷基、烯基、芳基、3至15員雜環基、烷氧基、芳氧基及鹵素；

或其藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化學治療藥物係指用於治療癌症、腫瘤或惡性瘤之化學藥物。

2.如申請專利範圍第1項之組合，其中 R₁係選自 H、-COR₈或烷基。

3.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中 R₂為 H或烷基。

4.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中 R₃與 R₄一起形成稠合之萘環系統。

5.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中 R₅與 R₆一起形成嗎啉-4-基。

6.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該式(I)之σ配體為4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]}

乙基}嗎啉或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

7.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該式(I)之 σ 配體為4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉氫氨酸鹽。

8.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該化學治療藥物係選自紫杉烷類(taxanes)、長春花生物鹼類(vinca alkaloids)、自鉑衍生之藥物、硼替佐米(bortezomib)或沙利寶邁(thalidomide)。

9.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該化學治療藥物係選自太平洋紫杉醇(paclitaxel)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、順鉑(cisplatin)、長春新鹼(vincristine)、硼替佐米、沙利寶邁或來諾利達邁(lenolidamide)。

10.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該組合包含4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉及選自太平洋紫杉醇、奧沙利鉑或順鉑之化學治療藥物。

11.如申請專利範圍第1或2項之組合，其係用於製造藥物。

12.如申請專利範圍第1或2項之組合，其係用於預防或治療因化學治療引起之疼痛。

13.如申請專利範圍第12項之組合，其中該疼痛係選自周圍神經病性疼痛、觸感痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、病態痛覺、神經痛、神經炎或神經病變。

14.如申請專利範圍第1或2項之組合，其中該式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體系用於治療或預防因化學治療引起之疼痛。

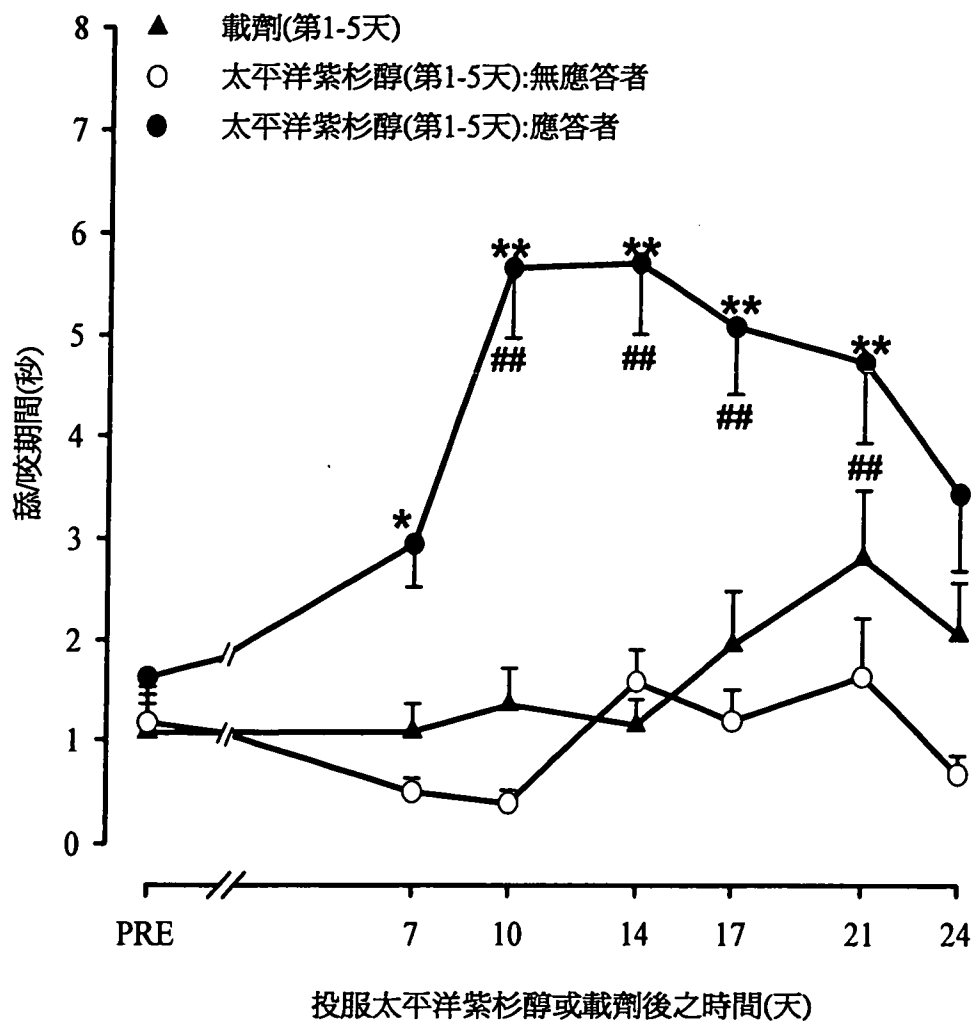
15.如申請專利範圍第14項之組合，其中該式(I)之化合物係用於治療或預防因化學治療藥物引起之疼痛，該化學治療藥物係選自紫杉烷、長春花生物鹼、鉑衍生物、硼替佐米或沙利竇邁。

16.如申請專利範圍第14項之組合，其中該式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體系用於預防因化學治療引起之疼痛。

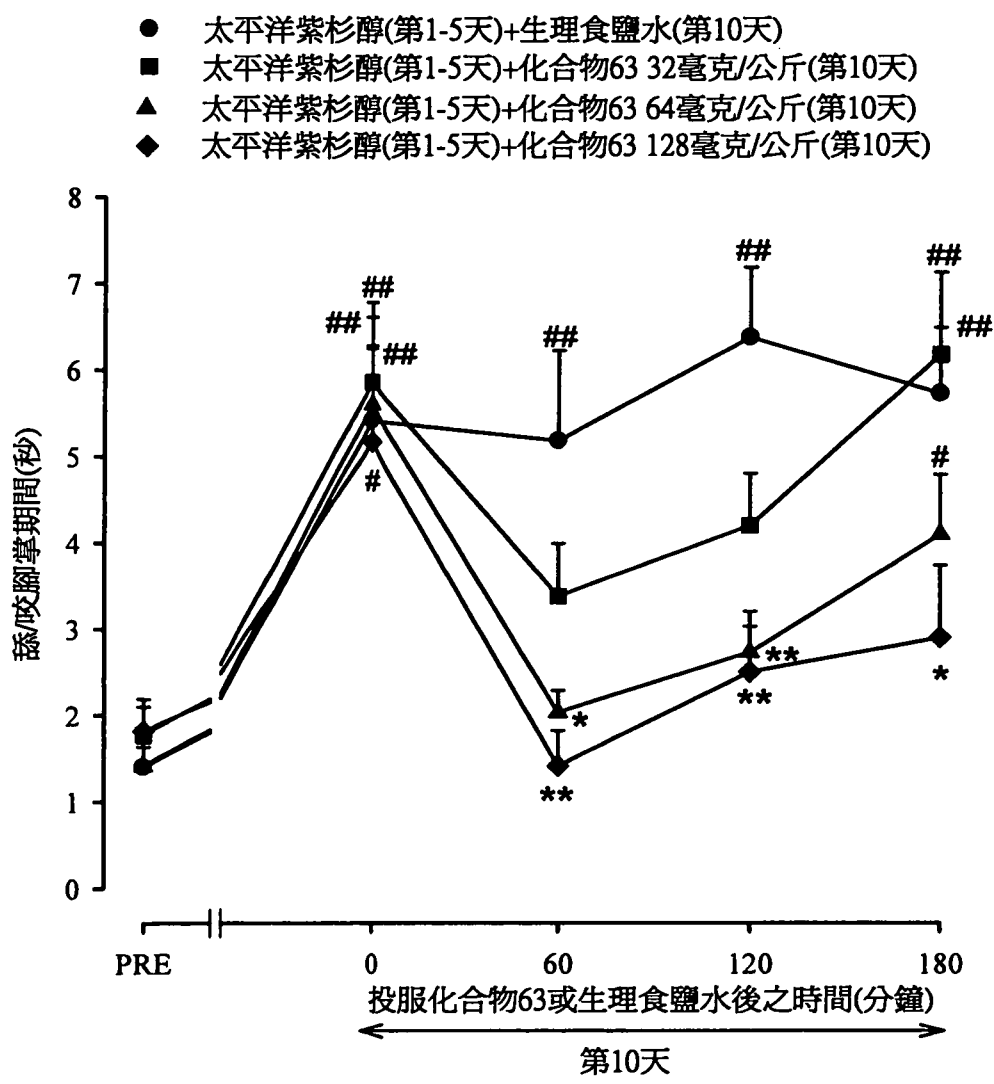
17.如申請專利範圍第14項之組合，其中該疼痛係選自周圍神經病性疼痛、觸感痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、病態痛覺、神經痛、神經炎或神經病變。

18.一種如申請專利範圍第1至7項中任一項所定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體於製造用於治療或預防因化學治療引起之疼痛的藥物之用途。

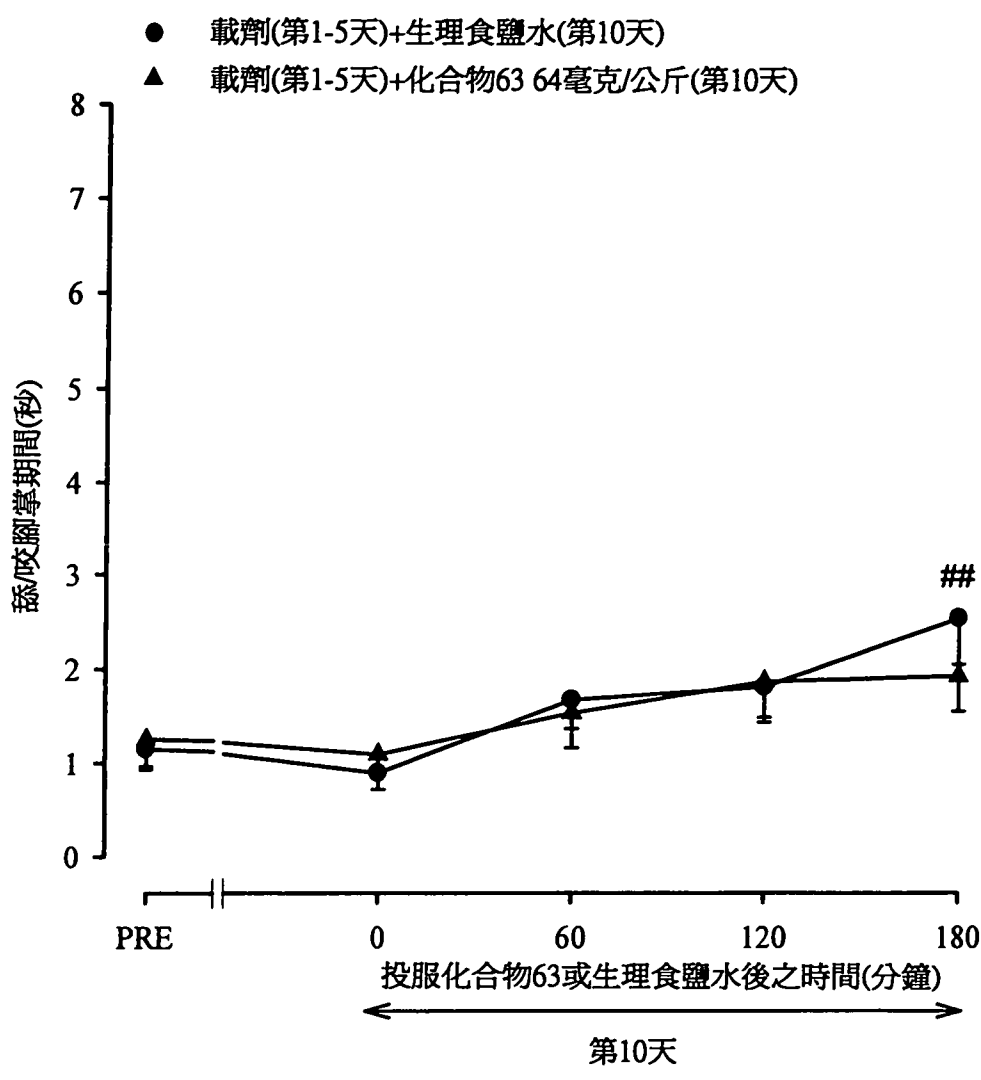
第1圖



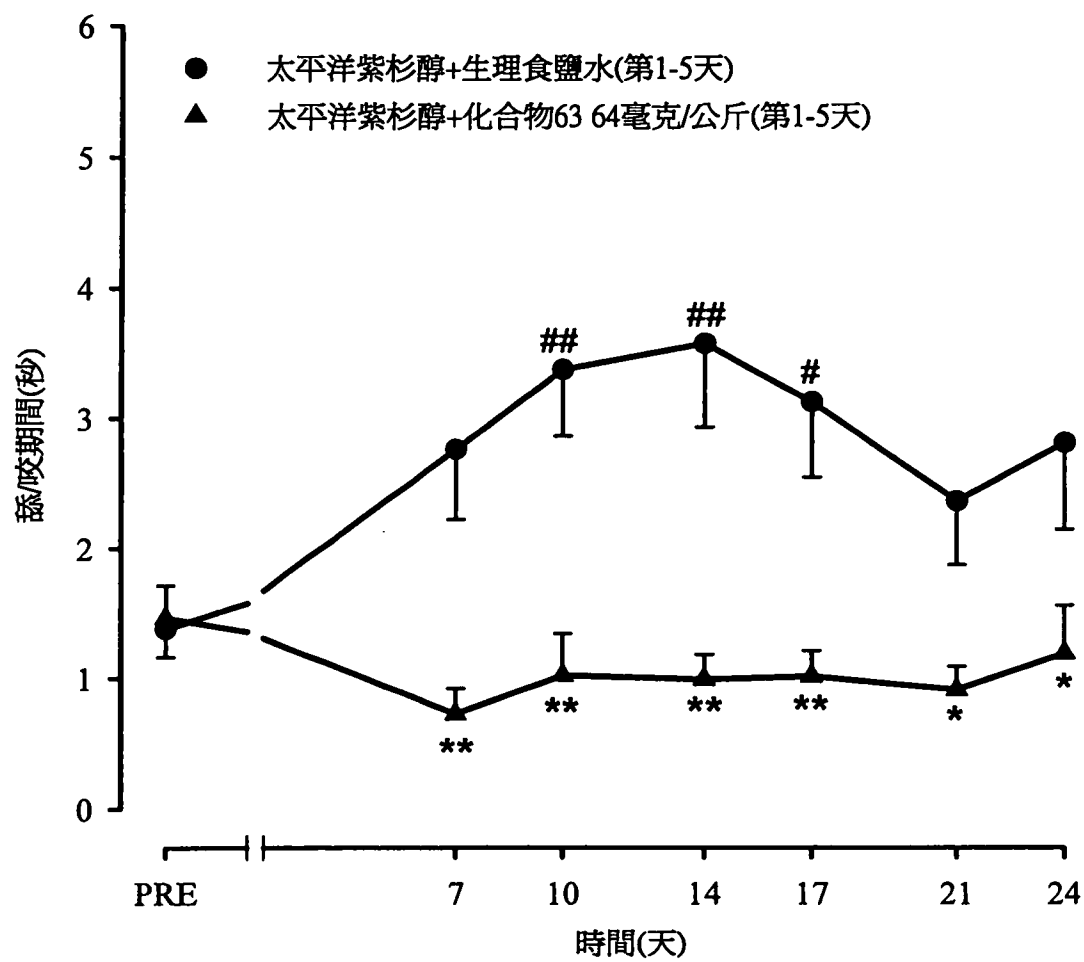
第2圖



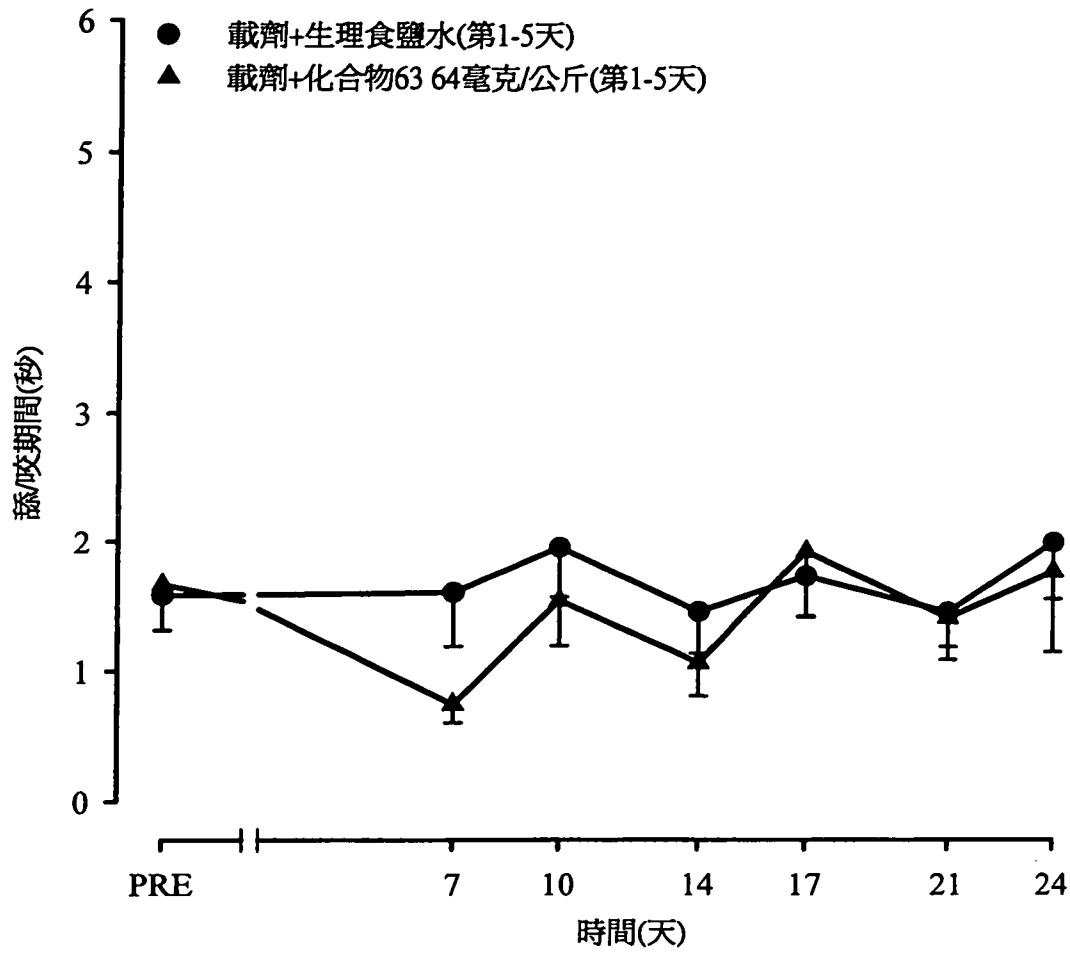
第3圖



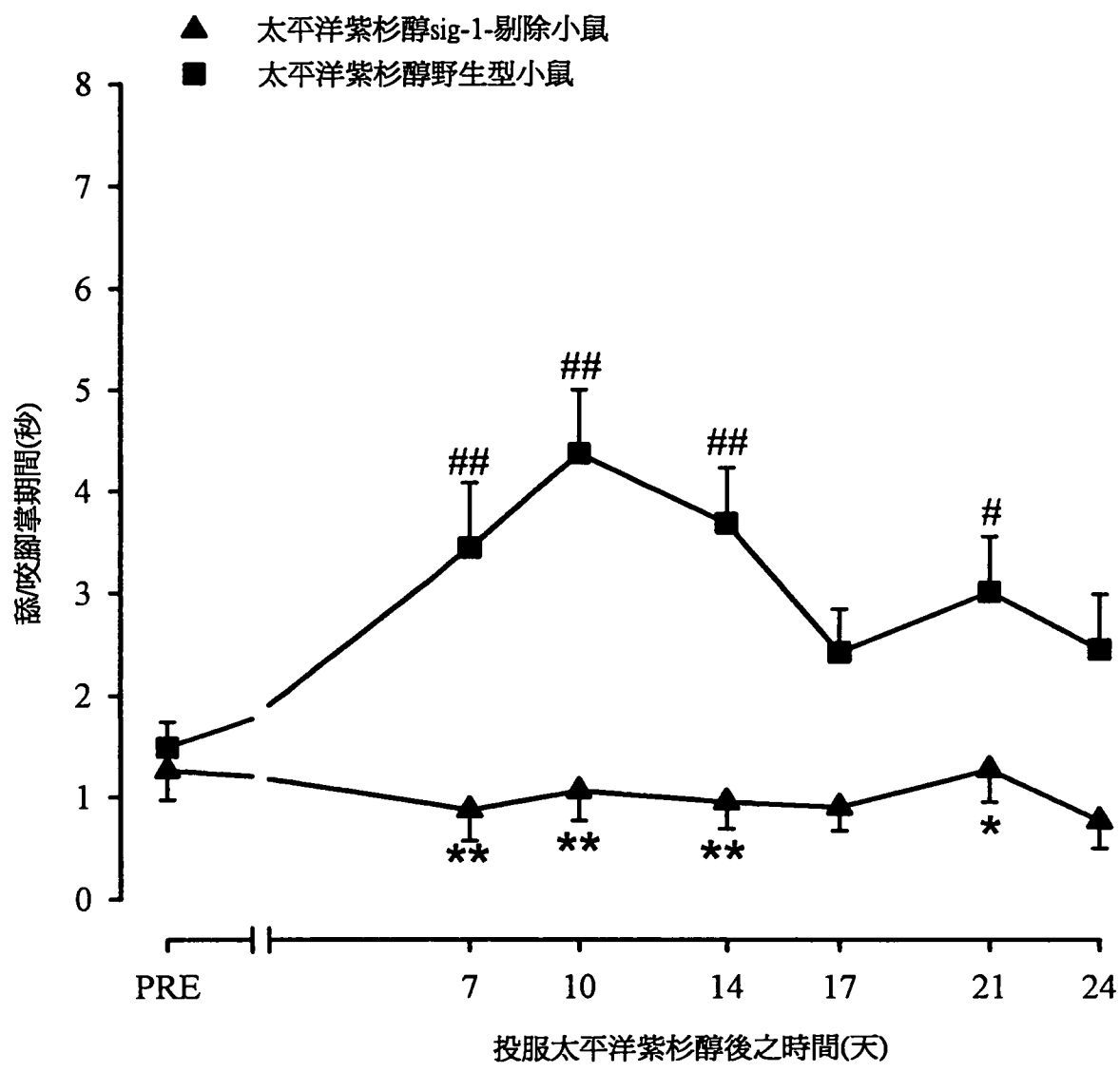
第4圖



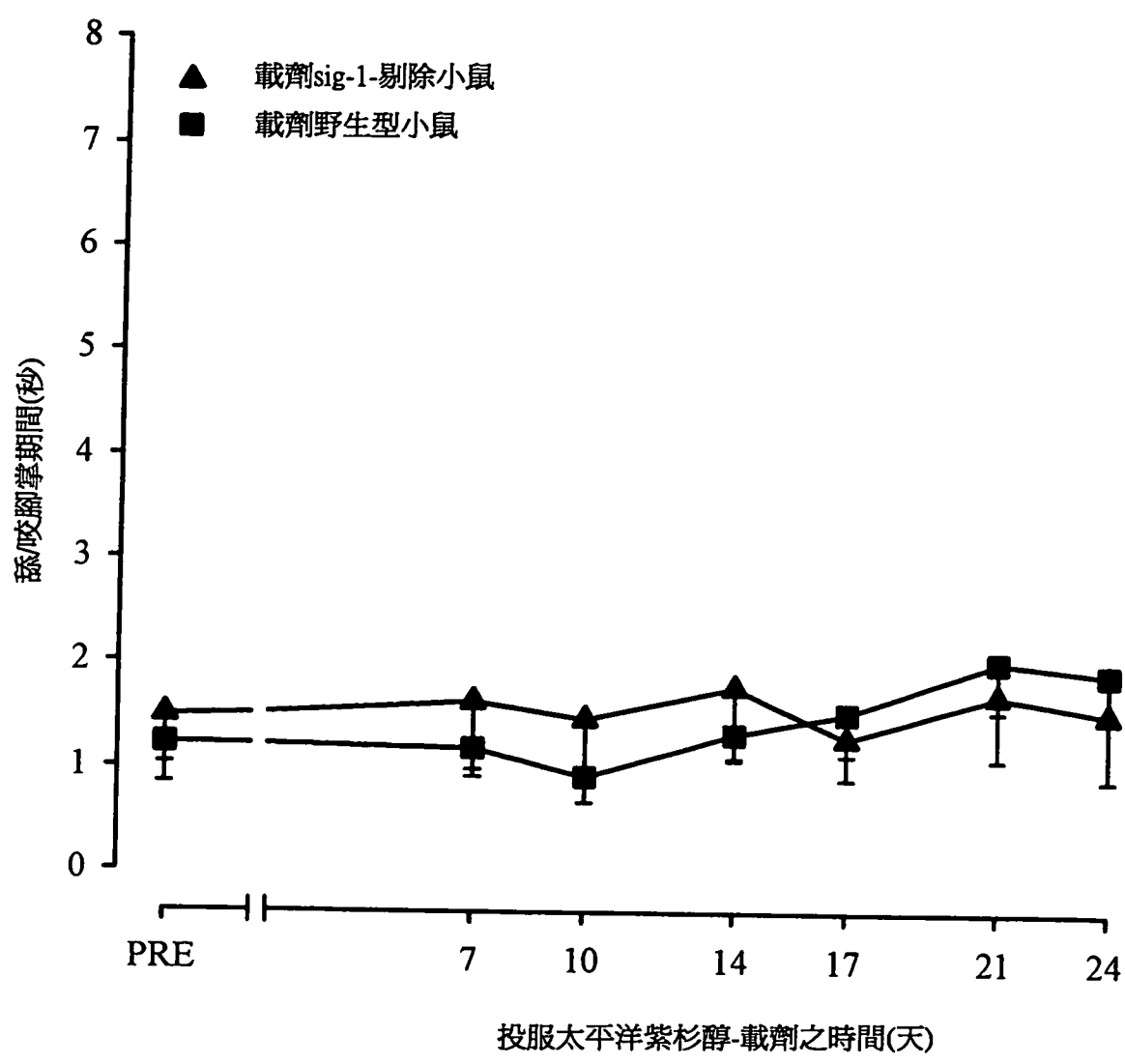
第5圖



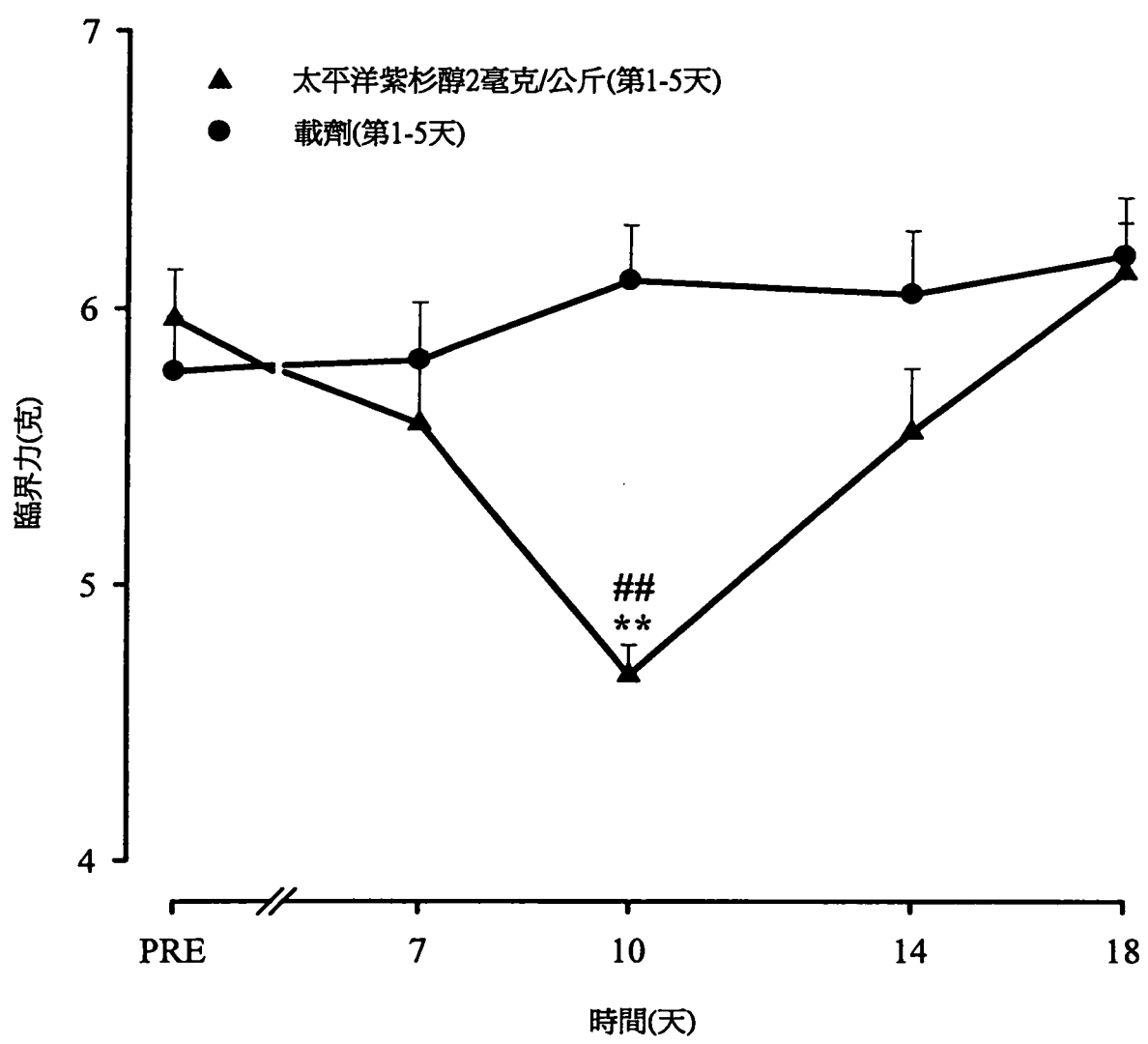
第6圖



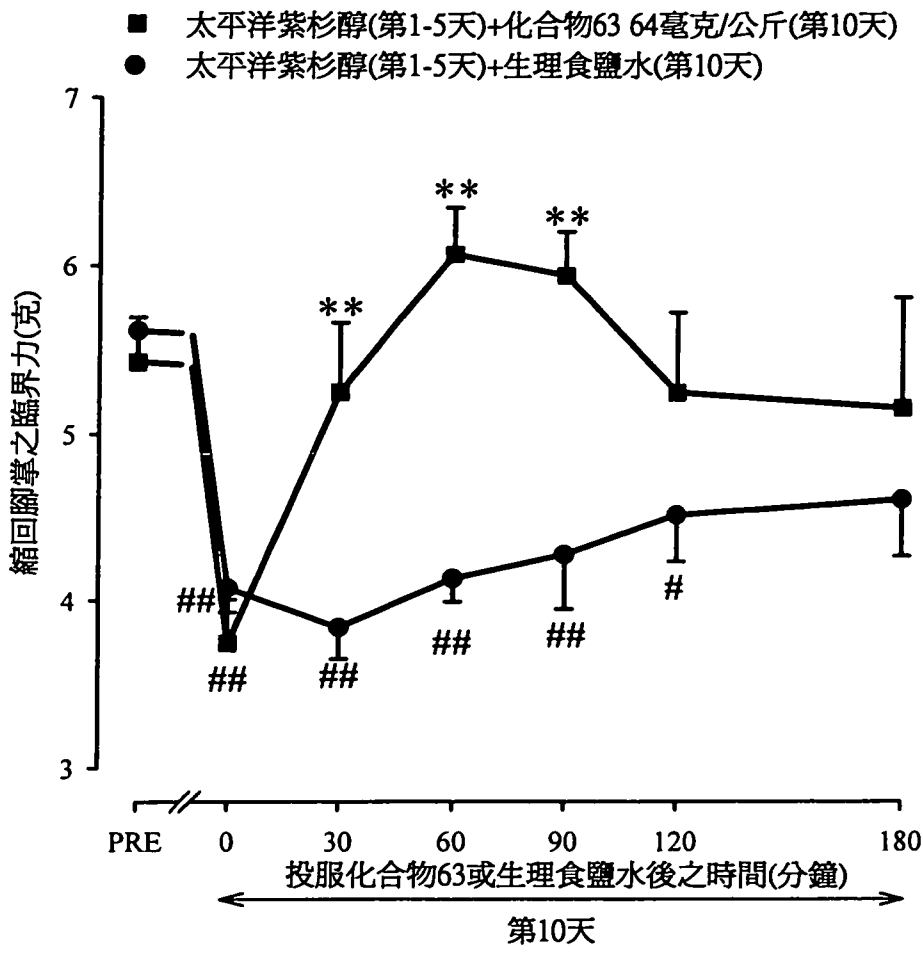
第7圖



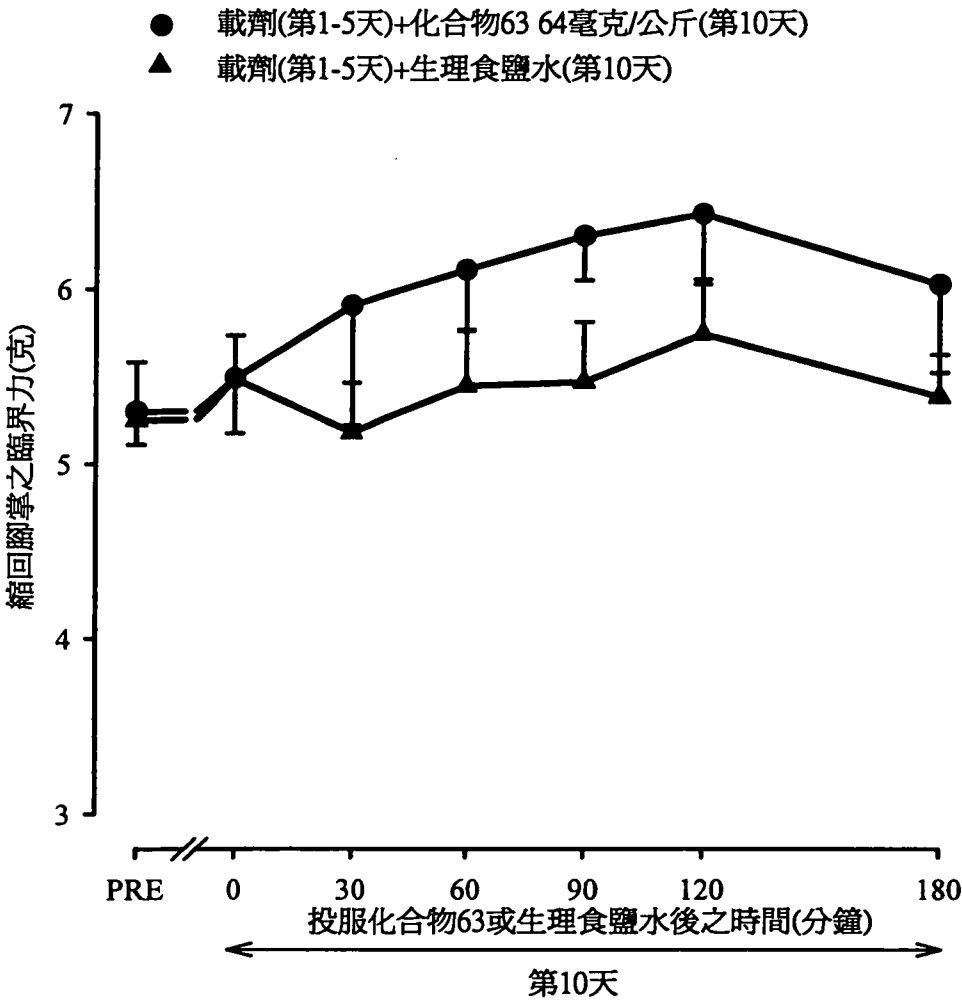
第8圖



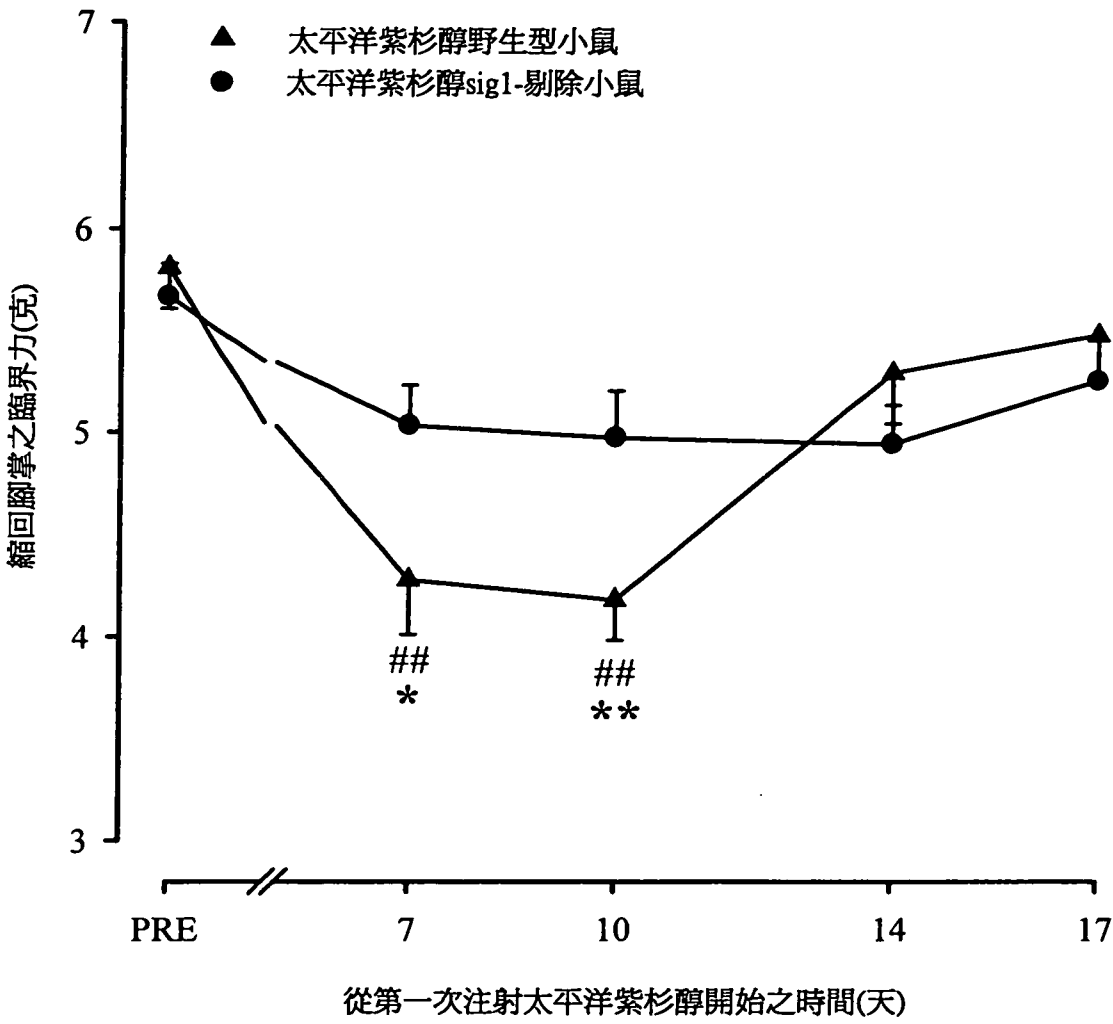
第9圖



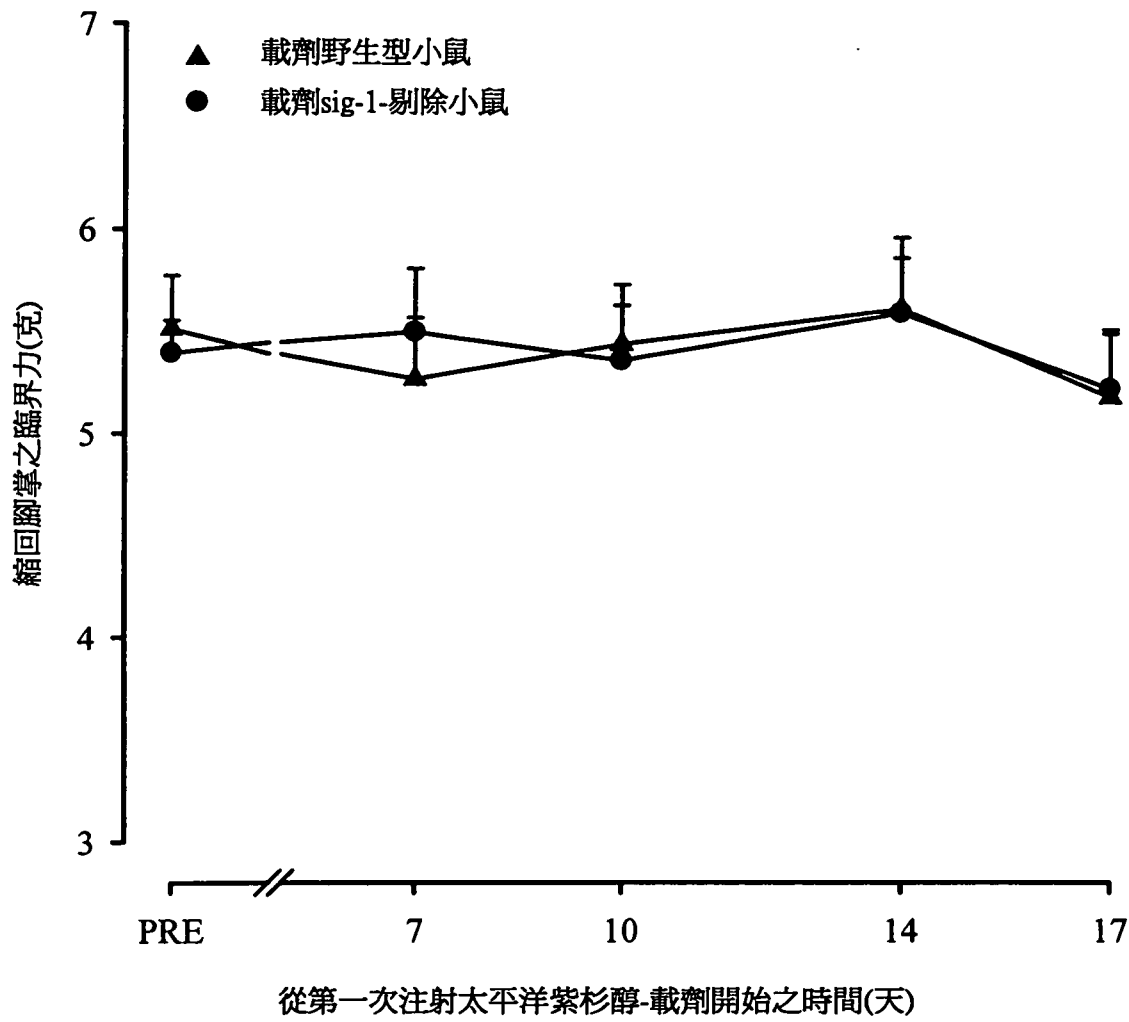
第10圖



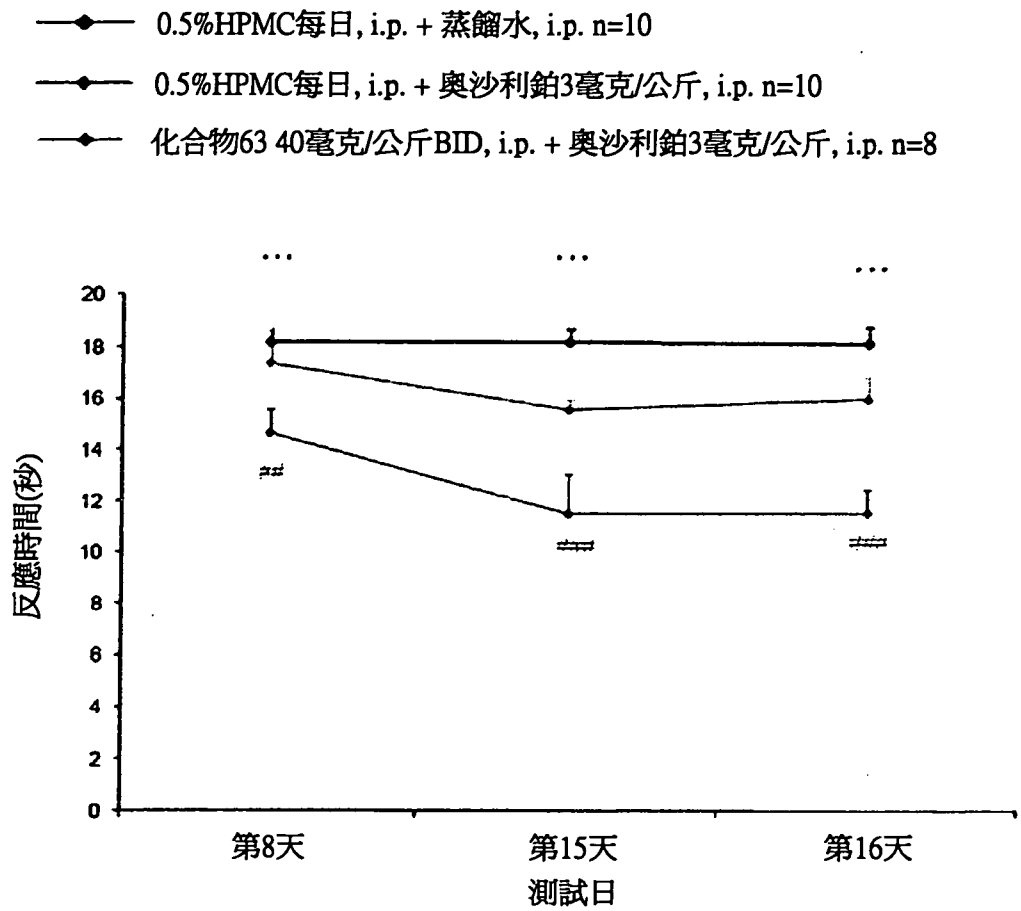
第11圖



第12圖

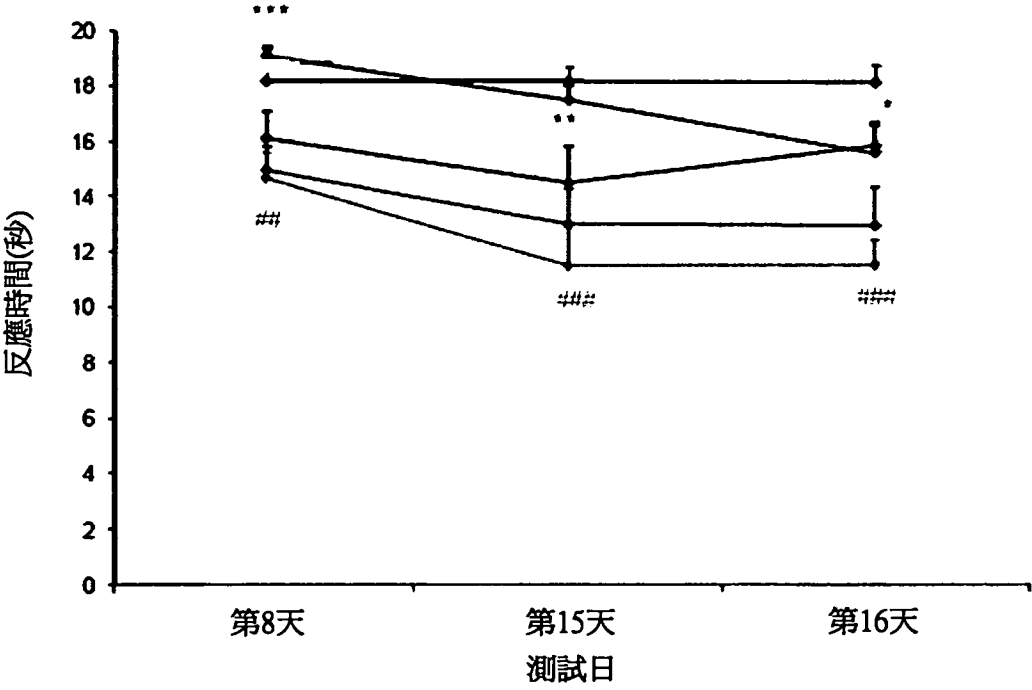


第13圖

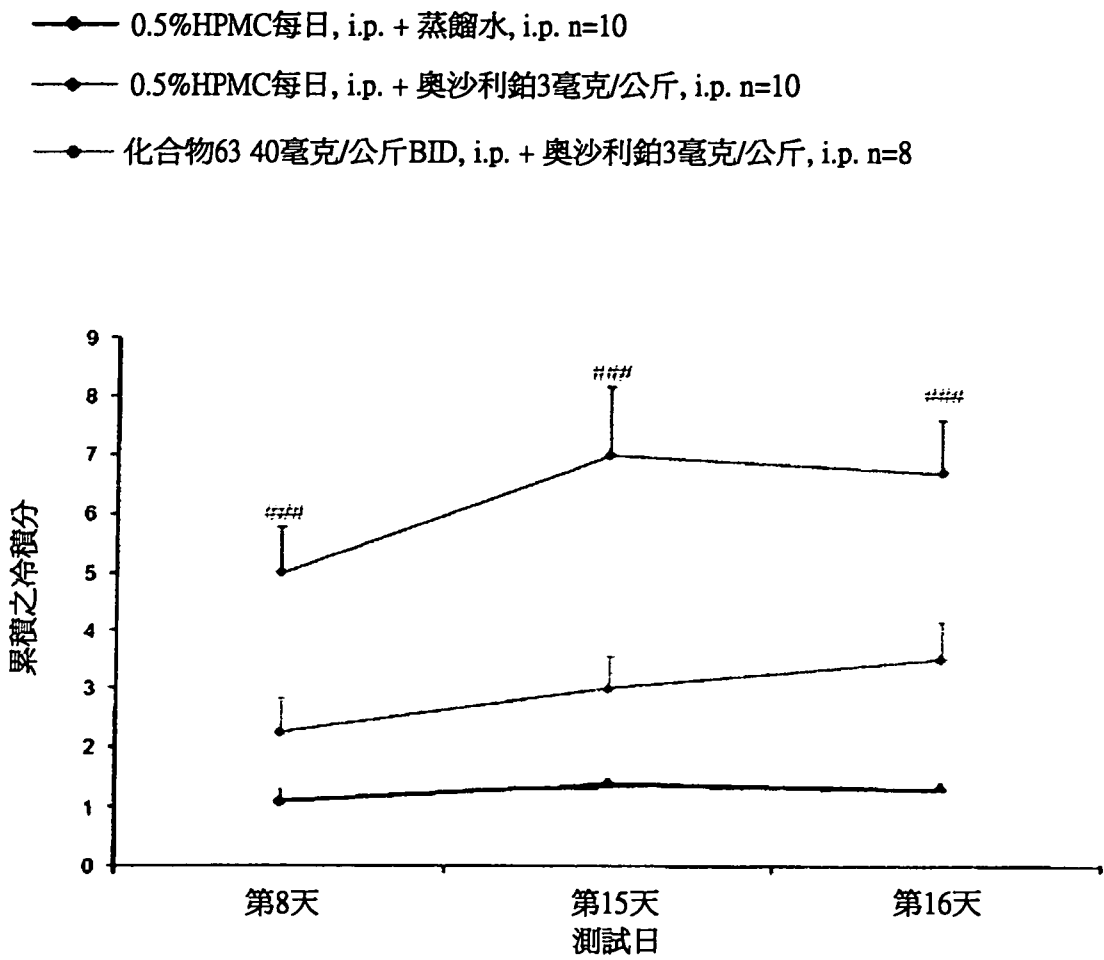


第14圖

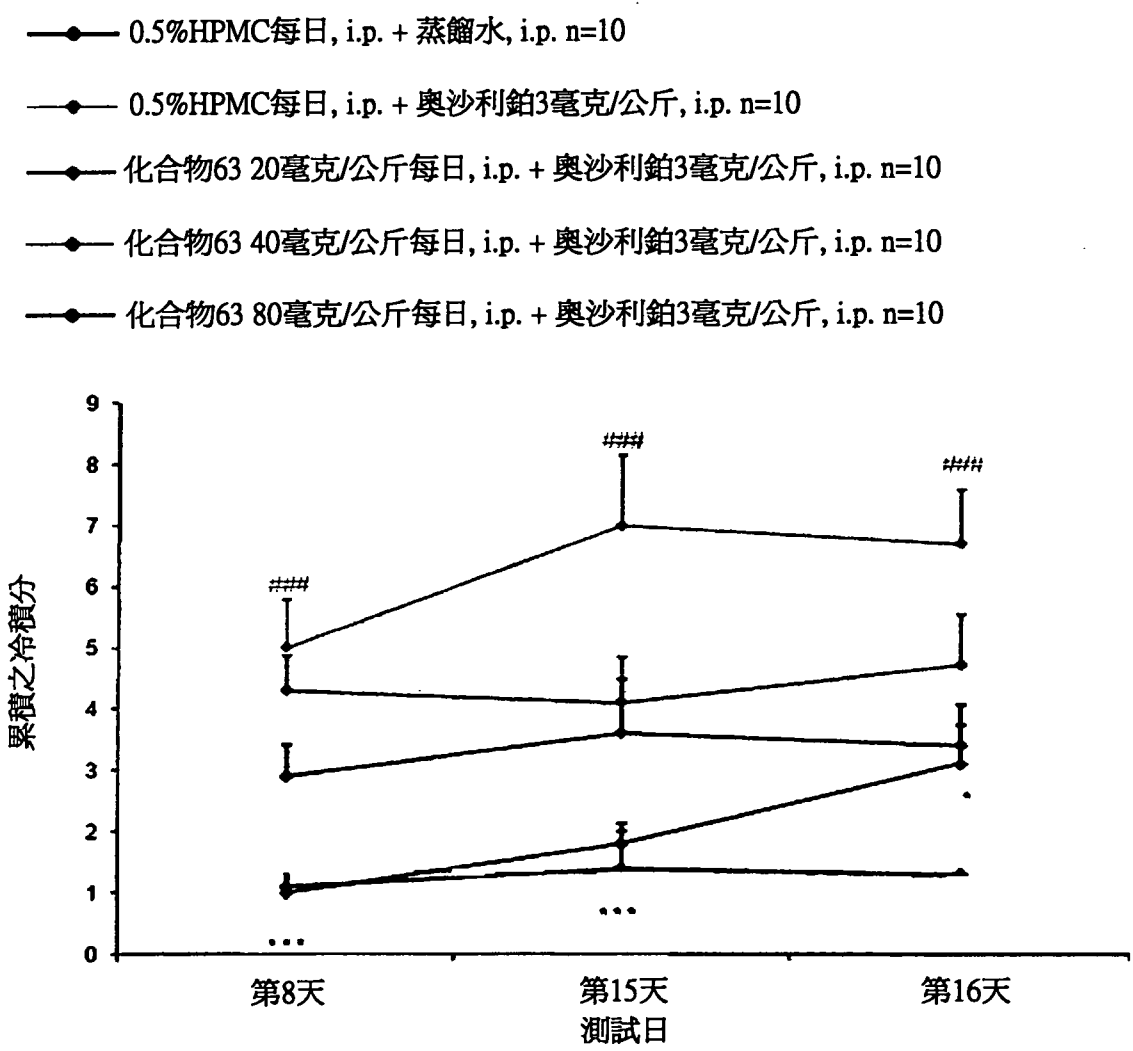
- 0.5%HPMC每日, i.p. + 蒸餾水, i.p. n=10
- 0.5%HPMC每日, i.p. + 奧沙利鉑3毫克/公斤, i.p. n=10
- 化合物63 20毫克/公斤每日, i.p. + 奧沙利鉑3毫克/公斤, i.p. n=10
- 化合物63 40毫克/公斤每日, i.p. + 奧沙利鉑3毫克/公斤, i.p. n=10
- 化合物63 80毫克/公斤每日, i.p. + 奧沙利鉑3毫克/公斤, i.p. n=10



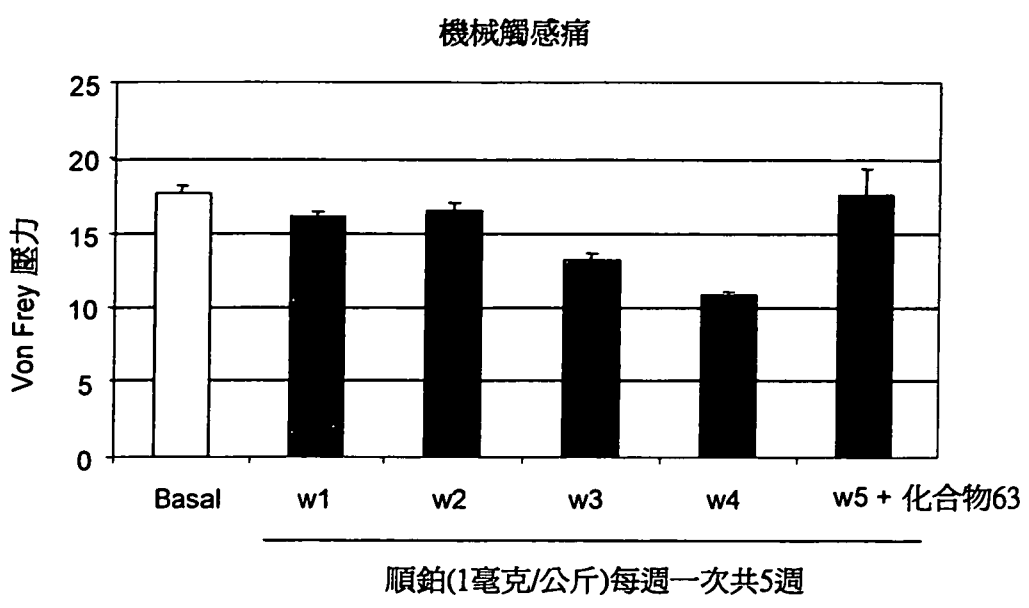
第15圖



第16圖



第17圖



第18圖

