



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105873578 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201480068354.8

(22)申请日 2014.12.16

(30)优先权数据

13382518.2 2013.12.17 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/077996 2014.12.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/091508 EN 2015.06.25

(71)申请人 埃斯蒂维实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72)发明人 丹尼尔·赞马尼罗-卡斯坦尼杜

恩里克·波蒂略-萨利多

(74)专利代理机构 北京布瑞知识产权代理有限公司 11505

代理人 张丹

(51)Int.Cl.

A61K 31/137(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书19页 附图1页

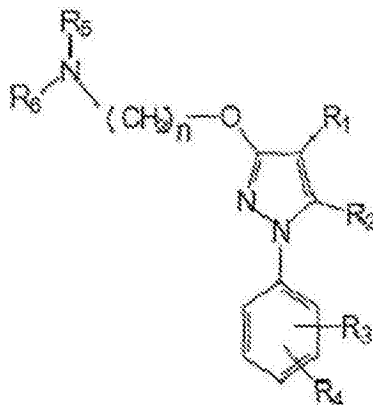
(54)发明名称

血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂
(SNRIs)和 σ 受体配体组合物

(57)摘要

本发明涉及一种包含通式(I)的 σ 配体和血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)的协同组合物,含有所述活性物质组合物的药物,及所述活性物质组合物在制备药物,特别是用于预防和/或治疗疼痛的药物中的用途。

1. 一种协同组合物, 所述协同组合物包括至少一种血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和至少一种通式(I)所示的 σ 配体, 或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物:



(I)

其中,

R₁选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和卤素组成的组;

R₂选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和卤素组成的组;

R₃和R₄独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和卤素组成的组, 或它们与苯基共同形成任选的取代的稠环系统;

R₅和R₆独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、-COR₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-CH=NR₈、-CN、-OR₈、-OC(O)R₈、-S(O)_t-R₈、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NO₂、-N=CR₈R₉和卤素组成的组,

或者与它们所连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杂环基;

n选自1、2、3、4、5、6、7和8;

t是0、1或2;

R₈和R₉各自独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的烷氧基、取代或未被取代的芳氧基和卤素。

2. 如权利要求1所述的协同组合物, 其中R₁选自H、-COR₈和取代或未取代的烷基。

3. 如权利要求1至2任一项所述的协同组合物,其中R₂是H或取代或未取代的烷基。
4. 如权利要求1至3任一项所述的协同组合物,其中R₃和R₄与苯基共同形成萘环系统。
5. 如权利要求1至4任一项所述的协同组合物,其中n选自2、3和4。
6. 如权利要求1至5任一项所述的协同组合物,其中R₅和R₆共同形成吗啉-4-基基团。
7. 如权利要求1所述的协同组合物,其中所述通式(I)中σ配体选自:
 - [1]4-{2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基)乙基}吗啉,
 - [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-咪唑并[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}吗啉,
 - [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}吗啉,
 - [17]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶,
 - [18]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡啶,
 - [19]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌啶,
 - [20]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑,
 - [21]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉,
 - [22]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基氧基]丁基}吗啉,
 - [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}-6,7-二氢-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}-1,2,3,4-四氢异喹

啉，

- [31]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}吗啉，
[32]2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡啶-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺，
[33]1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡啶，
[34]1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡啶，
[35]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}哌啶，
[36]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异

喹啉，

- [37]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基]乙基}吗啉，
[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}吗啉，
[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}吗啉，
[51](2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基氧基]丁基}-2,6-二甲基吗啉，
[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}硫代吗啉，
[59]1-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-(2-吗啉代乙氧基)-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}吗啉，
[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，

或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前体药物。

8. 如权利要求7所述的协同组合物，其中所述组合物包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-

1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前体药物。

9. 如前述任一权利要求所述的协同组合物, 其中所述组合物包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐。

10. 如前述任一权利要求所述的协同组合物, 其中所述SNRI选自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西发定, 或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物组成的组。

11. 如权利要求10所述的协同组合物, 其中所述SNRI包括文拉法辛或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前体药物。

12. 如权利要求10所述的协同组合物, 其中所述SNRI包括度洛西汀或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前体药物。

13. 如权利要求1至8任一项所述的协同组合物, 其中所述组合物包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐和文拉法辛或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1至8任一项所述的协同组合物, 其中所述组合物包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐和度洛西汀或其药学上可接受的盐。

15. 如前述任一权利要求所述的协同组合物用于医药。

16. 如前述任一权利要求所述的协同组合物用于预防和/或治疗疼痛。

17. 如前述任一权利要求所述的协同组合物通过增强SNRI的镇痛作用用于预防和/或治疗疼痛。

血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)和 σ 受体配体组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种活性物质组合物,含有其的药物组合物及其在医药中的用途,特别是用于预防和/或治疗疼痛。

背景技术

[0002] 疼痛症状的治疗在医学上有重要的意义。目前世界范围内需要另外的疼痛疗法。对疼痛症状的特异疗法的迫切需要在镇痛剂应用领域最近出现的大量科研文献中都有记载。

[0003] 国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤或用术语描述这种损伤相关的使人不舒服的感觉和情绪体验”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(2002), 210)。虽然疼痛是受生理和心理双重因素影响的复杂的过程而且始终具有主观性,但是其起因或综合症是可以分类的。疼痛能够基于时间、病因学或生理学标准分类。当疼痛按时间分类时,其可以是急性或慢性的。疼痛按病因学分类,其可以是恶性或良性的。第三种分类是生理学的,其包括伤害性疼痛(由在连接到A-delta和C-纤维的组织中通过特异性感受器的检测导致的),其能够分为躯体型疼痛和内脏型疼痛,以及神经性疼痛(由对神经系统的刺激或损伤导致的),其能够分为周围神经性疼痛和中枢神经性疼痛。疼痛是躯体感觉系统对伤害性刺激的正常生理反应,其使个体对实际或潜在的组织损伤警觉。疼痛提示我们损伤或疾病的保护作用,通常在完全痊愈或病症治愈时减轻。然而,疼痛可能源于以下一种或多种特征的病理学状态:无伤害性刺激的疼痛(自发性疼痛)、短暂刺激的持续增加的回应(持续性疼痛或痛觉过度)、降低的疼痛阈值(异常性疼痛)、对阈上刺激的增加的回应(痛觉过敏)、未损伤组织的疼痛延伸和痛觉过敏(牵涉性疼痛和继发性痛觉过敏)以及异常感觉(例如,感觉迟钝、感觉异常)。

[0004] 血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)是用于治疗重度抑郁症和其他情绪紊乱的一类抗抑郁药物,通过抑制血清素和去甲肾上腺素重吸收(再摄取)到CNS(中枢神经系统)的细胞中,来提高血清素和去甲肾上腺素的水准。已经有许多研究证明抗抑郁药的镇痛作用,提供了证据说明抗抑郁药在治疗所谓的“慢性疼痛”中是有益的。持续性疼痛状态的发病机理中涉及的准确机制还不完全清楚,但人们越来越认识到,在内源性疼痛抑制途径中血清素和去甲肾上腺素的去抑制及不平衡可能导致持续性疼痛(Sussman, 2003; Marks等, 2009)。

[0005] 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。文拉法辛的再摄取效应是剂量依赖性的。低剂量时其仅作用于血清素的传递,中剂量时其作用于血清素和去甲肾上腺素系统,然而在高剂量时,其还可以影响多巴胺的神经传递(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)或比西发定

(Bicifadine)是其他已知的SNRIs(血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂)。

[0006] SNRIs的临床适应症包括重度抑郁症(MDD)、广泛性焦虑症(GAD)、社交焦虑症(SAD)、恐慌症、神经性疼痛、纤维肌痛和慢性肌肉骨骼疼痛。

[0007] 已经报导了许多SNRIs相关的副作用。最常见的包括食欲不振、体重下降和睡眠不足。还可能包括嗜睡、头晕、疲劳、头痛、自杀性想法增加、呕吐、恶心/呕吐、性功能障碍[包括性欲减少和难以达到高潮(性快感缺失)]及尿滞留。去甲肾上腺素水准升高有时会导致焦虑、轻度脉搏升高和血压升高。具有高血压和心脏病风险的人应该监测其血压。因此SNRIs的治疗效用受不希望的不良反应所限制。

[0008] 已经鉴定出受体的两个亚型(σ -1受体和 σ -2受体)(Cobos等,2008)。由于一些配体的交叉反应性受阿片类受体困扰许多年, σ -1受体是锚定在内质网和质膜的分子量为24-kDa,具有223个氨基酸的蛋白质(Cobos等,2008;Maurice和Su,2009)。 σ -1受体是唯一的配体-调节分子伴侣,其在应激或病理条件下被启动并与几种神经递质受体和离子通道相互作用,以调节它们的功能。报导的临床前 σ -1受体配体的作用与 σ -1受体在中枢敏感化和疼痛过敏中的作用一致,并显示出 σ -1受体拮抗剂作为单一疗法用于治疗神经性疼痛的潜在治疗用途(Romero等,2012)。

[0009] 根据本发明的通式(I)的吡唑衍生物在WO 2006/021462中被描述为对 σ 受体具有药理活性的化合物,特别是用于预防和/或治疗疼痛。

[0010] 所述通式(I)的 σ 配体的药物组合物(WO 2011/064296 A1)、盐(WO 2011/064315 A1)、多晶型物及溶剂化物(WO 2011/095579 A1)和其他固体形式(WO 2012/019984 A1),以及与其他活性物质例如阿片类药物或鸦片制剂的组合(WO 2009/130310 A1,WO 2012/016980 A2,WO 2012/072782 A1)或与化疗药物的组合(WO 2011/018487 A1,WO 2011/144721 A1)都已公开。

[0011] 如上所述,SNRIs的治疗效用受不良副作用所限制,所述副作用包括心血管和胃肠道毒性。因此,需要旨在减少SNRIs适应症特别是镇痛所需剂量的方法,以改善其治疗范围并扩展其临床应用。

发明内容

[0012] 本发明的目的是提供一种适合于预防和/或治疗疼痛的药物,当其用于预防和/或治疗疼痛时,优选地不显示SNRIs的不良副作用,或该不良副作用至少频次更少和/或较不明显。

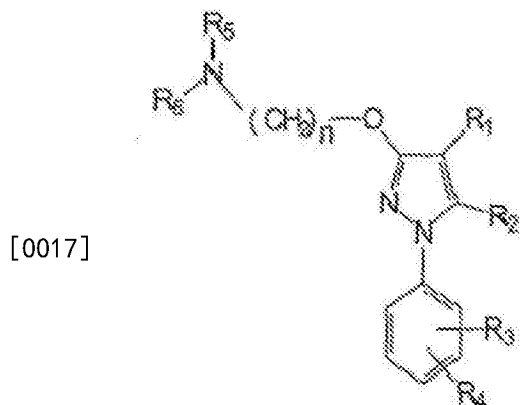
[0013] 本发明的发明人已发现并证实某些特定的 σ 受体配体与SNRIs的联合施用令人惊讶地可协同增强镇痛作用。

[0014] 特别是,本发明的发明人已发现并证实某些特定的 σ 受体配体与SNRIs的联合施用会协同增强SNRIs的镇痛作用,表明 σ 配体与SNRI的组合减少了达到有效镇痛所需的SNRI的剂量。

[0015] 同样地,本发明的发明人发现并证实了特定的 σ 受体配体与SNRIs的联合施用协同地增强 σ 配体的镇痛作用。

[0016] 因此,本发明的一方面涉及包含至少一种血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和至少一种通式(I)的 σ 配体的协同组合物,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药

物或溶剂化物：



[0017]

(I)

[0018] 其中，

[0019] R_1 选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 和卤素组成的组；

[0020] R_2 选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 和卤素组成的组；

[0021] R_3 和 R_4 独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 和卤素组成的组，或它们与苯基共同形成任选的取代的稠环系统；

[0022] R_5 和 R_6 独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 和卤素组成的组，

[0023] 或者与它们所连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杂环基；

[0024] n 选自1、2、3、4、5、6、7和8；

[0025] t 是0、1或2；

[0026] R_8 和 R_9 各自独立地选自自由氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、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杂环基、取代或未被取代的烷氧基、取代或未被取代的芳氧基和卤素。

[0027] 更优选地，根据本发明的 σ 配体是上述定义的通式(I)的选择性 σ -1拮抗剂受体配体或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物。

[0028] 本发明的另一方面涉及用于医药的协同组合物,其包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0029] 本发明的另一方面涉及用于预防和/或治疗疼痛的协同组合物,其包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0030] 本发明的另一方面涉及协同组合物在制备用于预防和/或治疗疼痛的药物中的用途,所述协同组合物包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0031] 本发明的另一方面是一种治疗和/或预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这种治疗或预防的患者施用治疗上有效量的协同组合物,所述协同组合物包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0032] 本发明的另一方面涉及通过增强SNRI的镇痛作用用于预防和/或治疗疼痛的协同组合物,其包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0033] 本发明的另一方面涉及通过增强SNRI的镇痛作用的协同组合物在制备用于预防和/或治疗疼痛的药物中的用途,所述协同组合物包含至少一种上述定义的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,及至少一种SNRI。

[0034] 本发明的另一方面涉及通式(I)的 σ 配体用于增强SNRI的镇痛作用的用途。

[0035] 本发明的药物协同组合物可以配制成用于其同时、单独或按顺序施用。

[0036] 其他方面及优选实施方案还将在下文详述及权利要求中定义。

附图说明

[0037] 图1:化合物63·HCl(5、10、20、40和80mg/kg)在大鼠术后疼痛模型的机械性异常性疼痛中对文拉法辛(2.5mg/kg)增强的镇痛作用, $n=10$,*: $p<0.05$;ns: $p>0.05$ Dunnett,化合物63·HCl+文拉法辛vs.文拉法辛。

[0038] 图2:化合物63·HCl(10、20、40和80mg/kg)在大鼠术后疼痛模型的机械性异常性疼痛中对度洛西汀(0.625mg/kg)增加的亚活性剂量, $n=10$,*: $p<0.05$;ns: $p>0.05$ Dunnett,化合物63·HCl+度洛西汀vs.度洛西汀。

具体实施方式

[0039] 活性成分的功效有时可通过加入其他(活性)成分而提高。更罕见地,观察到的成分组合物的功效可能明显地高于由使用单个成分的量所预期的功效,因此表明组合物成分的活性增强。

[0040] 本发明人已发现通式(I)的 σ 受体配体能够增强SNRI的镇痛作用。

[0041] 在本发明的上下文中,以下术语的详细说明如下。

[0042] “烷基”是指不含有不饱和键的直链或支链烃链基团,并通过单键与分子的其余部分连接。典型的烷基具有1至约12个,1至约8个,或1至约6个碳原子,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,例如芳

基、卤基、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧羰基、杂环基、氨基、硝基、巯基、烷硫基等。如果由芳基取代,其相当于“芳基烷基”基团,例如苯甲基或苯乙基。如果由杂环基取代,其相当于“杂环烷基”基团。

[0043] “烯基”是指含有至少两个碳原子和至少一个不饱和键的直链或支链烃链基团,并通过单键与分子的其余部分连接。典型的烯基具有2至约12个,2至约8个,或2至约6个碳原子。在具体的实施方案中,烯基基团是乙烯基、1-甲基-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或丁烯基。

[0044] “炔基”是指含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃链基团，并通过单键与分子的其余部分连接。典型的炔基具有2至约12个，2至约8个，或2至约6个碳原子。在具体的实施方案中，炔基基团是乙炔基、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）。

[0045] “环烷基”是指饱和或部分饱和的脂环烃。典型的环烷基含有1至3个单独和/或稠合环和3至约18个碳原子,优选地3至10个碳原子,例如环丙基、环己基或金刚烷基。在具体的实施方案中,环烷基含有3至约6个碳原子。

[0046] “芳基”是指单环和多环基团,其包括包含单独和/或稠和的芳基基团的多环基团。典型的芳基基团含有1至3个单独环或稠环和6至大约18个碳环原子,例如苯基、萘基(例如,2-萘基)、蒽基、菲基或蒽基基团。

[0047] “杂环基”包括芳香族和非芳香族杂环基团。

[0048] “芳香族杂环基”或“杂芳基”是指含有1至3个单环和/或稠环和3至约18个环原子的杂芳族基团。优选地，杂芳族基团含有5至约10个环原子。本发明化合物中合适的杂芳族基团含有一个、两个或三个选自N、O或S原子的杂原子，并包括，例如，香豆素基(包括8-香豆素基)、喹啉基(包括8-喹啉基)、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、恶唑基、咪唑基、𫍇噪基、异𫍇噪基、𫍇唑基、𫍇嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、恶二唑基、噁二唑基、呋𫍇基、哒嗪基、三嗪基、噌琳基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋𫍇基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹唑琳基、喹喔琳基、萘啶基和呋喃并吡啶基。

[0049] “非芳香族杂环基”是指含有1至3个单独环和/或稠环和3至约18个环原子的杂脂环(heteroalicyclic)基团。优选地杂脂环基团含有5至约10个环原子。在本发明化合物中合适的杂脂环基团含有一个、两个或三个选自N、O或S原子的杂原子,并包括,例如,吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻烷基(thioxanyl)、哌嗪基、氮杂环丁烷基(azetidinyI)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基(homopiperidinyI)、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氮杂基、氧氮杂基、二氮杂基、三氮杂基(thiazepinyI)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯琳基、3-吡咯琳基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊环基、吡啶基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基以及噻吩基。

[0050] “烷氧基”是指式-ORa的基团,其中Ra是如上定义具有一个或多个(例如,1、2、3或4)氧键且典型地具有1至约12个,1至约8个或1至约6个碳原子的烷基,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

[0051] “芳氧基”是指式-O-芳基的基团,其中芳基如前定义的。芳氧基化合物的一些例子是-O-苯基(即苯氧基)、-O-对-甲苯基、-O-间-甲苯基、-O-邻-甲苯基或-O-萘基。

[0052] “氨基”是指式-NH₂、-NHRa或-NRaRb的基团,任意地季铵化。在本发明的实施方案中,每个Ra和Rb独立地选自氢和如上定义的烷基。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。

[0053] “卤素(halogen)”、“卤基(halo)”或“卤素(hal)”是指溴基、氯基、碘基或氟基。

[0054] “稠环系统”是指含有稠环的多环系统。典型地,稠环系统含有2个或3个环和/或至多18个环原子。如上定义的,环烷基、芳基和杂环基可以形成稠环系统。因此,稠环系统可以是芳香族的、部分芳香族的或非芳香族的,且可含有杂原子。螺环系统不是该定义的稠合多环,但本发明的稠合多环系统自身可通过系统的单环原子具有与其相连的螺环。稠环系统的例子是,但不限于,金刚烷基、萘基(例如,2-萘基)、茚基、菲基、蒽基、芘基、苯并咪唑、苯并噻唑等。

[0055] 除非说明书中另有其他特别说明,如果适用的话所有基团可以任选地被取代。在本发明的化合物中涉及的取代基指的是这样特定的一部分,即其可以在一个或多个(例如,1、2、3或4)有效位点上由一个或多个合适的基团取代,例如卤素,如氟、氯、溴和碘;氰基;羰基;硝基;叠氮基;酰基,如烷酰基,例如C₁₋₆烷酰基等;甲酰胺基;烷基,包括具有1至约12个碳原子,或1至约6个碳原子,且更优选地1至3个碳原子的基团;烯基和炔基,包括具有一个或多个(例如,1、2、3或4)不饱和键和2至约12个碳原子或2至约6个碳原子的基团;烷氧基,具有一个或多个(例如,1、2、3或4)氧键和1至约12个碳原子,或1至约6个碳原子的基团;芳氧基,例如苯氧基;烷基亚磺酰基,包括具有一个或多个(例如,1、2、3或4)亚磺酰基键和1至约12个碳原子,或1至约6个碳原子的部分;烷基磺酰基,包括具有一个或多个(例如,1、2、3或4)磺酰基键和1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的部分;氨烷基,例如具有一个或多个(例如,1、2、3或4)氮原子和1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的基团;羧基芳基,具有6个或更多的碳,特别是苯基或萘基和例如苯甲基的芳烷基。

[0056] 术语“盐”必须理解为根据本发明使用的任何形式的化合物,其中所述化合物是离子形式或是带电荷的,并与抗衡离子(阳离子或阴离子)结合或在溶液中。该定义还包括季铵盐以及分子与其它分子和离子的复合物,特别地,通过离子相互作用形成的复合物。特别地,该定义包括生理学上可接受的盐;该术语必须理解为等同于“药理学上可接受的盐”或“药学上可接受的盐”。

[0057] 在本发明中,术语“药学上可接受的盐”是指当以适当的方式进行治疗、应用或使用,特别是在人和/或哺乳动物中应用时,生理学上耐受的任何盐(通常指其是没有毒性的,尤其是在存在抗衡离子的情况下)。在本发明中,这些生理学上可接受的盐可由阳离子或碱基形成,并且可理解为这样的盐,即由至少一种根据本发明使用的化合物-通常是酸(去质子化的)形成的盐,例如阴离子和至少一种生理学可耐受的阳离子,优选无机的,特别是当其用于人和/或哺乳动物中。碱和碱土金属的盐类,以及那些由铵阳离子(NH₄⁺)形成的盐是特别优选的。优选的盐是由(单)或(双)钠,(单)或(双)钾、镁或钙形成的那些盐。在本发明中,特别是当用于人和/或哺乳动物时,这些生理上可接受的盐还可以由阴离子或酸形成,并理解为由至少一种根据本发明使用的化合物形成的盐-通常是质子化的,例如在氮

中-例如阳离子和至少一个生理上耐受的阴离子。在本发明中,特别是当用于人和/或哺乳动物时,该定义具体包括由生理学上耐受的酸形成的盐,即,特定的活性化合物与生理学上耐受的有机或无机酸形成的盐。这种类型的盐的例子有:由盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸或柠檬酸形成的盐。

[0058] 根据本发明,术语“溶剂化物”应该理解为根据本发明的任何形式的化合物,其中所述化合物通过非共价键与另一个分子(通常是极性溶剂)结合,特别包括水化物和醇化物,例如甲醇化物。优选的溶剂化物是水化物。

[0059] 任何化合物,即本文中涉及的化合物的前体药物也在本发明的范围内。术语“前体药物”使用其广义含义,并包含在体内转化成本发明的化合物的那些衍生物。前体药物的例子包括但不限于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,例如可生物水解的酰胺、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、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸盐类似物。优选地,具有羧基官能团的化合物的前体药物是低烷基羧酸酯。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。前体药物能够典型地使用众所周知的方法制备,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. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., 1991, Harwood Academic Publishers; Chapter 5: “Design and Applications of Prodrugs”, 第113-191页)和“Textbook of Drug Design and Discovery”第四版(P. Krosgaard-Larsen等ed., 2010, Taylor&Francis)中所描述的方法。

[0060] 本文涉及的任何化合物是指这种特定化合物以及某些变体或变形。特别是,本文涉及的化合物可能具有非对称中心且因此存在不同对映体或非对映体形式。因此,本文涉及的任何给定的化合物是指任一消旋体,一种或多种对映体形式,一种或多种非对映体形式,及其混合物。同样,关于双键的立体异构体或几何异构体也是可能的,因此在一些情况下,分子可存在(E)-异构体或(Z)-异构体(反式异构体和顺式异构体)形式。如果分子含有多个双键,每个双键可具有自身的立体异构体,其可与分子的其它双键的立体异构体相同或不同。此外,本文中涉及的化合物可以阿托异构体形式存在。所有立体异构体包括本文涉及的化合物的对映异构体、非对映异构体、几何异构体和阿托异构体,及其混合物,都在本发明的范围内。

[0061] 此外,本文所涉及的任何化合物都以互变异构体形式存在。特别地,术语互变异构体是指化合物的两种或多种结构异构体中的一种,这些异构体以平衡态存在并且很容易从一种同分异构的形式转变成另一种。常见的互变异构体对是烯胺-亚胺、酰胺-亚胺酸、酮-烯醇、内酰胺-内酰亚胺等。

[0062] 除非另有说明,本发明的化合物也包括同位素标记的形式,即区别仅在于存在一个或多个同位素-富集的原子的化合物。例如,具有目前结构,除了至少一个氢原子被氘或氚取代,或至少有一个碳原子被¹³C-或¹⁴C-富集的碳取代,或至少一个氮原子被¹⁵N富集的氮取代的化合物,这些化合物同样在本发明的范围内。

[0063] 本发明的化合物或其盐或其溶剂化物,优选地以药学上可接受的或基本上纯的形式存在。药学上可接受的形式尤其是指具有药学上可接受的纯度水准,不包括常见的药物

添加剂,如稀释剂和载体,并且不包括在正常剂量水准上被认为有毒性的物质。药物的纯度水准优选高于50%,更优选高于70%,最优选高于90%。在优选的实施方案中,式(I)中的化合物,或其盐、其溶剂化物或其前体药物的纯度高于95%。

[0064] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括发病后,消除、除去、逆转、缓和、减轻或控制疼痛。

[0065] 如本文所使用的,术语“预防(prevention)”、“预防(preventing)”、“预防(preventive)”、“预防(prevent)”和预防(prophylaxis)指的是在疾病发作之前,治疗以避免、使减少到最小或阻碍疾病或症状的发作或发展的能力,在本文中指疼痛。

[0066] 因此,总的来说,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”和/或“预防(preventing)”或“预防(prevention)”,是指至少抑制或改善折磨患者的疾病相关的症状,其中抑制或改善具有广义含义,是指至少参数的量有所减少,例如,与接受治疗的疾病相关的症状,例如疼痛。同样地,本发明的方法还包括完全抑制症状的情况,例如,防止发生或停止,例如终止,从而使患者不再遭受所述疾病。同样地,该方法包括预防和控制疼痛,特别是周围神经性疼痛、中枢神经性疼痛、异常性疼痛、灼痛、痛觉过敏、感觉过敏、痛觉过度、神经痛、神经炎或神经病变。

[0067] 如本文所使用的,术语“增强SNRI的镇痛作用”是指由 σ 配体产生的所述SNRI的镇痛作用的有效性增加。在本发明的实施方案中,所述增强作用引起的SNRI的镇痛作用比单独施用SNRI时增加1.2、1.5、2、3、4或更多倍。该测量可根据本领域任何已知的方法完成。

[0068] 如本文所使用的,术语“增强 σ 配体的镇痛作用”是指由SNRI产生的所述 σ 配体的镇痛作用的有效性增加。在本发明的实施方案中,所述增强作用引起 σ 配体的镇痛作用比单独施用 σ 配体时增加1.2、1.5、2、3、4或更多倍。该测量可根据本领域任何已知的方法完成。

[0069] 如上所述,通式(I)的 σ 配体令人惊讶地增强SNRI的镇痛作用,因此减少获得有效镇痛所需的SNRI剂量。在优选变体中,本发明的协同组合物包含至少一种血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和至少一种通式(I)的 σ 配体,所述SNRI以亚活性剂量或非有效量(即单独使用时不提供所需作用的活性或有效的剂量或量)存在于组合物中。

[0070] “协同”可定义为在系统中多个成分的相互作用以产生与各个个体效果不同或大于各个个体效果的总和的效果。因此,本发明的组合是协同的。

[0071] 在优选的实施方案中,式(I)的化合物中的 R_1 选自H、 $-\text{COR}_8$ 和取代的或未取代的烷基。更优选地, R_1 选自H、甲基和乙酰基。更优选的实施方案是 R_1 为H。

[0072] 在另一优选的实施方案中,式(I)的化合物中的 R_2 表示H或取代或未取代的烷基,更优选是甲基。

[0073] 在本发明具体的实施方案中,式(I)的化合物中的 R_3 和 R_4 位于苯基的间位和对位,并且优选地,它们独立地选自于卤素和取代或未被取代的烷基。

[0074] 在本发明的特别优选的实施方案中,式(I)的化合物中的 R_3 和 R_4 与苯基共同组成任选的取代的稠环系统。更优选地,所述稠环系统选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杂环基团。所述稠环系统优选地含有2个环和/或9至约18个环原子,更优选地9至10个环原子。甚至更优选地,所述稠环系统是萘基,特别是取代或未取代的2-萘基环系统。

[0075] 在式(I)的化合物中,其中n选自2、3、4的实施方案是本发明中优选的,更优选n是

2。

[0076] 在另一实施方案中,式(I)的化合物中优选R₅和R₆是彼此独立的C₁₋₆烷基或与氮原子连接共同形成取代或未被取代的杂环基团,特别选自于吗啉基、哌啶基和吡咯烷基的基团。更优选地,R₅和R₆共同组成吗啉-4-基基团。

[0077] 在其他优选实施方案中,上述不同取代基的优选相组合。本发明还涉及上述式(I)中优选取代基的组合物。

[0078] 在本发明的优选变体中,式(I)的σ配体选自于:

[0079] [1]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,

[0080] [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,

[0081] [3]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,

[0082] [4]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,

[0083] [5]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,

[0084] [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,

[0085] [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-咪唑并[4,5-b]吡啶,

[0086] [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,

[0087] [9]乙基4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌嗪羧酸酯,

[0088] [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,

[0089] [11]4-{2-[1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,

[0090] [12]1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,

[0091] [13]1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,

[0092] [14]1-[2-(1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基]哌啶,

[0093] [15]1-{2-[1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑,

[0094] [16]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,

[0095] [17]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,

[0096] [18]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,

[0097] [19]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,

[0098] [20]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑,

[0099] [21]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉,

[0100] [22]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉,

[0101] [23]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑,

[0102] [24]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶,

[0103] [25]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-甲基哌嗪,

[0104] [26]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1H-咪唑,

[0105] [27]4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁-1-胺,

[0106] [28]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-苯基哌啶,

- [0107] [29]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-6,7-二氢-1H-吡啶-4(5H)-酮,
- [0108] [30]2-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1,2,3,4-四氢异喹啉,
- [0109] [31]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0110] [32]2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺,
- [0111] [33]1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0112] [34]1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0113] [35]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
- [0114] [36]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉,
- [0115] [37]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0116] [38]2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]N,N-二乙基乙胺,
- [0117] [39]1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0118] [40]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
- [0119] [41]1-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0120] [42]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌嗪,
- [0121] [43]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吡咯烷-3-胺,
- [0122] [44]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0123] [46]2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺,
- [0124] [47]1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0125] [48]1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0126] [49]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
- [0127] [50]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉,
- [0128] [51](2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-2,6-二甲基吗啉,
- [0129] [52]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶,
- [0130] [53]1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑,
- [0131] [55]4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁-1-胺,
- [0132] [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,
- [0133] [57]4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-(2-甲氧乙基)-N-甲基丁-1-胺,
- [0134] [58]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}硫代吗啉,
- [0135] [59]1-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-(2-吗啉代乙氧基)-1H-吡唑-4-基]乙酮,
- [0136] [60]1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-4-基}乙酮,
- [0137] [61]1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-4-基}乙酮,
- [0138] [62]1-{1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(二乙氨基)乙氧基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}乙

酮,

[0139] [63]4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,

[0140] [64]N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙胺,

[0141] [65]1-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,以及

[0142] [66]5-甲基-1-(萘-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,

[0143] 或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前体药物。

[0144] 在本发明的优选变体中,通式(I)的 σ 配体是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其盐。

[0145] 优选地,使用的通式(I)的化合物是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐。

[0146] 这些特定化合物在本发明的实施例中指定为化合物63和化合物63·HCl。

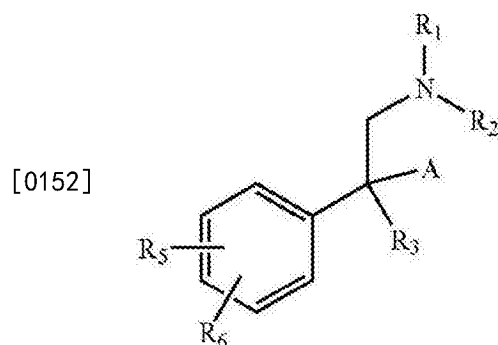
[0147] 根据之前的申请W02006/021462中所公开的内容,制备式(I)的化合物及其盐或溶剂化物。

[0148] “SNRI”是指能够作用于并增加已知大脑中两种神经递质(血清素和去甲肾上腺素)水准的化合物类别的任何成员,以在情绪中起到重要作用。

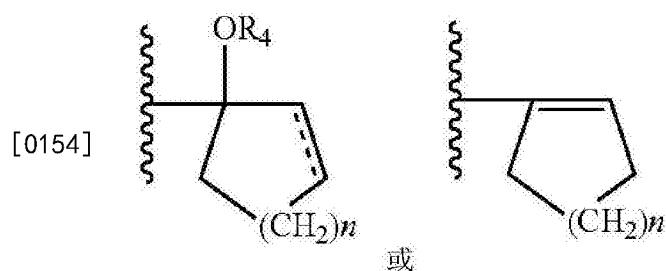
[0149] 在本发明中血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)的例子包括,但不限于,文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎(Levomilnacipram)、西布曲明、奈法唑酮和比西发定或药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物。特定盐类如下:文拉法辛盐酸盐、去甲文拉法辛琥珀酸盐一水合物、度洛西汀盐酸盐、西布曲明盐酸盐一水合物、西布曲明甲磺酸盐半水合物和奈法唑酮盐酸盐。

[0150] 上述SNRIs的结构类似物也列入本发明的考虑。US 2007/0208134公开了几种这些类似物的例子,其可以通过常规方法如本文中引用的参考文献所述的方法合成。

[0151] 文拉法辛的结构类似物是具有下式的化合物以及其药学上可接受的盐:



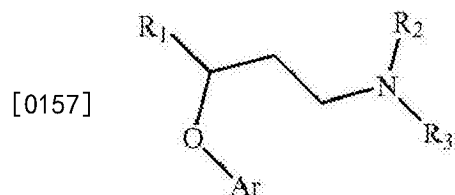
[0153] 其中A是下式的基团:



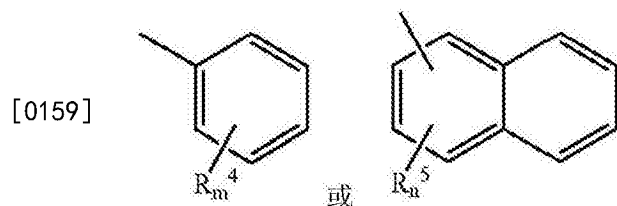
[0155] 其中虚线代表任选的不饱和度;R₁是氢或烷基;R₂是C₁₋₄烷基;R₄是氢、C₁₋₄烷基、甲酰基或烷酰基;R₃是氢或C₁₋₄烷基;R₅和R₆独立地是,氢、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰

氧基、氰基、硝基、烷基硫基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二烷基氨基、C₁₋₄烷酰胺基、卤素、三氟甲基或,组合,亚甲二氧基;且n是0、1、2、3或4。

[0156] 度洛西汀的结构类似物是具有下式的化合物,以及其药学上可接受的盐:



[0158] 其中R₁是C₅₋₇环烷基、噻吩基、卤代噻吩基、(C₁₋₄烷基)噻吩基、呋喃基、吡啶基或噻唑基;R₂和R₃各自独立地是,氢或甲基;Ar是

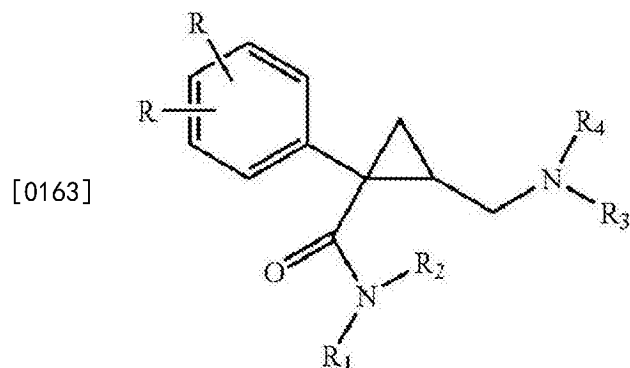


[0160] 每个R₄独立地是,卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷氧基或三氟甲基;每个R₅独立地是,卤素、C₁₋₄烷基或三氟甲基;m是0、1或2;且n是0或1。

[0161] 示例性的度洛西汀结构类似物是N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸盐;N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(环己基)丙胺柠檬酸盐;N,N-二甲基-3-(4-氯-1-萘氧基)-3-(3-呋喃基)丙胺盐酸盐;N-甲基-3-(5-甲基-2-萘氧基)-3-(2-噻唑基)丙胺氢溴酸盐;N-甲基-3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺草酸盐;N-甲基-3-(6-碘-1-萘氧基)-3-(4吡啶基)丙胺马来酸盐;N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(环庚基)丙胺甲酸盐;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)丙胺硫酸盐;N-甲基-3-(4-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺草酸盐;N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐;N,N-二甲基-3-(6-碘-2-萘氧基)-3-(4-溴-3-噻吩基)丙胺丙二酸盐;N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺氢碘酸盐;N,N-二甲基-3-(4-甲基-2-萘氧基)-3-(3-呋喃基)丙胺马来酸盐;N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(环己基)丙胺癸酸盐;N-甲基-3-(6-正-丙基-1-萘氧基)-3-(3-异丙基-2-噻吩基)丙胺柠檬酸盐;N,N-二甲基-3-(2-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺一氢磷酸盐;3-(1-萘氧基)-3-(5-乙基-3-噻吩基)丙胺琥珀酸盐;3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(吡啶基)丙胺乙酸盐;N-甲基-3-(6-甲基-1-萘基-3-(4-氯-2-噻吩基)丙胺酒石酸盐;3-(2-萘氧基)-3-(环戊基)丙胺;N-甲基-3-(4-正-丁基-1-萘氧基)-3-(3-呋喃基)丙胺甲磺酸盐;3-(2-氯-1-萘氧基)-3-(5-噻唑基)丙胺草酸盐;N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-呋喃基)丙胺酒石酸盐;N,N-二甲基-3-(苯氧基)-3-(2-呋喃基)丙胺草酸盐;N,N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(环己基)丙胺盐酸盐;N-甲基-3-(4-甲基苯氧基)-3-(4-氯-2-噻吩基)丙胺丙酸盐;N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺草酸盐;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)丙胺柠檬酸盐;N-甲基-3-(4-溴苯氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺马来酸盐;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)丙胺琥珀酸盐;N-甲基-3-(2,6-二甲基苯氧基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺乙酸盐;3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-呋喃基)丙胺草酸盐;N-甲基-3-

(2,5-二氯苯氧基)-3-(环戊基)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)丙胺柠檬酸盐;3-(4-甲基苯氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺盐酸盐;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)丙胺盐酸盐;N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸盐;N-甲基-3-(4-甲氧基苯氧基)-3-(环庚基)丙胺柠檬酸盐;3-(2-氯苯氧基)-3-(5-噻唑基)丙胺丙酸盐;3-2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-噻吩基)丙胺草酸盐;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)丙胺马来酸盐;和N,N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-吡啶基)丙胺。

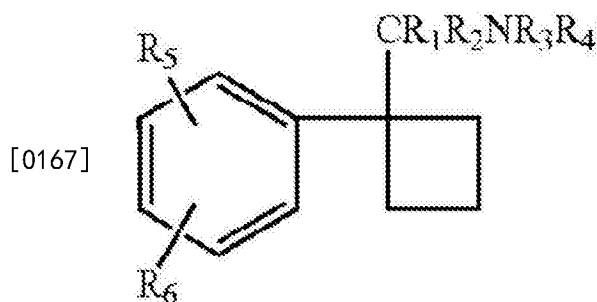
[0162] 米那普郎的结构类似物是具有下式的化合物,以及其药学上可接受的盐:



[0164] 其中每个R独立地表示氢、溴、氯、氟、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基或氨基;R₁和R₂各自独立地表示氢、C₁₋₄烷基、C₆₋₁₂芳基或C₇₋₁₄烷基芳基,可任选地取代,优选地在对位被溴、氯或氟取代,或R₁和R₂与相邻的氮原子一起形成具有5或6个单元的杂环;R₃和R₄表示氢或C₁₋₄烷基或R₃和R₄与相邻的氮原子形成具有5或6个单元的杂环,任选地还可含有选自氮、硫和氧的杂原子。

[0165] 示例性的米那普郎结构类似物是1-苯基1-氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-苯基1-二甲基氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-苯基1-乙基氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-苯基1-二乙基氨基羰基2-氨基甲基环丙烷;1-苯基2-二甲基氨基甲基N-(4'-氯苯基)环丙烷甲酰胺;1-苯基2-二甲基氨基甲基N-(4'-氯苯基)环丙烷甲酰胺;1-苯基2-二甲基氨基甲基N-(2-苯基乙基)环丙烷甲酰胺;(3,4-二氯-1-苯基)2-二甲基氨基甲基N,N-二甲基环丙烷甲酰胺;1-苯基1-吡咯烷羰基2-吗啉甲基环丙烷;1-对-氯苯基1-氨基羰基2-氨基甲基环丙烷;1-邻氯苯基1-氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-对-羟基苯基1-氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-对-硝基苯基1-二甲基氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-对-氨基苯基1-二甲基氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-对-甲苯1-甲基氨基羰基2-二甲基氨基甲基环丙烷;1-对-甲氧基苯基1-氨基甲基羰基2-氨基甲基环丙烷;及其任意药学上可接受的盐。

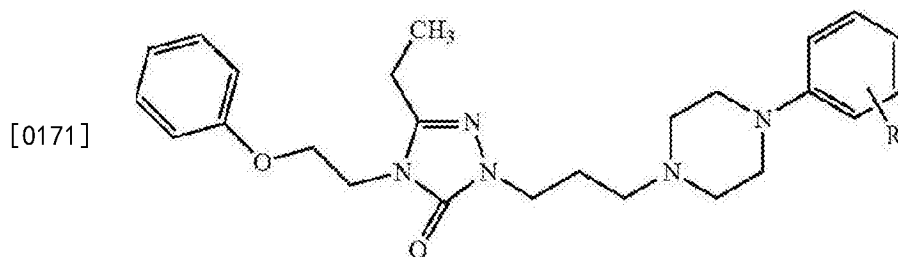
[0166] 西布曲明的结构类似物是具有下式的化合物,及其药学上可接受的盐:



[0168] 其中R₁是C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、环烷基烷基,或任意取代的苯基(包括卤素和C₁₋₃烷基的取代基);R₂是H或C₁₋₃烷基;R₃和R₄各自独立地是H、甲酰基,或R₃和R₄与氮原子一起形成杂环系统;R₅和R₆各自独立地是H、卤素、CF₃、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基,或R₆与其相连接的碳原子一起形成第二个苯环。

[0169] 示例性的西布曲明结构类似物是*i*-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;1-[1-(4-碘苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(4-碘苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-碘苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(2-萘基)环丁基]乙胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-氯-3-三氟甲基苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;*i*-[1-(4-氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;1-[1-(4-联苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-联苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;1-[1-(4-氯-3-氟苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N-甲酰基-1-[1-(4-氯-3-氟苯基)环丁基]丁胺;1-[1-(3-氯-4-甲基苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N-甲酰基-1-[1-苯基环丁基]丁胺;1-[1-(3-三氟甲基苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;1-[1-(萘-2-基)环丁基]丁胺盐酸盐;1-[1-(6-氯萘-2-基)环丁基]丁胺;N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-2-甲基丙胺盐酸盐;1-[1-(4-氯苯基)环丁基]戊胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]戊胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-苯基环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;N-甲酰基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁胺;N,N-二甲基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(萘-2-基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;N-甲基-1-[1-(3,4-二甲基苯基)环丁基]-3-甲基丁胺盐酸盐;[1-(4-氯苯基)环丁基](环丙基)甲胺盐酸盐;N-甲基-[1-(4-氯苯基)环丁基](环戊基)甲胺盐酸盐;[1-(4-氯苯基)环丁基](环己基)甲胺盐酸盐;N-甲基-[1-(4-氯苯基)环丁基](环己基)甲胺盐酸盐;[1-(3,4-二氯苯基)环丁基](环己基)甲胺盐酸盐;N-甲基-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基](环己基)甲胺盐酸盐;[1-(4-氯苯基)环丁基](环庚基)甲胺盐酸盐;1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-2-环丙基乙胺盐酸盐;N,N-二甲基-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-2-环己基乙胺盐酸盐; α -[1-(4-氯苯基)环丁基]苄胺盐酸盐;N-甲基- α -[1-(4-氯苯基)环丁基]苄胺盐酸盐;1-[1-(4-氯-2-氟苯基)环丁基]丁胺;N,N-二甲基-1-[1-(4-氯-2-氟苯基)环丁基]丁胺盐酸盐;N-乙基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]乙胺盐酸盐;和N,N-二乙基-1-[1-(3,4-二氯苯基)环丁基]乙胺盐酸盐。

[0170] 奈法唑酮的结构类似物是具有下式的化合物,及其药学上可接受的盐:



[0172] 其中R是卤素。

[0173] 具体实施方案涉及本发明的组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物和SNRI,所述SNRI选自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西发定,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物组成的组。

[0174] 更具体的实施方案涉及本发明的组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐和SNRI,所述SNRI选自由文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普郎、左旋米那普郎、西布曲明、奈法唑酮和比西发定,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物组成的组。

[0175] 优选实施方案涉及本发明的协同组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物和文拉法辛或其药学上可接受的盐、如文拉法辛盐酸盐。

[0176] 更优选的实施方案涉及本发明的协同组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐和文拉法辛或其药学上可接受的盐、如文拉法辛盐酸盐。

[0177] 另一优选的实施方案涉及本发明的协同组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物和度洛西汀或其药学上可接受的盐、如度洛西汀盐酸盐。

[0178] 另一更优选的实施方案涉及本发明的协同组合物,其包括4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐和度洛西汀或其药学上可接受的盐、如度洛西汀盐酸盐。

[0179] 本发明还涉及药物或药物组合物,其包括至少一种如上所述的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,和至少一种SNRI,所述组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂联合或单独地结合。

[0180] 术语“赋形剂”是指除了活性成分外的药物化合物的成分(定义从欧洲药品局-EMA获得)。其优选地包括“载体、佐剂和/或载剂”。载体以物质能够加入其中以提高药物的递送和有效性的形式存在。在药物递送系统例如控释技术中使用药物载体以延长药物在体内的作用、减少药物代谢并降低药物毒性。载体还用于增加药物递送至药理作用的靶位点的有效性(U.S.National Library of Medicine.National Institutes of Health)。佐剂是一种添加到药物产品配方中的物质,其以可预见的方式影响活性成分的作用。载剂是赋形剂或物质,优选地不具有治疗作用,用作为药物施用提供空间的的介质(Stedman's Medical Spellchecker, ©2006Lippincott Williams&Wilkins)。这种药物载体、佐剂或载剂可以是

无菌液体,例如水和油,包括石油、动物油、植物油或合成油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等,赋形剂、崩解剂、润湿剂或稀释剂。E.W.Martin在"Remington's Pharmaceutical Sciences"中描述了合适的药物载体。这些赋形剂的选择及使用量取决于药物组合物的施用形式。

[0181] 根据本发明的药物组合物可适用于任何施用形式,口服地或肠胃外施用,例如经肺的、经鼻的、直肠的和/或静脉注射。因此,根据本发明的制剂可适用于局部或全身施用,特别是用于真皮的、皮下的、肌内的、关节内的、腹膜内的、肺的、口腔的、舌下的、鼻内的、经由皮肤的、阴道的、口服的或肠胃外的施用。直肠施用的优选形式是通过栓剂。

[0182] 用于口服施用的合适的制剂是片剂、丸剂、咀嚼剂、胶囊剂、颗粒剂、滴剂或糖浆。用于肠胃外施用的合适的制剂是溶液、悬浮液、可复原的干燥制剂或喷雾。

[0183] 本发明的组合物可制成以溶解形式的沉淀物或贴片,用于经由皮肤施用。皮肤施用包括软膏、凝胶、乳膏、洗剂、悬浮液或乳剂。

[0184] 本发明的组合物可与至少一种药学上可接受的赋形剂配制成同时、单独或按顺序地施用。这表明通式(I)的 σ 配体和SNRI的组合物可以按下述方式施用:

[0185] a)作为相同药物制剂的部分的组合,经常同时施用。

[0186] b)作为两个单元的组合,每个单元可以同时、按顺序或单独施用。在具体的实施方案中,通式(I)的 σ 配体独立于SNRI施用(即在两个单元中),但同时施用。在另一具体的实施方案中,首先施用通式(I)的 σ 配体,然后分别或按顺序地施用SNRI。在还一具体的实施方案中,首先施用SNRI,然后分别或按顺序地施用通式(I)的 σ 配体,如定义所述。

[0187] 在本发明的具体实施方案中,疼痛选自中枢神经性疼痛和周围神经性疼痛、异常性疼痛、灼痛、痛觉过敏、感觉过敏、痛觉过度、神经痛、神经炎或神经病变。更优选地,所述疼痛是周围神经性疼痛、痛觉过敏或异常性疼痛。

[0188] IASP将“神经性疼痛”定义为“神经系统中由原发性损伤或功能失调引起或导致的疼痛”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),210)。为了本发明的目的,该术语视为“神经源性疼痛”的同义词,IASP将其定义为“周围或中枢神经系统中由原发性损害、功能失调或短暂扰动引起或导致的疼痛”。

[0189] IASP将“周围神经性疼痛”定义为“周围神经系统中由原发性损害或功能失调引起或导致的疼痛”,且“周围神经性疼痛”定义为“周围神经系统中由原发性损害、功能失调或短暂扰动引起或导致的疼痛”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),213)。

[0190] IASP将“异常性疼痛”定义为“由通常不会引起疼痛的刺激产生的疼痛”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),210)。

[0191] IASP将“灼痛”定义为“创伤性神经损害后的持续性灼痛、异常性疼痛和痛觉过度的综合症,经常伴有血管收缩和发汗功能失调且随后还可发生营养改变”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),210)。

[0192] IASP将“痛觉过敏”定义为“对正常产生疼痛的刺激的增强反应”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),211)。

[0193] IASP将“感觉过敏”定义为“对刺激的增强的敏感性,不包括感觉”(IASP,Classification of chronic pain,第二版,IASP出版社(1994),211)。

[0194] IASP将“痛觉过度”定义为“特征为对刺激、尤其是反复的刺激及增加的阈值的异常疼痛反应的疼痛综合症”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(1994), 212)。

[0195] IASP描述了“异常性疼痛”、“痛觉过敏”和“痛觉过度”之间具有以下区别(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(1994), 212):

[0196]

异常性疼痛	阈值降低	刺激和反应模式不同
痛觉过敏	反应增强	刺激和反应速度相同
痛觉过度	阈值升高 反应增强	刺激和反应速度可能相同 或不同

IASP将“神经痛”定义为“分布在神经中的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(1994), 212)。IASP将“神经炎”定义为“神经炎症”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(1994), 212)。

[0197] IASP将“神经病/神经炎”定义为“神经的功能紊乱或病理改变:在单一神经中为单神经病变,在多个神经中为多发性单神经病变,如果扩散并且双向,则为多神经病变”(IASP, Classification of chronic pain, 第二版, IASP出版社(1994), 212)。

[0198] 本发明的另一方面是治疗和/或预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这种治疗或预防的患者施用治疗上有效量的组合物,所述组合物包括至少一种如上所述的通式(I)的 σ 配体,或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物,和至少一种SNRI。

[0199] “有效量”或“治疗上有效量”的药物或药理学上的活性成分是指无毒的但足以提供所需效果的药物或药剂的量。在本发明的联合治疗中,组合物的一种成分(即通式(I)的 σ 配体或SNRI)的“有效量”是指这一化合物与组合物中的其他成分(即SNRI或通式(I)的 σ 配体)联合使用时提供所需效果的化合物的量。“有效量”可根据患者不同而改变,取决于个体的年龄和健康状况,具体的活性成分等。因此,不能给经常指定确切的“有效量”。然而,在任何个体案例中合适的“有效量”可以由本领域普通技术人员使用常规实验确定。

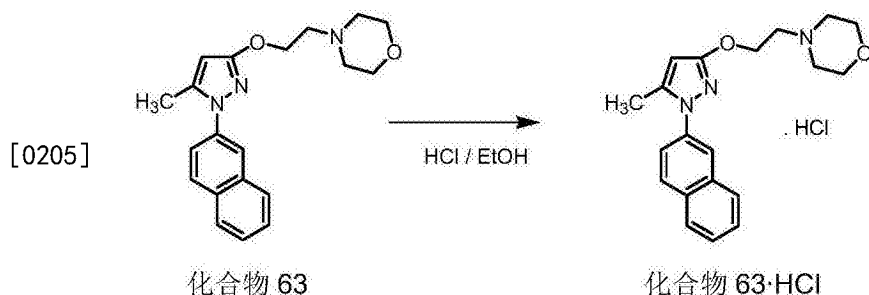
[0200] 根据本发明,当SNRI与通式(I)的 σ 配体联合时,SNRI的剂量减少,因此,用减少的剂量实现了相同的镇痛效果,因此减弱不良反应。

[0201] 例如,必须施用于患者的给药方案将取决于患者的体重、给药类型、疾病的状况和严重程度。优选的给药方案包含施用0.5至100mg/kg的通式(I)的 σ 化合物和0.15至15mg/kg的SNRI。施用可一次或多次进行。

[0202] 在描述了本发明的一般性术语后,将通过以下实施例更加容易的理解本发明,所述实施例仅用于说明目的,而不旨在限制本发明。

[0203] 具体实施例

[0204] 实施例1.4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉(化合物63)及其盐酸盐的合成



[0206] 化合物63可以根据之前的申请W02006/021462所公开的内容制备,根据以下步骤获得化合物63的盐酸盐:

[0207] 将化合物63(6.39g)溶解于盐酸饱和的乙醇中,搅拌混合物数分钟并蒸发干燥。从异丙醇中结晶残留物。首次结晶后的母液通过浓缩进行第二次结晶。两次结晶共获得5.24g (63%)相应的盐酸盐(熔点=197-199℃)。

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 10,85(bs,1H),7,95(m,4H),7,7(dd,J=2,2,8,8Hz,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)。

[0209] HPLC纯度:99.8%

[0210] 实施例2:治疗术后疼痛中镇痛作用的评估

[0211] 2.1通用方案

[0212] 使用3%的兽医用异氟醚,并应用欧美达(Ohmeda)蒸发器在麻醉室中进行大鼠的麻醉诱导。在外科手术过程中通过将异氟醚蒸汽对准动物鼻口的软管保持麻醉。一旦大鼠麻醉,以俯卧位使大鼠躺平,并用酒精清洁大鼠右后爪。

[0213] 然后,用解剖刀在后爪上切割大约10mm的皮肤切口,从离足跟大约5mm开始并沿著脚趾延伸。定位筋膜,并通过弯剪来提起肌肉,获得大约5mm的纵向切口,从而保持原始的肌肉和插入物完整。使用缝合术,利用丝线(3.0)缝合爪子的皮肤,并用聚乙烯吡咯酮清洁伤口。

[0214] 在施用所述产物30分钟后且通常足底切割4小时后进行评估。分析评估机械性异常疼痛。使用von Frey细丝进行测试:将动物置于高架表面的甲基丙烯酸酯缸中,其具有金属网孔,从而可以应用细丝。动物在大约30分钟适应缸内环境之后,刺激两个后爪(损伤的和非损伤的爪,非损伤的爪作为对照),开始使用最细的细丝(0.4g)并增加到15g细丝。动物对疼痛的反应通过动物对由细丝引起的痛苦刺激所产生的爪的退缩行为来显示。

[0215] 2.2化合物63·HCl和文拉法辛的组合

[0216] 在不同剂量的化合物63·HCl(5、10、20、40和80mg/kg),而文拉法辛剂量保持恒定(2.5mg/kg)的情况下测定文拉法辛和化合物63·HCl组合使用的效率。在手术后3.5个小时进行给药。根据上述机械性异常性疼痛方案(图1)对治疗的受试者进行测试。

[0217] 2.3化合物63·HCl和度洛西汀的组合

[0218] 在不同剂量的化合物63·HCl(10、20、40和80mg/kg),而度洛西汀剂量保持恒定(0.625mg/kg)的情况下测定度洛西汀和化合物63·HCl组合使用的效率。在手术后3.5个小时进行给药。根据上述机械性异常性疼痛方案(图2)对治疗的受试者进行测试。

[0219] 结论:

[0220] 如图1所示,化合物63·HCl产生剂量依赖性效应,最大效应为43%。图中还示出亚

活性剂量(2.5mg/kg)的文拉法辛,其产生非显著效应。最后,可以看出,文拉法辛(亚活性剂量)和化合物63·HCl的组合产生剂量依赖性效应,ED₅₀=14.5mg/kg。因此,化合物63·HCl和文拉法辛协同作用以在治疗术后疼痛中产生镇痛作用。

[0221] 如图2所示,化合物63·HCl产生剂量依赖性效应,ED₅₀为40mg/kg。图中还示出亚活性剂量(0.625mg/kg)的度洛西汀,其产生非显著效应。最后,可以看出,度洛西汀(亚活性剂量)和化合物63·HCl的组合产生剂量依赖性效应,ED₅₀=28mg/kg。因此,化合物63·HCl和度洛西汀协同作用以在治疗术后疼痛中产生镇痛作用。

[0222] 参考文献:

[0223] 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.

[0224] Maurice, T., Su, T. P., The pharmacology of Sigma-1receptors. Pharmacol. Ther. 2009;124, 195-206.

[0225] 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.

[0226] Romero, L., Zamanillo, D., Nadal, X., Sanchez-Arroyos, R., Rivera-Arconada, I., Dordal, A., Montero, A., Muro, A., Bura, A., Segales, C., Laloja, 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 SlRA, a new Sigma-1receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. Br. J. Pharmacol. 2012; doi:10.1111/j.1476-5381.

[0227] Sussman. SNRIs Versus SSRIs: Mechanisms of Action in Treating Depression and Painful Physical Symptoms. J. Clin. Psychiatry; 2003

[0228] 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

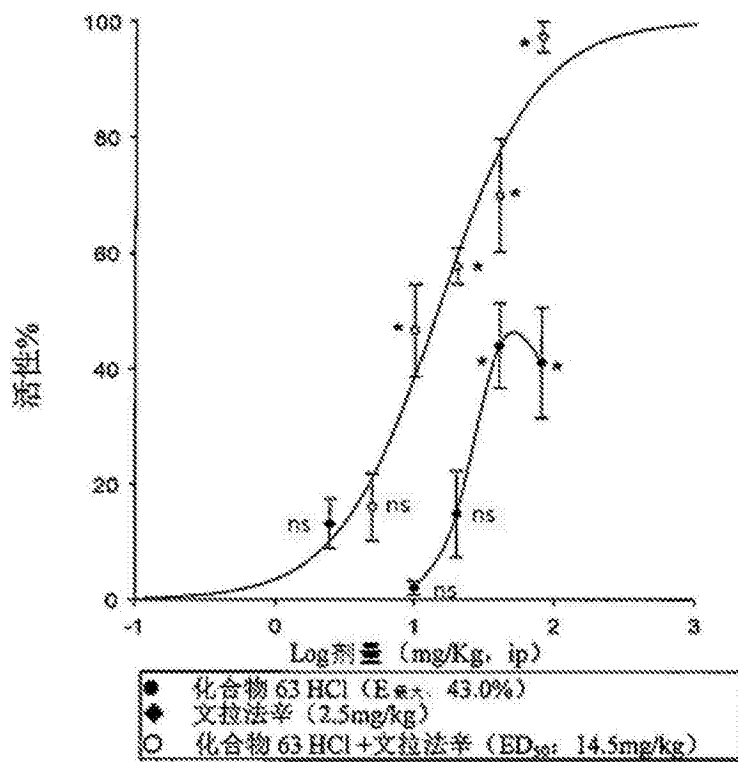


图1

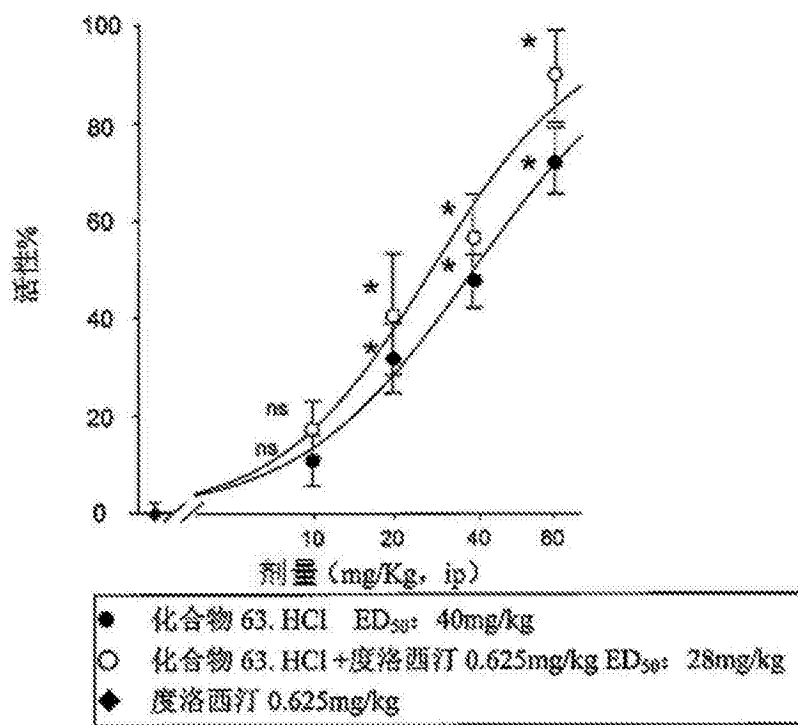


图2