



(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 201607538 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：103143903 (22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/5377 (2006.01)* *C07D231/22 (2006.01)*
A61K31/137 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61P25/04 (2006.01)

(30) 優先權：2013/12/17 歐洲專利局 13382518.2

(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：沙瑪尼羅卡斯塔那多 丹尼爾 ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL (ES)；波蒂略薩利多 恩里克 PORTILLO-SALIDO, ENRIQUE (ES)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 58 頁

(54) 名稱

血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRIS) 和 σ 受體配體組合物
 SEROTONIN-NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS (SNRIS) AND SIGMA RECEPTOR LIGANDS COMBINATIONS

(57) 摘要

本發明涉及一種包含通式(I)的 σ 配體和血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)的協同組合物，含有所述活性物質組合物的藥物，及所述活性物質組合物在製備藥物，特別是用於預防和/或治療疼痛的藥物中的用途。

The invention refers to a synergistic combination comprising a Sigma ligand of general formula (I), and a Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), a medicament comprising said active substance combination, and the use of said active substance combination for the manufacture of a medicament, particularly for the prophylaxis and/or treatment of pain.

指定代表圖：

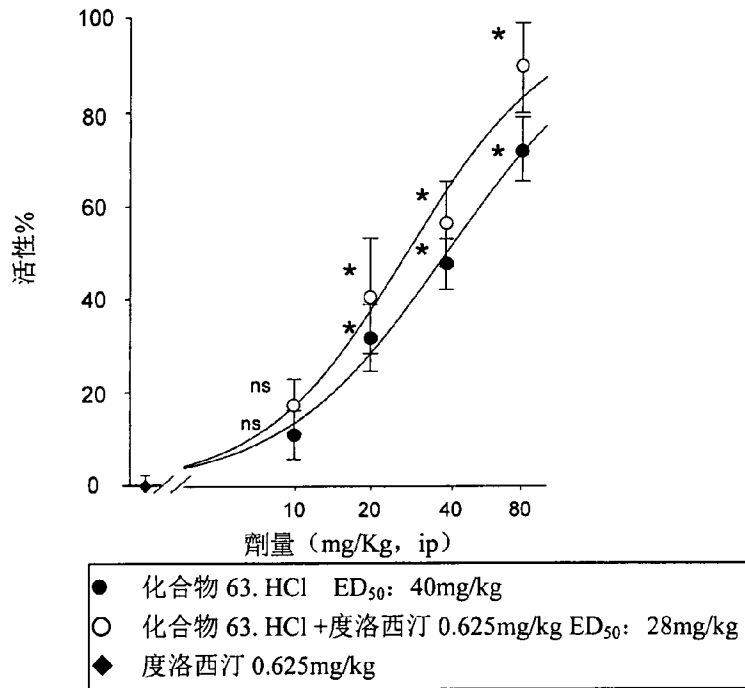
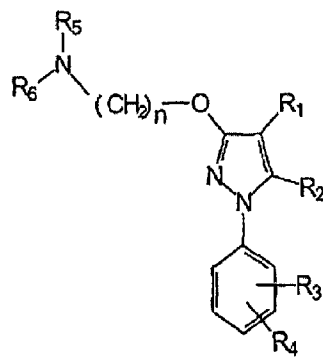


圖 2

特徵化學式：

式(I)



(I)

201607538

發明摘要

※申請案號：103143903

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 231/52 (2006.01)

※申請日：103年12月16日

※IPC分類：A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61P 25/04 (2006.01)

血清素－去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRIs) 和 σ
受體配體組合物

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and sigma receptor
ligands combinations

【中文】

本發明涉及一種包含通式 (I) 的 σ 配體和血清素－去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRI) 的協同組合物，含有所述活性物質組合物的藥物，及所述活性物質組合物在製備藥物，特別是用於預防和/或治療疼痛的藥物中的用途。

【英文】

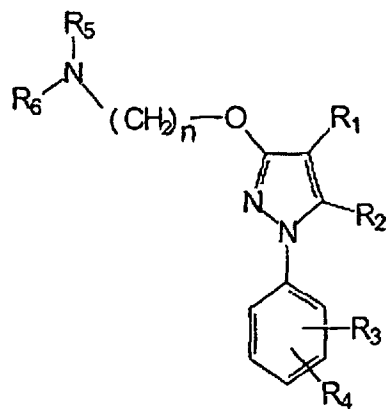
The invention refers to a synergistic combination comprising a Sigma ligand of general formula (I), and a Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), a medicament comprising said active substance combination, and the use of said active substance combination for the manufacture of a medicament, particularly for the prophylaxis and/or treatment of pain.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(2)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)

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)

血清素－去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRIs) 和 σ 受體配體組合物

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and sigma receptor ligands combinations

【技術領域】

本發明涉及一種活性物質組合物，含有其的藥物組合物及其在醫藥中的用途，特別是用於預防和/或治療疼痛。

【先前技術】

疼痛症狀的治療在醫學上有著重要的意義。目前世界範圍內需要另外的疼痛療法。對疼痛症狀的特異療法的迫切需要在鎮痛劑應用領域最近出現的大量科研文獻中都有記載。

國際疼痛研究協會 (IASP) 將疼痛定義為“與實際或潛在的組織損傷或用術語描述這種損傷相關的使人不舒服的感覺和情緒體驗”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (2002), 210)。雖然疼痛是受生理和心理雙重因素影響的複雜的過程而且始終具有主觀性，但是其起因或綜合症是可以分類的。疼痛能夠基

於時間、病因學或生理學標準分類。當疼痛按時間分類時，其可以是急性或慢性的。疼痛按病因學分類，其可以是惡性或良性的。第三種分類是生理學的，其包括傷害性疼痛（由在連接到 A-delta 和 C-纖維的組織中通過特異性感測器的檢測導致的），其能夠分為軀體型疼痛和內臟型疼痛，以及神經性疼痛（由對神經系統的刺激或損傷導致的），其能夠分為周圍神經性疼痛和中樞神經性疼痛。疼痛是軀體感覺系統對傷害性刺激的正常生理反應，其使個體對實際或潛在的組織損傷警覺。疼痛提示我們損傷或疾病的保護作用，通常在完全痊癒或病症治癒時減輕。然而，疼痛可能源於以下一種或多種特徵的病理學狀態：無傷害性刺激的疼痛（自發性疼痛）、短暫刺激的持續增加的回應（持續性疼痛或痛覺過度）、降低的疼痛閾值（異常性疼痛）、對閾上刺激的增加的回應（痛覺過敏）、未損傷組織的疼痛延伸和痛覺過敏（牽涉性疼痛和繼發性痛覺過敏）以及異常感覺（例如，感覺遲鈍、感覺異常）。

血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑（SNRIs）是用於治療重度抑鬱症和其他情緒紊亂的一類抗抑鬱藥物，通過抑制血清素和去甲腎上腺素重吸收（再攝取）到 CNS（中樞神經系統）的細胞中，來提高血清素和去甲腎上腺素的水準。已經有許多研究證明抗抑鬱藥的鎮痛作用，提供了證據說明抗抑鬱藥在治療所謂的“慢性疼痛”中是有益的。持續性疼痛狀態的發病機理中涉及的準確機制還不完全清楚，但人們越來越認識到，在內源性疼痛抑制途徑中

血清素和去甲腎上腺素的去抑制及不平衡可能導致持續性疼痛（Sussman, 2003; Marks 等, 2009）。

文拉法辛（Venlafaxine）是最早和最常使用的 SNRI。它由惠氏公司在 1994 年推出。文拉法辛的再攝取效應是劑量依賴性的。低劑量時其僅作用於血清素的傳遞，中劑量時其作用於血清素和去甲腎上腺素系統，然而在高劑量時，其還可以影響多巴胺的神經傳遞（Marks 等, 2009）。除了文拉法辛，去甲文拉法辛、度洛西汀（Duloxetine）、米那普郎（Milnacipram）、左旋米那普郎（Levomilnacipram）、西布曲明（Sibutramine）或比西發定（Bicifadine）是其他已知的 SNRIs（血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑）。

SNRIs 的臨床適應症包括重度抑鬱症（MDD）、廣泛性焦慮症（GAD）、社交焦慮症（SAD）、恐慌症、神經性疼痛、纖維肌痛和慢性肌肉骨骼疼痛。

已經報導了許多 SNRIs 相關的副作用。最常見的包括食欲不振、體重下降和睡眠不足。還可能包括嗜睡、頭暈、疲勞、頭痛、自殺性想法增加、嘔吐、噁心/嘔吐、性功能障礙 [包括性欲減少和難以達到高潮（性快感缺失）] 及尿滯留。去甲腎上腺素水準升高有時會導致焦慮、輕度脈搏升高和血壓升高。具有高血壓和心臟病風險的人應該監測其血壓。因此 SNRIs 的治療效用受不希望的不良反應所限制。

已經鑒定出 σ 受體的兩個亞型（ σ -1 受體和 σ -2 受體）

(Cobos 等, 2008)。由於一些配體的交叉反應性受阿片類受體困擾許多年， σ -1 受體是錨定在內質網和質膜的分子量為 24-kDa，具有 223 個氨基酸的蛋白質 (Cobos 等, 2008; Maurice 和 Su, 2009)。 σ -1 受體是唯一的配體-調節分子伴侶，其在應激或病理條件下被啟動並與幾種神經遞質受體和離子通道相互作用，以調節它們的功能。報導的臨床前 σ -1 受體配體的作用與 σ -1 受體在中樞敏感化和疼痛過敏中的作用一致，並顯示出 σ -1 受體拮抗劑作為單一療法用於治療神經性疼痛的潛在治療用途 (Romero 等, 2012)。

根據本發明的通式 (I) 的吡啶衍生物在 WO 2006/021462 中被描述為對 σ 受體具有藥理活性的化合物，特別是用於預防和/或治療疼痛。

所述通式 (I) 的 σ 配體的藥物組合物 (WO 2011/064296 A1)、鹽 (WO 2011/064315 A1)、多晶型物及溶劑化物 (WO 2011/095579 A1) 和其他固體形式 (WO 2012/019984 A1)，以及與其他活性物質例如阿片類藥物或鴉片製劑的組合 (WO 2009/130310 A1, WO 2012/016980 A2, WO 2012/072782 A1) 或與化療藥物的組合 (WO 2011/018487 A1, WO 2011/144721 A1) 都已公開。

如上所述，SNRIs 的治療效用受不良副作用所限制，所述副作用包括心血管和胃腸道毒性。因此，需要旨在減少 SNRIs 適應症特別是鎮痛所需劑量的方法，以改善其治

療範圍並擴展其臨床應用。

【發明內容】

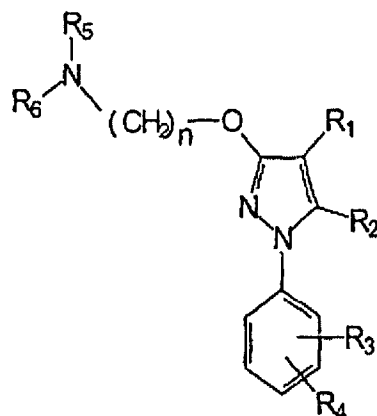
本發明的目的是提供一種適合於預防和/或治療疼痛的藥物，當其用於預防和/或治療疼痛時，優選地不顯示 SNRIs 的不良副作用，或該不良副作用至少頻次更少和/或較不明顯。

本發明的發明人已發現並證實某些特定的 σ 受體配體與 SNRIs 的聯合施用令人驚訝地可協同增強鎮痛作用。

特別是，本發明的發明人已發現並證實某些特定的 σ 受體配體與 SNRIs 的聯合施用會協同增強 SNRIs 的鎮痛作用，表明 σ 配體與 SNRI 的組合減少了達到有效鎮痛所需的 SNRI 的劑量。

同樣地，本發明的發明人發現並證實了特定的 σ 受體配體與 SNRIs 的聯合施用協同地增強 σ 配體的鎮痛作用。

因此，本發明的一方面涉及包含至少一種血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRI) 和至少一種通式(I)的 σ 配體的協同組合物，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物。



(I)

其中，

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

R_2 選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳基烷基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的雜環烷基、
 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素組成的組；

R_3 和 R_4 獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代

或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳基烷基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素組成的組，或它們與苯基共同形成任選的取代的稠環系統；

R_5 和 R_6 獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳基烷基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和鹵素組成的組，

或者與它們所連接的氮原子共同形成取代或未被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 0、1 或 2；

R_8 和 R_9 各自獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的烷氧基、取代或未被取代的芳氧基和鹵素。

更優選地，根據本發明的 σ 配體是上述定義的通式 (I) 的選擇性 σ -1 拮抗劑受體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醫藥的協同組合物，其包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面涉及用於預防和/或治療疼痛的協同組合物，其包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面涉及協同組合物在製備用於預防和/或治療疼痛的藥物中的用途，所述協同組合物包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面是一種治療和/或預防患有疼痛或可能遭受疼痛的患者的方法，所述方法包括向需要這種治療或預防的患者施用治療上有效量的協同組合物，所述協同組合物包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面涉及通過增強 SNRI 的鎮痛作用用於預防和/或治療疼痛的協同組合物，其包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面涉及通過增強 SNRI 的鎮痛作用的協同組合物在製備用於預防和/或治療疼痛的藥物中的用途，所述協同組合物包含至少一種上述定義的通式 (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，及至少一種 SNRI。

本發明的另一方面涉及通式 (I) 的 σ 配體用於增強 SNRIs 鎮痛作用的用途。

本發明的藥物協同組合物可以配製成用於其同時、單獨或按順序施用。

其他方面及優選實施方案還將在下文詳述及權利要求中定義。

【圖式簡單說明】

圖 1: 化合物 63·HCl (5、10、20、40 和 80 mg/kg) 在大鼠術後疼痛模型的機械性異常性疼痛中對文拉法辛 (2.5 mg/kg) 增強的鎮痛作用，n=10，*：p < 0.05；ns：p > 0.05 Dunnett，化合物 63·HCl + 文拉法辛 vs. 文拉法辛。

圖 2: 化合物 63·HCl (10、20、40 和 80 mg/kg) 在大鼠術後疼痛模型的機械性異常性疼痛中對度洛西汀 (0.625 mg/kg) 增加的亞活性劑量，n=10，*：p < 0.05；ns：p > 0.05 Dunnett，化合物 63·HCl + 度洛西汀 vs. 度洛西汀。

【實施方式】

活性成分的功效有時可通過加入其他（活性）成分而提高。更罕見地，觀察到的成分組合物的功效可能明顯地高於由使用單個成分的量所預期的功效，因此表明組合物成分的活性增強。

本發明人已發現通式 (I) 的 σ 受體配體能夠增強 SNRIs 的鎮痛作用。

在本發明的上下文中，以下術語的詳細說明如下。

“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餘部分連接。典型的烷基具有 1 至約 12 個，1 至約 8 個，或 1 至約 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。烷基可以任選地被一個或多個取代基取代，例如芳基、鹵基、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、醯基、烷氧羰基、雜環基、氨基、硝基、巰基、烷硫基等。如果由芳基取代，其相當於“芳基烷基”基團，例如苯甲基或苯乙基。如果由雜環基取代，其相當於“雜環烷基”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餘部分連接。典型的烯基具有 2 至約 12 個，2 至約 8 個，或 2 至約 6 個碳原子。在具體的實施方案中，烯基基團是乙烯基、1-甲基-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或丁烯基。

“炔基”是指含有至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵的直鏈或支鏈烴鏈基團，並通過單鍵與分子的其餘部分

連接。典型的炔基具有 2 至約 12 個，2 至約 8 個，或 2 至約 6 個碳原子。在具體的實施方案中，炔基基團是乙炔基、丙炔基（例如，1-丙炔基、2-丙炔基），或丁炔基（例如，1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基）。

“環烷基”是指飽和或部分飽和的脂環烴。典型的環烷基含有 1 至 3 個單獨和/或稠合環和 3 至約 18 個碳原子，優選地 3 至 10 個碳原子，例如環丙基、環己基或金剛烷基。在具體的實施方案中，環烷基含有 3 至約 6 個碳原子。

“芳基”是指單環和多環基團，其包括包含單獨和/或稠合的芳基基團的多環基團。典型的芳基基團含有 1 至 3 個單獨環或稠環和 6 至大約 18 個碳環原子，例如苯基、萘基（例如，2-萘基）、茚基、菲基或蒽基基團。

“雜環基”包括芳香族和非芳香族雜環基團。

“芳香族雜環基”或“雜芳基”是指含有 1 至 3 個單環和/或稠環和 3 至約 18 個環原子的雜芳族基團。優選地，雜芳族基團含有 5 至約 10 個環原子。本發明化合物中合適的雜芳族基團含有一個、兩個或三個選自 N、O 或 S 原子的雜原子，並包括，例如，香豆素基（包括 8-香豆素基）、喹啉基（包括 8-喹啉基）、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、嘧啶基、咪喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、異惡唑基、惡唑基、咪唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、吡嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、惡二唑基、噻二唑基、呋呔基、噻吩基、

三嗪基、噻啉基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並呋呋基、苯並噻吩基、苯並噻唑基、苯並惡唑基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃並吡啶基。

“非芳香族雜環基”是指含有 1 至 3 個單獨環和/或稠環和 3 至約 18 個環原子的雜脂環 (heteroalicyclic) 基團。優選地雜脂環基團含有 5 至約 10 個環原子。在本發明化合物中合適的雜脂環基團含有一個、兩個或三個選自 N、O 或 S 原子的雜原子，並包括，例如，吡咯烷基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻烷基 (thioxanyl)、呋嗪基、氮雜環丁烷基 (azetidiny) 、氧雜環丁烷基 (oxetanyl) 、硫雜環丁烷基 (thietanyl) 、高吡啶基 (homopiperidiny) 、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜基，氧氮雜基、二氮雜基、三氮雜基 (thiazepiny) 、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氫吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、吡啶基、二噻烷基、二硫戊環基、二氫吡喃基、二氫噻吩基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吡啶基以及喹啉基。

“烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基團，其中 R_a 是如上定義具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）氧鍵且典型地具有 1 至約 12 個，1 至約 8 個或 1 至約 6 個碳原子的烷基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基等。



“芳氧基”是指式 -O-芳基的基團，其中芳基如前定義的。芳氧基化合物的一些例子是 -O-苯基（即苯氧基）、-O-對-甲苯基、-O-間-甲苯基、-O-鄰-甲苯基或 -O-萘基。

“氨基”是指式 -NH₂、-NHR_a 或 -NR_aR_b，的基團，任意地季銨化。在本發明的實施方案中，每個 R_a 和 R_b 獨立地選自氫和如上定義的烷基。因此，氨基的例子是，甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、丙氨基等。

“鹵素 (halogen)”、“鹵基 (halo)”或“鹵素 (hal)”是指溴基、氯基、碘基或氟基。

“稠環系統”是指含有稠環的多環系統。典型地，稠環系統含有 2 個或 3 個環和/或至多 18 個環原子。如上定義的，環烷基、芳基和雜環基可以形成稠環系統。因此，稠環系統可以是芳香族的、部分芳香族的或非芳香族的，且可含有雜原子。螺環系統不是該定義的稠合多環，但本發明的稠合多環系統自身可通過系統的單環原子具有與其相連的螺環。稠環系統的例子是，但不限於，金剛烷基、萘基（例如，2-萘基）、茛基、菲基、蔥基，芘基、苯並咪唑、苯並噻唑等。

除非說明書中另有其他特別說明，如果適用的話所有基團可以任選地被取代。在本發明的化合物中涉及的取代基指的是這樣特定的一部分，即其可以在一個或多個（例如，1、2、3 或 4）有效位點上由一個或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；疊氨基；醯基，如烷醯基，例如 C₁₋₆ 烷醯基等；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，且更優選地 1 至 3 個碳原子的基團；烯基和炔基，包括具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）不飽和鍵和 2 至約 12 個碳原子或 2 至約 6 個碳原子的基團；烷氧基，具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）氧鍵和 1 至約 12 個碳原子，或 1 至約 6 個碳原子的基團；芳氧基，例如苯氧基；烷硫基，包括具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）硫醚鍵和 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子的部分；烷基亞磺醯基，包括具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）亞磺醯基鍵和 1 至約 12 個碳原子，或 1 至約 6 個碳原子的部分；烷磺醯基，包括具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）磺醯基鍵和 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子的部分；氮烷基，例如具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4）氮原子和 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子的基團；羧基芳基，具有 6 個或更多的碳，特別是苯基或萘基和例如苯甲基的芳烷基。

術語“鹽”必須理解為根據本發明使用的任何形式的化合物，其中所述化合物是離子形式或是帶電荷的，並與抗衡離子（陽離子或陰離子）結合或在溶液中。該定義還包括季胺鹽以及分子與其它分子和離子的複合物，特別地，通過離子相互作用形成的複合物。特別地，該定義包括生理學上可接受的鹽；該術語必須理解為等同於“藥理學上可接受的鹽”或“藥學上可接受的鹽”。

在本發明中，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/或哺乳動物中應用時，生理學上耐受的任何鹽（通常指其是沒有毒性的，尤其是在存在抗衡離子的情況下）。在本發明中，這些生理學上可接受的鹽可由陽離子或城基形成，並且可理解為這樣的鹽，即由至少一種根據本發明使用的化合物-通常是酸（去質子化的）形成的鹽，例如陰離子和至少一種生理學可耐受的陽離子，優選無機的，特別是當其用於人和/或哺乳動物中。城和鹼土金屬的鹽類，以及那些由銨陽離子（ NH_4^+ ）形成的鹽是特別優選的。優選的鹽是由（單）或（雙）鈉，（單）或（雙）鉀、鎂或鈣形成的那些鹽。在本發明中，特別是當用於人和/或哺乳動物時，這些生理學上可接受的鹽還可以由陰離子或酸形成，並理解為由至少一種根據本發明使用的化合物形成的鹽-通常是質子化的，例如在氫中-例如陽離子和至少一個生理學上耐受的陰離子。在本發明中，特別是當用於人和/或哺乳動物時，該定義具體包括由生理學上耐受的酸形成的鹽，即，特定的活性化合物與生理學上耐受的有機或無機酸形成的鹽。這種類型的鹽的例子有：由鹽酸、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、乳酸或檸檬酸形成的鹽。

根據本發明，術語“溶劑化物”應該理解為根據本發明的任何形式的化合物，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）結合，特別包括水化物和醇化物，例如甲醇化物。優選的溶劑化物是水化物。

任何化合物，即本文中涉及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，並包含在體內轉化成本發明的化合物的那些衍生物。前體藥物的例子包括但不限於本文中涉及的化合物例如式(I)的化合物的衍生物，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鹽類似物。優選地，具有羧基官能團的化合物的前體藥物是低烷基羧酸酯。羧酸酯是由分子中存在的任意羧酸部分酯化很容易地形成的。前體藥物能夠典型地使用眾所周知的方法製備，例如在“Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development”第7版(Donald J. Abraham ed., 2010, Wiley), “Design of Prodrugs”(H. Bundgaard ed., 1985, Elsevier), “A Textbook of Drug Design and Development”(P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., 1991, Harwood Academic Publishers; Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs", 第113-191頁)和“Textbook of Drug Design and Discovery”第四版(P. Krogsgaard-Larsen 等 ed., 2010, Taylor & Francis)中所描述的方法。

本文涉及的任何化合物是指這種特定化合物以及某些變體或變形。特別是，本文涉及的化合物可能具有非對稱中心且因此存在不同對映體或非對映體形式。因此，本文涉及的任何給定的化合物是指任一消旋體，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，關於雙鍵的立體異構體或幾何異構體也是可能的，因此在一些情況下，分子可存在（E）-異構體或（Z）-異構體（反式異構體和順式異構體）形式。如果分子含有多個雙鍵，每個雙鍵可具有自身的立體異構體，其可與分子的其它雙鍵的立體異構體相同或不同。此外，本文中涉及的化合物可以阿托異構體形式存在。所有立體異構體包括本文涉及的化合物的對映異構體、非對映異構體、幾何異構體和阿托異構體，及其混合物，都在本發明的範圍內。

此外，本文所涉及的任何化合物都以互變異構體形式存在。特別地，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，這些異構體以平衡態存在並且很容易從一種同分異構的形式轉變為另一種。常見的互變異構體對是胺-亞胺、醯胺-亞胺酸、酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺等。

除非另有說明，本發明的化合物也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，或至少有一個碳原子被¹³C-或¹⁴C-富集的碳取代，或至少一個氮原子被¹⁵N富集的氮取代的化合物，這些化合物同樣在本發明的範圍內。

本發明的化合物或其鹽或其溶劑化物，優選地以藥學上可接受的或基本上純的形式存在。藥學上可接受的形式尤其是指具有藥學上可接受的純度水準，不包括常見的藥

物添加劑，如稀釋劑和載體，並且不包括在正常劑量水準上被認為有毒性的物質。藥物的純度水準優選高於 50%，更優選高於 70%，最優選高於 90%。在優選的實施方案中，式 (I) 中的化合物，或其鹽、其溶劑化物或其前體藥物的純度高於 95%。

如本文所使用的，術語“治療 (treat) ”、“治療 (treating) ”和“治療 (treatment) ”包括發病後，消除、除去、逆轉、緩和、減輕或控制疼痛。

如本文所使用的，術語“預防 (prevention) ”、“預防 (preventing) ”、“預防 (preventive) ”、“預防 (prevent) ”和預防 (prophylaxis) 指的是在疾病發作之前，治療以避免、使減少到最小或阻礙疾病或症狀的發作或發展的能力，在本文中指疼痛。

因此，總的來說，“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患者的疾病相關的症狀，其中抑制或改善具有廣義含義，是指至少參數的量有所減少，例如，與接受治療的疾病相關的症狀，例如疼痛。同樣地，本發明的方法還包括完全抑制症狀的情況，例如，防止發生或停止，例如終止，從而使患者不再遭受所述疾病。同樣地，該方法包括預防和控制疼痛，特別是周圍神經性疼痛、中樞神經性疼痛、異常性疼痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、痛覺過度、神經痛、神經炎或神經病變。

如本文所使用的，術語“增強 SNRI 的鎮痛作用”是指由 σ 配體產生的所述 SNRI 的鎮痛作用的有效性增加。在本發明的實施方案中，所述增強作用引起的 SNRI 的鎮痛作用比單獨施用 SNRI 時增加 1.2、1.5、2、3、4 或更多倍。該測量可根據本領域任何已知的方法完成。

如本文所使用的，術語“增強 σ 配體的鎮痛作用”是指由 SNRI 產生的所述 σ 配體的鎮痛作用的有效性增加。在本發明的實施方案中，所述增強作用引起 σ 配體的鎮痛作用比單獨施用 σ 配體時增加 1.2、1.5、2、3、4 或更多倍。該測量可根據本領域任何已知的方法完成。

如上所述，通式 (I) 的 σ 配體令人驚訝地增強 SNRIs 的鎮痛作用，因此減少獲得有效鎮痛所需的 SNRI 劑量。在優選變體中，本發明的協同組合物包含至少一種血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRI) 和至少一種通式 (I) 的 σ 配體，所述 SNRI 以亞活性劑量或非有效量 (即單獨使用時不提供所需作用的活性或有效的劑量或量) 存在於組合物中。

“協同”可定義為在系統中多個成分的相互作用以產生與各個個體效果不同或大於各個個體效果的總和的效果。因此，本發明的組合是協同的。

在優選的實施方案中，式 (I) 的化合物中的 R_1 選自 H、 $-\text{COR}_8$ 和取代的或未取代的烷基。更優選地， R_1 選自 H、甲基和乙醯基。更優選的實施方案是 R_1 為 H。

在另一優選的實施方案中，式 (I) 的化合物中的 R_2

表示 H 或取代或未取代的烷基，更優選是甲基。

在本發明具體的實施方案中，式 (I) 的化合物中的 R_3 和 R_4 位於苯基的間位和對位，並且優選地，它們獨立地選自於鹵素和取代或未被取代的烷基。

在本發明的特別優選的實施方案中，式 (I) 的化合物中的 R_3 和 R_4 與苯基共同組成任選的取代的稠環系統。更優選地，所述稠環系統選自取代或未被取代的稠合芳基和取代或未被取代的芳香族或部分芳香族的稠合雜環基團。所述稠環系統優選地含有 2 個環和/或 9 至約 18 個環原子，更優選地 9 至 10 個環原子。甚至更優選地，所述稠環系統是萘基，特別是取代或未取代的 2-萘基環系統。

在式 (I) 的化合物中，其中 n 選自 2、3、4 的實施方案是本發明中優選的，更優選 n 是 2。

在另一實施方案中，式 (I) 的化合物中優選 R_5 和 R_6 是彼此獨立的 C_{1-6} 烷基或與氮原子連接共同形成取代或未被取代的雜環基團，特別選自於嗎啉基、吡啶基和吡咯烷基的基團。更優選地， R_5 和 R_6 共同組成嗎啉-4-基基團。

在其他優選實施方案中，上述不同取代基的優選相組合。本發明還涉及上述式 (I) 中優選取代基的組合物。

在本發明的優選變體中，式 (I) 的 σ 配體選自於：

[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-咪唑，

[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-咪唑並[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] 乙基 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-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶，

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

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

[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}呱啶，

[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}呱啶，

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

[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}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}呱啶，

[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}呱嗪，

[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}呱啶，

[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} 呱啶，

[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-(呱啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-4-基}乙酮，

[62] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(二乙氨基)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}吡啶，以及

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

或其藥學上可接受的鹽、異構體、溶劑化物或前體藥物。

在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。

這些特定化合物在本發明的實施例中指定為化合物 63 和化合物 63·HCl。

根據之前的申請 WO2006/021462 中所公開的內容，製備式 (I) 的化合物及其鹽或溶劑化物。

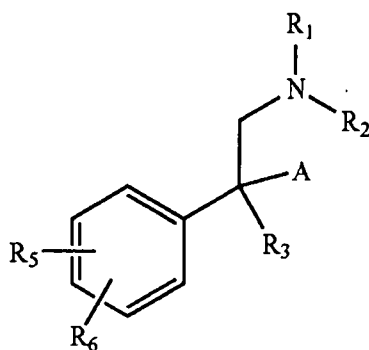
“SNRI”是指能夠作用于並增加已知大腦中兩種神經遞質（血清素和去甲腎上腺素）水準的化合物類別的任何成員，以在情緒中起到重要作用。

在本發明中血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑（SNRIs）的例子包括，但不限於，文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎（Levomilnacipram），西布曲明、奈法唑酮和比西發定或藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物。特定鹽類如下：文拉法辛鹽酸鹽、去甲文拉法辛琥珀酸鹽一水

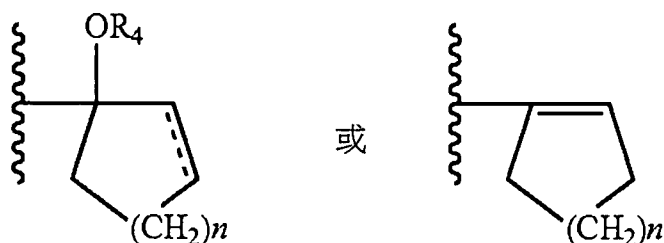
合物、度洛西汀鹽酸鹽、西布曲明鹽酸鹽一水合物、西布曲明甲磺酸鹽半水合物和奈法唑酮鹽酸鹽。

上述 SNRIs 的結構類似物也列入本發明的考慮。US 2007/0208134 公開了幾種這些類似物的例子，其可以通過常規方法如本文中引用的參考文獻所述的方法合成。

文拉法辛的結構類似物是具有下式的化合物以及其藥學上可接受的鹽：



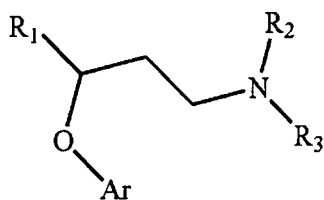
其中 A 是下式的基团：



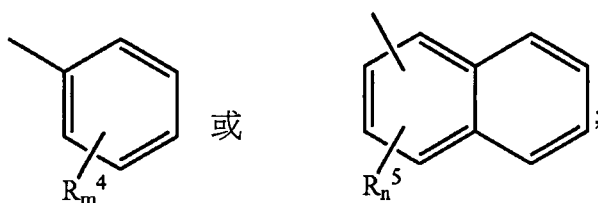
其中虛線代表任選的不飽和度； R_1 是氫或烷基； R_2 是 C_{1-4} 烷基； R_4 是氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基或烷醯基； R_3 是氫或 C_{1-4} 烷基； R_5 和 R_6 獨立地是，氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷醯氧基、氰基、硝基、烷基巰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二烷基氨基、 C_{1-4} 烷醯胺基、鹵素、三氟甲基或，組合，亞甲二氧基；且 n 是 0、1、2、3 或 4。

度洛西汀的結構類似物是具有下式的化合物，以及其

藥學上可接受的鹽：



其中 R_1 是 C_5 - C_7 環烷基、噻吩基、鹵代噻吩基、(C_1 - C_4 烷基)噻吩基、呋喃基、吡啶基或噻唑基； R_2 和 R_3 各自獨立地是，氫或甲基；Ar 是



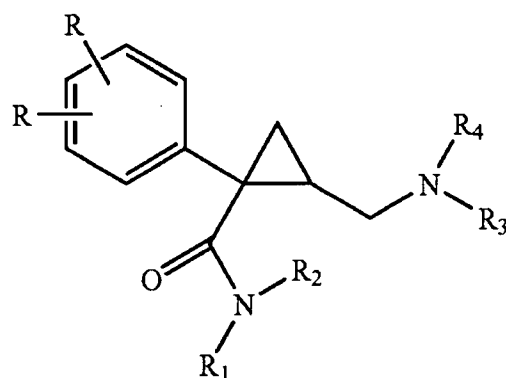
每個 R_4 獨立地是，鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或三氟甲基；每個 R_5 獨立地是，鹵素、 C_1 - C_4 烷基或三氟甲基； m 是 0、1 或 2；且 n 是 0 或 1。

示例性的度洛西汀結構類似物是 N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸鹽；N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(環己基)丙胺檸檬酸鹽；N,N-二甲基-3-(4-氯-1-萘氧基)-3-(3-呋喃基)丙胺鹽酸鹽；N-甲基-3-(5-甲基-2-萘氧基)-3-(2-噻唑基)丙胺氫溴酸鹽；N-甲基-3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺草酸鹽；N-甲基-3-(6-碘-1-萘氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺馬來酸鹽；N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(環庚基)丙胺甲酸鹽；N,N-二甲基-3-(2-萘氧基)-3-(2-吡啶基)丙胺；N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-呋喃基)丙胺硫酸鹽；N-甲基-3-(4-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺草酸鹽；N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-3-(6-碘-2-萘氧基)-3-(4-溴-3-噻吩基)丙胺丙

二酸鹽；N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺氫碘酸鹽；N,N-二甲基-3-(4-甲基-2-萘氧基)-3-(3-咪喃基)丙胺馬來酸鹽；N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(環己基)丙胺癸酸鹽；N-甲基-3-(6-正-丙基-1-萘氧基)-3-(3-異丙基-2-噻吩基)丙胺檸檬酸鹽；N,N-二甲基-3-(2-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺一氫磷酸鹽；3-(1-萘氧基)-3-(5-乙基-3-噻吩基)丙胺琥珀酸鹽；3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(吡啶基)丙胺乙酸鹽；N-甲基-3-(6-甲基-1-萘基-3-(4-氯-2-噻吩基)丙胺酒石酸鹽；3-(2-萘氧基)-3-(環戊基)丙胺；N-甲基-3-(4-正-丁基-1-萘氧基)-3-(3-咪喃基)丙胺甲磺酸鹽；3-(2-氯-1-萘氧基)-3-(5-噻唑基)丙胺草酸鹽；N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-咪喃基)丙胺酒石酸鹽；N,N-二甲基-3-(苯氧基)-3-(2-咪喃基)丙胺草酸鹽；N,N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(環己基)丙胺鹽酸鹽；N-甲基-3-(4-甲基苯氧基)-3-(4-氯-2-噻吩基)丙胺丙酸鹽；N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺草酸鹽；3-2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺；N,N-二甲基-3-(3-甲氧基苯氧基)-3-(3-溴-2-噻吩基)丙胺檸檬酸鹽；N-甲基-3-(4-溴苯氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺馬來酸鹽；N,N-二甲基-3-(2-乙基苯氧基)-3-(5-甲基-3-噻吩基)丙胺；N-甲基-3-(2-溴苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺琥珀酸鹽；N-甲基-3-(2,6-二甲基苯氧基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺乙酸鹽；3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-咪喃基)丙胺草酸鹽；N-甲基-3-(2,5-二氯苯氧基)-3-(環戊基)丙胺；3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-噻唑基)丙胺；N-甲基-3-(苯氧基)-3-

(5-甲基-2-噻吩基)丙胺檸檬酸鹽；3-(4-甲基苯氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-3-(3-甲基-5-溴苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺；N-甲基-3-(3-正-丙基苯氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺鹽酸鹽；N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸鹽；N-甲基-3-(4-甲氧基苯氧基)-3-(環庚基)丙胺檸檬酸鹽；3-(2-氯苯氧基)-3-(5-噻唑基)丙胺丙酸鹽；3-2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-噻吩基)丙胺草酸鹽；3-(苯氧基)-3-(4-甲基-2-噻吩基)丙胺；N,N-二甲基-3-(4-乙基苯氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺馬來酸鹽；和 N,N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-吡啶基)丙胺。

米那普郎的結構類似物是具有下式的化合物，以及其藥學上可接受的鹽：

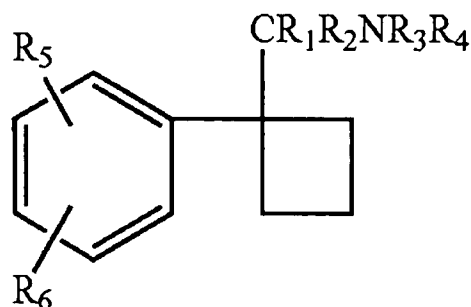


其中每個 R 獨立地表示氫、溴、氯、氟、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羥基、硝基或氨基；R₁ 和 R₂ 各自獨立地表示氫、C₁₋₄ 烷基、C₆₋₁₂ 芳基或 C₇₋₁₄ 烷基芳基，可任選地取代，優選地在對位被溴、氯或氟取代，或 R₁ 和 R₂ 與相鄰的氮原子一起形成具有 5 或 6 個單元的雜環；R₃ 和 R₄ 表示氫或 C₁₋₄ 烷基或 R₃ 和 R₄ 與相鄰的氮原子形成具有 5 或 6 個單元的雜環，任選地還可含有選自氮、硫和氧的雜

原子。

示例性的米那普郎結構類似物是 1-苯基 1-氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-苯基 1-二甲基氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-苯基 1-乙基氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-苯基 1-二乙基氨基羰基 2-氨基甲基環丙烷；1-苯基 2-二甲基氨基甲基 N-(4'-氯苯基)環丙烷甲醯胺；1-苯基 2-二甲基氨基甲基 N-(4'-氯苯基)環丙烷甲醯胺；1-苯基 2-二甲基氨基甲基 N-(2-苯基乙基)環丙烷甲醯胺；(3,4-二氯-1-苯基)2-二甲基氨基甲基 N,N-二甲基環丙烷甲醯胺；1-苯基 1-吡咯烷羰基 2-嗎啉甲基環丙烷；1-對-氯苯基 1-氨基羰基 2-氨基甲基環丙烷；1-鄰氯苯基 1-氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-對-羥基苯基 1-氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-對-硝基苯基 1-二甲基氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-對-氨基苯基 1-二甲基氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-對-甲苯 1-氨基羰基 2-二甲基氨基甲基環丙烷；1-對-甲氧基苯基 1-氨基羰基 2-氨基甲基環丙烷；及其任意藥學上可接受的鹽。

西布曲明的結構類似物是具有下式的化合物，及其藥學上可接受的鹽：



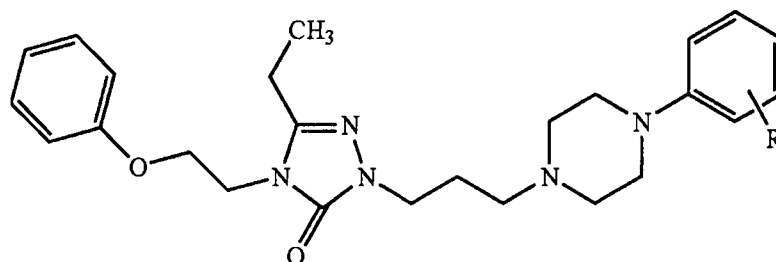
其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、環烷基烷基，或任意取代的苯基(包括鹵素和 C_{1-3} 烷基的取代基)； R_2 是 H 或 C_{1-3} 烷基； R_3 和 R_4 各自獨立地是 H、甲醯基，或 R_3 和 R_4 與氮原子一起形成雜環系統； R_5 和 R_6 各自獨立地是 H、鹵素、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基，或 R_6 與其相連接的碳原子一起形成第二個苯環。

示例性的西布曲明結構類似物是 *i*-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；1-[1-(4-碘苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(4-碘苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(4-碘苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(2-萘基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(4-氯-3-三氟甲基苯基)環丁基]乙胺鹽酸鹽；*i*-[1-(4-氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；1-[1-(4-聯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(4-聯苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；1-[1-(4-氯-3-氟苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N-甲醯基-1-[1-(4-氯-3-氟苯基)環丁基]丁胺；1-[1-(3-氯-4-甲基苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N-甲醯基-1-[1-苯基環丁基]丁胺；1-[1-(3-三氟

甲基苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；1-[1-(萘-2-基)環丁基]丁
 胺鹽酸鹽；1-[1-(6-氯萘-2-基)環丁基]丁胺；N-甲基-1-[1-
 (4-氯苯基)環丁基]-2-甲基丙胺鹽酸鹽；1-[1-(4-氯苯基)環
 丁基]戊胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]戊胺鹽
 酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-苯基環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；
 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-
 (4-氯苯基)環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-
 (4-氯苯基)環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；N-甲醯基-1-[1-(4-
 氯苯基)環丁基]-3-甲基丁胺；N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯
 苯基)環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(萘-2-基)
 環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；N-甲基-1-[1-(3,4-二甲基苯
 基)環丁基]-3-甲基丁胺鹽酸鹽；[1-(4-氯苯基)環丁基](環
 丙基)甲胺鹽酸鹽；N-甲基-[1-(4-氯苯基)環丁基](環戊基)
 甲胺鹽酸鹽；[1-(4-氯苯基)環丁基](環己基)甲胺鹽酸鹽；
 N-甲基-[1-(4-氯苯基)環丁基](環己基)甲胺鹽酸鹽；[1-
 (3,4-二氯苯基)環丁基](環己基)甲胺鹽酸鹽；N-甲基-[1-
 (3,4-二氯苯基)環丁基](環己基)甲胺鹽酸鹽；[1-(4-氯苯
 基)環丁基](環庚基)甲胺鹽酸鹽；1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-
 2-環丙基乙胺鹽酸鹽；N,N-二甲基-1-[1-(4-氯苯基)環丁
 基]-2-環己基乙胺鹽酸鹽； α -[1-(4-氯苯基)環丁基]苄胺鹽
 酸鹽；N-甲基- α -[1-(4-氯苯基)環丁基]苄胺鹽酸鹽；1-[1-
 (4-氯-2-氟苯基)環丁基]丁胺；N,N-二甲基-1-[1-(4-氯-2-
 氟苯基)環丁基]丁胺鹽酸鹽；N-乙基-1-[1-(3,4-二氯苯基)
 環丁基]乙胺鹽酸鹽；和 N,N-二乙基-1-[1-(3,4-二氯苯基)

環丁基]乙胺鹽酸鹽。

奈法唑酮的結構類似物是具有下式的化合物，及其藥學上可接受的鹽：



其中 R 是鹵素。

具體實施方案涉及本發明的組合物，其包括 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的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物和 SNRI，所述 SNRI 選自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西發定，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化組成的組。

更具體的實施方案涉及本發明的組合物，其包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽和 SNRI，所述 SNRI 選自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西發定，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化組成的組。

優選實施方案涉及本發明的協同組合物，其包括 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的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物和文拉法辛或其藥學上可接受的鹽、如文拉法辛鹽酸鹽。

更優選的實施方案涉及本發明的協同組合物，其包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽和文拉法辛或其藥學上可接受的鹽、如文拉法辛鹽酸鹽。

另一優選的實施方案涉及本發明的協同組合物，其包括 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、異構體、前體藥物或溶劑化物和度洛西汀或其藥學上可接受的鹽、如度洛西汀鹽酸鹽。

另一更優選的實施方案涉及本發明的協同組合物，其包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽和度洛西汀或其藥學上可接受的鹽、如度洛西汀鹽酸鹽。

本發明還涉及藥物或藥物組合物，其包括至少一種如上所述的通式 (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，和至少一種 SNRI，所述組合物與至少一種藥學上可接受的賦形劑聯合或單獨地結合。

術語“賦形劑”是指除了活性成分外的藥物化合物的成分（定義從歐洲藥品局-EMA 獲得）。其優選地包括“載體、佐劑和/或載劑”。載體以物質能夠加入其中以提高藥物的遞送和有效性的形式存在。在藥物遞送系統例如控釋技術中使用藥物載體以延長藥物在體內的作用、減少藥物代謝並降低藥物毒性。載體還用於增加藥物遞送至藥理作用的靶位點的有效性（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活性成分的作用。載劑是賦形劑或物質，優選地不具有治療作用，用作為藥物施用提供空間的的介質（Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins）。這種藥物載體、佐劑或載劑可以是無菌液體，例如水和油，包括石油、動物油、植物油或合成油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等，賦形劑、崩解劑、潤濕劑或稀釋劑。E.W. Martin 在 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 中描述了合適的藥物載體。這些賦形劑的選擇及使用量取決於藥物組合物的施用形式。

根據本發明的藥物組合物可適用於任何施用形式，口服地或腸胃外施用，例如經肺的、經鼻的、直腸的和/或靜脈注射。因此，根據本發明的製劑可適用於局部或全身施用，特別是用於真皮的、皮下的、肌內的、關節內的、腹膜內的、肺的、口腔的、舌下的、鼻內的、經由皮膚的、陰道的、口服的或腸胃外的施用。直腸施用的優選形式是通過栓劑。

用於口服施用的合適的製劑是片劑、丸劑、咀嚼劑、膠囊劑、顆粒劑、滴劑或糖漿。用於腸胃外施用的合適的製劑是溶液、懸浮液、可複水的乾燥製劑或噴霧。

本發明的組合物可製成以溶解形式的沉澱物或貼片，用於經由皮膚施用。皮膚施用包括軟膏、凝膠、乳膏、洗劑、懸浮液或乳劑。

本發明的組合物可與至少一種藥學上可接受的賦形劑配製成同時、單獨或按順序地施用。這表明通式 (I) 的 σ 配體和 SNRI 的組合物可以按下述方式施用：

a) 作為相同藥物製劑的部分的組合，經常同時施用。

b) 作為兩個單元的組合，每個單元可以同時、按順序或單獨施用。在具體的實施方案中，通式 (I) 的 σ 配體獨立於 SNRI 施用（即在兩個單元中），但同時施用。在另一具體的實施方案中，首先施用通式 (I) 的 σ 配體，然後分別或按順序地施用 SNRI。在還一具體的實施方案中，首先施用 SNRI，然後分別或按順序的施用通式 (I) 的 σ 配體，如定義所述。

在本發明的具體實施方案中，疼痛選自中樞神經性疼痛和周圍神經性疼痛、異常性疼痛、灼痛、痛覺過敏、感覺過敏、痛覺過度、神經痛、神經炎或神經病變。更優選地，所述疼痛是周圍神經性疼痛、痛覺過敏或異常性疼痛。

IASP 將“神經性疼痛”定義為“神經系統中由原發性損傷或功能失調引起或導致的疼痛”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 210）。為了本發明的目的，該術語視為“神經源性疼痛”的同義詞，IASP 將其定義為“周圍或中樞神經系統中由原發性損害、功能失調或短暫擾動引起或導致的疼痛”。

IASP 將“周圍神經性疼痛”定義為“周圍神經系統中由

原發性損害或功能失調引起或導致的疼痛”，且“周圍神經性疼痛”定義為“周圍神經系統中由原發性損害、功能失調或短暫擾動引起或導致的疼痛”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社(1994), 213）。

IASP 將“異常性疼痛”定義為“由通常不會引起疼痛的刺激產生的疼痛”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 210）。

IASP 將“灼痛”定義為“創傷性神經損害後的持續性灼痛、異常性疼痛和痛覺過度的綜合症，經常伴有血管收縮和發汗功能失調且隨後還可發生營養改變”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 210）。

IASP 將“痛覺過敏”定義為“對正常產生疼痛的刺激的增強反應”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 211）。

IASP 將“感覺過敏”定義為“對刺激的增強的敏感性，不包括感覺”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 211）。

IASP 將“痛覺過度”定義為“特徵為對刺激、尤其是反復的刺激及增加的閾值的異常疼痛反應的疼痛綜合症”（IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 212）。

IASP 描述了“異常性疼痛”、“痛覺過敏”和“痛覺過度”之間具有以下區別（IASP, Classification of chronic pain,

第二版，IASP 出版社 (1994), 212) :

異常性疼痛	閾值降低	刺激和反應模式不同
痛覺過敏	反應增強	刺激和反應速度相同
痛覺過度	閾值升高 反應增強	刺激和反應速度可能相同 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, 第二版, IASP 出版社 (1994), 212)。

IASP 將“神經炎”定義為“神經炎症” (IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 212)。

IASP 將“神經病/神經炎”定義為“神經的功能紊亂或病理改變：在單一神經中為單神經病變，在多個神經中為多發性單神經病變，如果擴散並且雙向，則為多神經病變” (IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP 出版社 (1994), 212)。

本發明的另一方面是治療和/或預防患有疼痛或可能患有疼痛的患者的方法，所述方法包括向需要這種治療或預防的患者施用治療上有效量的組合物，所述組合物包括至少一種如上所述的通式(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，和至少一種 SNRI。

“有效量”或“治療上有效量”的藥物或藥理學上的活性

成分是指無毒的但足以提供所需效果的藥物或藥劑的量。在本發明的聯合治療中，組合物的一種成分（即通式(I)的 σ 配體或 SNRI）的“有效量”是指這一化合物與組合物中的其他成分（即 SNRI 或通式(I)的 σ 配體）聯合使用時提供所需效果的化合物的量。“有效量”可根據患者不同而改變，取決於個體的年齡和健康狀況，具體的活性成分等。因此，不能給經常指定確切的“有效量”。然而，在任何個體案例中合適的“有效量”可以由本領域普通技術人員使用常規實驗確定。

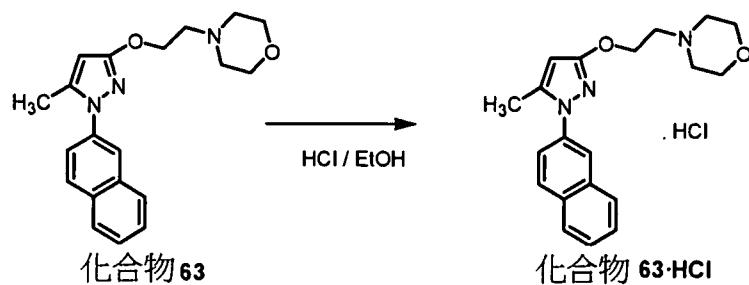
根據本發明，當 SNRI 與通式(I)的 σ 配體聯合時，SNRI 的劑量減少，因此，用減少的劑量實現了相同的鎮痛效果，因此減弱不良反應。

例如，必須施用于患者的給藥方案將取決於患者的體重、給藥類型、疾病的狀況和嚴重程度。優選的給藥方案包含施用 0.5 至 100 mg/kg 的通式(I)的 σ 化合物和 0.15 至 15 mg/kg 的 SNRI。施用可一次或多次進行。

在描述了本發明的一般性術語後，將通過以下實施例更加容易的理解本發明，所述實施例僅用於說明目的，而不旨在限制本發明。

具體實施例

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



化合物 63 可以根據之前的申請 WO2006/021462 所公開的內容製備，根據以下步驟獲得化合物 63 的鹽酸鹽：

將化合物 63 (6.39g) 溶解於鹽酸飽和的乙醇中，攪拌混合物數分鐘並蒸發乾燥。從異丙醇中結晶殘留物。首次結晶後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)。

$^1\text{H-NMR}$ (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：治療術後疼痛中鎮痛作用的評估

2.1 通用方案

使用 3% 的獸醫用異氟醚，並應用歐美達 (Ohmeda) 蒸發器在麻醉室中進行大鼠的麻醉誘導。在外科手術過程中通過將異氟醚蒸汽對準動物鼻口的軟管保持麻醉。一旦大鼠麻醉，以俯臥位使大鼠躺平，並用酒精清潔大鼠右後爪。

然後，用解剖刀在後爪上切割大約 10mm 的皮膚切口，從離足跟大約 5 mm 開始並沿著腳趾延伸。定位筋膜，並通過彎剪來提起肌肉，獲得大約 5mm 的縱向切口，從而保持原始的肌肉和插入物完整。使用縫合術，利用絲線（3.0）縫合爪子的皮膚，並用聚乙烯吡咯酮清潔傷口。

在施用所述產物 30 分鐘後且通常足底切割 4 小時後進行評估。分析評估機械性異常疼痛。使用 von Frey 細絲進行測試：將動物置於高架表面的甲基丙烯酸酯缸中，其具有金屬網孔，從而可以應用細絲。動物在大約 30 分鐘適應缸內環境之後，刺激兩個後爪（損傷的和非損傷的爪，非損傷的爪作為對照），開始使用最細的細絲（0.4g）並增加到 15g 細絲。動物對疼痛的反應通過動物對由細絲引起的痛苦刺激所產生的爪的退縮行為來顯示。

2.2 化合物 63·HCl 和文拉法辛的組合

在不同劑量的化合物 63·HCl（5、10、20、40 和 80 mg/kg），而文拉法辛劑量保持恒定（2.5 mg/kg）的情況下測定文拉法辛和化合物 63·HCl 組合使用的效率。在手術後 3.5 個小時進行給藥。根據上述機械性異常性疼痛方案（圖 1）對治療的受試者進行測試。

2.3 化合物 63·HCl 和度洛西汀的組合

在不同劑量的化合物 63·HCl（10、20、40 和 80

mg/kg)，而度洛西汀劑量保持恒定（0.625mg/kg）的情況下測定度洛西汀和化合物 63·HCl 組合使用的效率。在手術後 3.5 個小時進行給藥。根據上述機械性異常性疼痛方案（圖 2）對治療的受試者進行測試。

結論：

如圖 1 所示，化合物 63·HCl 產生劑量依賴性效應，最大效應為 43%。圖中還示出亞活性劑量（2.5 mg/kg）的文拉法辛，其產生非顯著效應。最後，可以看出，文拉法辛（亞活性劑量）和化合物 63·HCl 的組合產生劑量依賴性效應，ED₅₀=14.5 mg/kg。因此，化合物 63·HCl 和文拉法辛協同作用以在治療術後疼痛中產生鎮痛作用。

如圖 2 所示，化合物 63·HCl 產生劑量依賴性效應，ED₅₀ 為 40 mg/kg。圖中還示出亞活性劑量（0.625 mg/kg）的度洛西汀，其產生非顯著效應。最後，可以看出，度洛西汀（亞活性劑量）和化合物 63·HCl 的組合產生劑量依賴性效應，ED₅₀=28 mg/kg。因此，化合物 63·HCl 和度洛西汀協同作用以在治療術後疼痛中產生鎮痛作用。

參考文獻：

Cobos, E.J., Entrena, J.M., Nieto, F.R., Cendan, C.M., Del Pozo, E. Pharmacology and therapeutic potential of Sigma(1) receptor ligands. *Curr.Neuropharmacol.* 2008; 6, 344-366.

Maurice, T., Su, T.P., The pharmacology of Sigma-1 receptors. *Pharmacol.Ther.* 2009; 124, 195-206.

Merskey 等; "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.

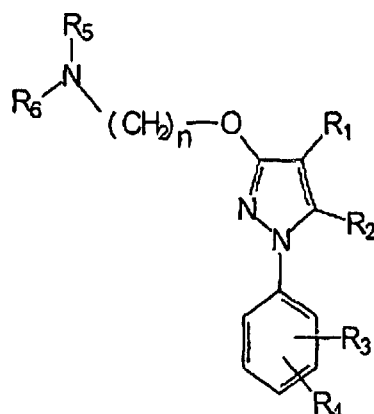
Romero, L., Zamanillo, D., Nadal, X., Sanchez-Arroyos, R., Rivera-Arconada, I., Dordal, A., Montero, A., Muro, A., Bura, A., Segales, C., Laloya, M., Hernandez, E., Portillo-Salido, E., Escriche, M., Codony, X., Encina, G., Burgueno, J., Merlos, M., Baeyens, J., Giraldo, J., Lopez-Garcia, J., Maldonado, R., Plata-Salaman, C., Vela, J. Pharmacological properties of S1RA, a new Sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. *Br.J.Pharmacol.* 2012; doi: 10.1111/j.1476-5381.

Sussman. SNRIs Versus SSRIs: Mechanisms of Action in Treating Depression and Painful Physical Symptoms. *J.Clin. Psychiatry*; 2003

Marks, D.M., Shah, M.J., Patkar, A.A., Masand, P.S., Park, G-Y and Pae, Ch-U Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 331-336

申請專利範圍

1. 一種協同組合物，該協同組合物包含至少一種血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (SNRI) 和至少一種通式 (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，



(I)

其中，

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

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

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

R_3 和 R_4 獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳基烷基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和 鹵素組成的組，或它們與苯基共同形成任選的取代的稠環系統；

R_5 和 R_6 獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳基烷基、取代或未被取代的芳香族或非芳香族雜環基、取代或未被取代的雜環烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和 鹵素組成的組，

或者與它們所連接的氮原子共同形成取代或未被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 0、1 或 2；

R_8 和 R_9 各自獨立地選自由氫、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的環烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的芳香族或非芳

香族雜環基、取代或未被取代的烷氧基、取代或未被取代的芳氧基和鹵素。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述的協同組合物，其中 R_1 選自 H、 $-COR_8$ 、和取代或未取代的烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項所述的協同組合物，其中 R_2 是 H 或取代或未取代的烷基。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的協同組合物，其中 R_3 和 R_4 與苯基共同形成萘環系統。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的協同組合物，其中 n 選自 2、3 和 4。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的協同組合物，其中 R_5 和 R_6 共同形成嗎啉-4-基基團。

7. 根據申請專利範圍第 1 項所述的協同組合物，其中該通式 (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}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-咪唑，

[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-咪唑並[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] 乙基 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-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶，

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

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

[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}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}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-吲哚-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}呱啶，

[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}呱啶，

[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}呱嗪，

[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}呱啶，

[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}呱啶，

[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-(二乙氨基)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，以及

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

或其藥學上可接受的鹽、異構體、溶劑化物或前體藥物。

8. 根據申請專利範圍第 7 項所述的協同組合物，其中該組合物包括 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、異構體、溶劑化物或前體藥物。

9. 根據前述任一項申請專利範圍所述的協同組合物，其中該組合物包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}嗎啉鹽酸鹽。

10. 根據前述任一項申請專利範圍所述的協同組合物，其中該 SNRI 選自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西發定，或其藥學上可接受的鹽、異構體、前體藥物或溶劑化物組成的組。

11. 根據申請專利範圍第 10 項所述的協同組合物，其中該 SNRI 包括文拉法辛或其藥學上可接受的鹽、異構體、溶劑化物或前體藥物。

12. 根據申請專利範圍第 10 項所述的協同組合物，其中該 SNRI 包括度洛西汀或其藥學上可接受的鹽、異構體、溶劑化物或前體藥物。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述的協同組合物，其中該組合物包括 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和文拉法辛或其藥學上可接受的鹽。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述的協同組合物，其中該組合物包括 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和度洛西汀或其藥學上可接受的鹽。

15. 根據前述任一項申請專利範圍所述的協同組合物用於醫藥。

16. 根據前述任一項申請專利範圍所述的協同組合物用於預防和/或治療疼痛。

17. 根據前述任一項申請專利範圍所述的協同組合物通過增強 SNRI 的鎮痛作用用於預防和/或治療疼痛。

圖式

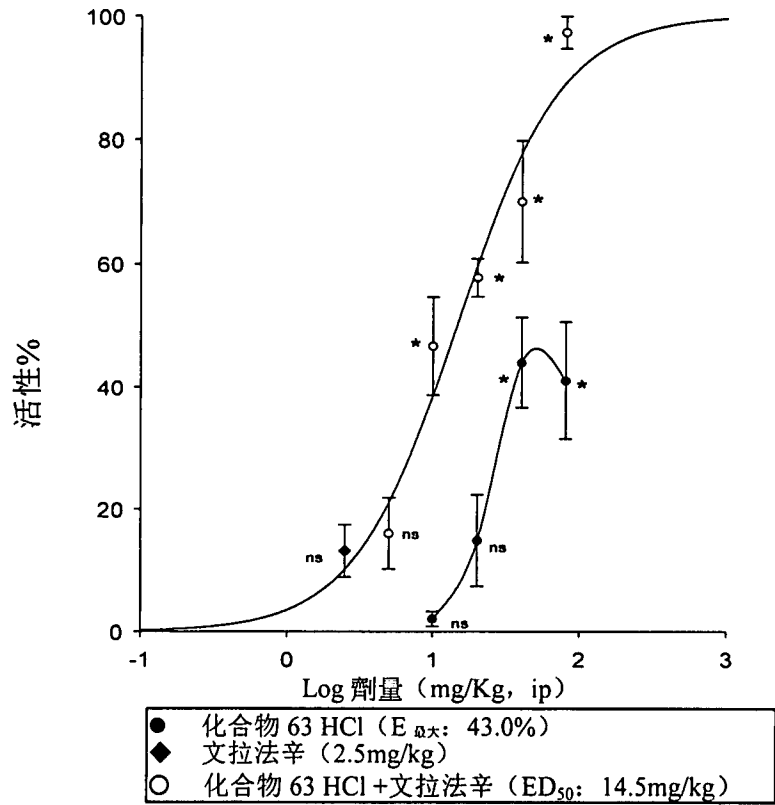


圖 1

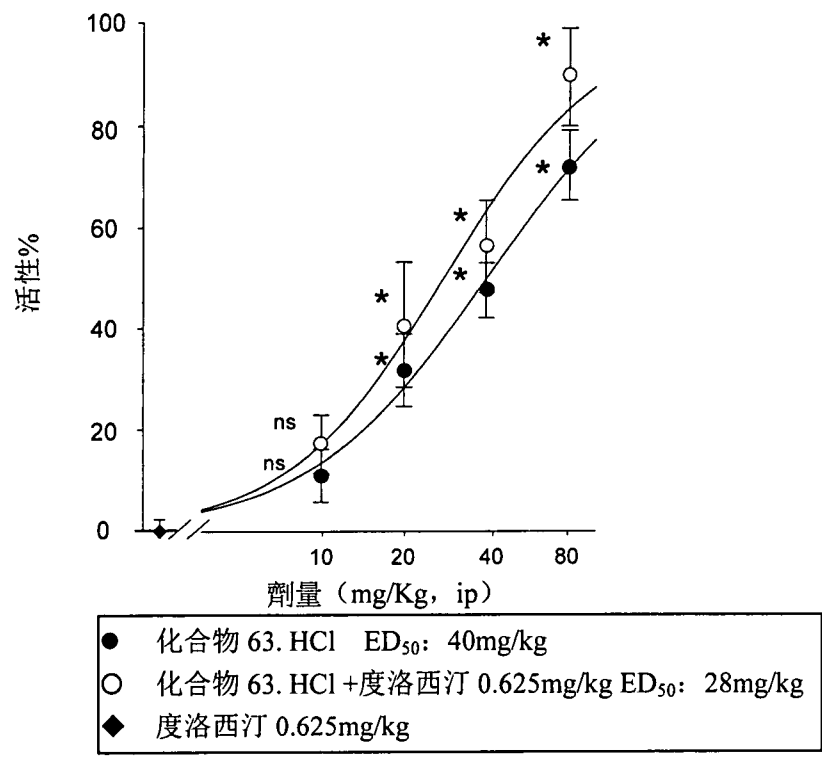


圖 2