



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102985089 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 15

(21) 申请号 201180034336. 4

(22) 申请日 2011. 05. 20

(30) 优先权数据

10382136. 9 2010. 05. 21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 01. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/058224 2011. 05. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/144721 EN 2011. 11. 24

(73) 专利权人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 何塞米格尔·贝拉埃纳德斯

泽维尔·科多尼-索勒尔

丹尼尔·萨马尼略-卡斯塔涅多

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61K 31/4523(2006. 01)

A61K 31/4725(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101010302 A, 2007. 08. 01, 权利要求
1-17, 实施例 1-64.

CN 101010302 A, 2007. 08. 01, 权利要求
1-17, 实施例 1-64.

Thomas J. Hudzik, et al., σ

Receptor-mediated emetic response
in pigeons: agonists, antagonists

and modifiers. 《European Journal of

Pharmacology》. 1993, 第 236 卷第 279-287 页.

审查员 贺伊博

权利要求书3页 说明书28页 附图1页

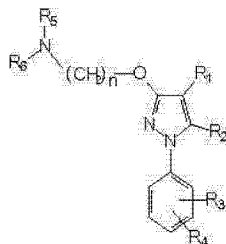
(54) 发明名称

预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的
呕吐的 σ 配体

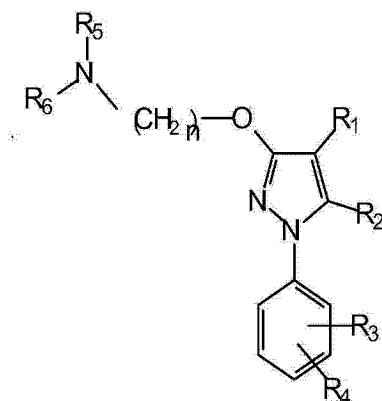
(57) 摘要

本发明涉及 σ 配体、优选为式 (I) 的 σ 配体
的用途, 其用于预防或治疗由化疗剂或放射引起
的呕吐, 尤其是紫杉烷类、长春花生物碱或铂化疗

药物引起的呕吐。



1. σ 配体在制备用于预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的药物中的用途, 其中所述 σ 配体, 具有通式 (I) :



(I)

其中

R_1 为氢 ;

R_2 选自自由氢、甲基、异丙基和苯基所组成的组 ;

R_3 和 R_4 独立地选自自由氢、氯和甲氧基所组成的组, 或它们共同形成稠合的萘环系统 ;

R_5 和 R_6 为乙基, 或者与它们所连接的氮原子共同形成非芳香族杂环基, 所述非芳香族杂环基选自吗啉基、哌啶基和吡咯烷基 ;

n 选自 2、3、4 ;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述 σ 配体的用途, 其中 R_2 是 H、甲基或异丙基。

3. 根据权利要求 1 所述 σ 配体的用途, 其中 R_3 和 R_4 共同组成稠合的萘环系统。

4. 根据权利要求 1 所述 σ 配体的用途, 其中 R_5 和 R_6 共同组成吗啉 -4- 基基团。

5. 根据权利要求 1 所述 σ 配体的用途, 其选自 :

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

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,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑,
1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶,
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,
4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
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,
1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]N,N-二乙基乙胺,
1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
1-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉,
1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶,
1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑,
4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁-1-胺,
4-{2-[5-甲基-1-(蔡-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(蔡-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙胺,
1-{2-[5-甲基-1-(蔡-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,和
5-甲基-1-(蔡-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述 σ 配体的用途, 其中 σ 配体是 4-{2-[5-甲基-1-(蔡-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐。

7. σ 配体在制备用于预防和/或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的药物中的用途, 其中所述 σ 配体选自下组:

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,

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

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,
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,
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,
啉,

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;
啉;

或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 1 或 7 所述 σ 配体的用途,其用于同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐和疼痛。

9. 至少一种如权利要求 1 至 8 任一项所定义的 σ 配体和至少一种化疗药物的组合,同时、单独或按顺序施用,在用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的药物的制备中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述组合的用途,其中化疗药物选自紫杉烷类、长春花生物碱和源自铂的药物组成的组。

11. 根据权利要求 9 所述组合的用途,其中化疗药物选自紫杉醇、奥沙利铂和长春新碱。

12. 根据权利要求 9 或 10 任一项所述组合的用途,其包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和紫杉醇。

13. 根据权利要求 9 或 10 任一项所述的组合的用途,其包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和奥沙利铂。

14. 根据权利要求 9 或 10 任一项所述的组合的用途,其包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和长春新碱。

预防和/或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的 σ 配体

技术领域

[0001] 本发明涉及 σ 受体配体预防和/或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的用途。本发明还涉及 σ 受体配体和化疗剂的组合,其用于预防和/或治疗癌症,同时预防或减少化学疗法或放射疗法引起的呕吐。

背景技术

[0002] 癌症及其相关疗法是世界上最重大的健康问题的一部分。治疗癌症的两种主要形式是化学疗法和放射疗法。

[0003] 化学疗法,与外科手术相结合或作为外科手术替代选择,多数情况下是用于控制或帮助罹患癌症的患者所选择的方法。化学疗法定义为使用化学物质治疗疾病,在本发明中,主要指使用具有细胞毒性或抑制细胞生长的药物治疗癌症,这些药物称为化疗药物。通常,化学疗法是一种全身性的治疗方法。癌症治疗中的化学疗法包括有效化疗药物的个性化组合,旨在减缓癌症肿瘤的快速生长、缩小肿瘤、杀死癌细胞并预防癌症扩散。化疗药物预防细胞以癌细胞分裂典型的、不受控制的方式复制。

[0004] 另一方面,放射疗法(或放射治疗),包括癌症治疗中有针对性地使用电离辐射。放射疗法也通常与其他方法诸如化学疗法组合使用。

[0005] 抗肿瘤治疗,诸如使用辐射或施用化疗剂,伴随有不良反应,其包括辐射及化疗相关的毒性。这种毒性和/或副作用可极大地抵消或限制接受治疗的患者获得的潜在益处,例如,导致治疗延误、治疗中断、剂量改变、给药方案调整、或甚至完全终止治疗。因此,除了其不良药物反应,所述毒性的发展可能限制或减少患者癌症的初级治疗的疗效或完全阻碍其疗效。例如,终止、中断或延误患者的治疗,或减少化疗的剂量或放疗的组分,因为这种治疗改变可能引起患者体内癌症的发展,所以对患者长期生存或控制癌症是不利的。

[0006] 呕吐是众所周知的、常见的癌症化疗剂诸如顺铂及放射疗法的副作用。呕吐会引发严重的问题,对于一些患者而言,中呕吐会严重到必须停止治疗。因此经常施用止吐剂以缓解癌症化疗剂或辐射的副作用。通常使用的止吐剂是苯甲酰胺衍生物,诸如灭吐灵,其具有多巴胺拮抗剂活性。由于其多巴胺拮抗剂活性,苯甲酰胺衍生物诸如灭吐灵具有严重的不良副作用,诸如影响锥体外系,即迟发性运动障碍、急性肌张力障碍、静坐不能及震颤。其他止吐药包括 5-HT₃ 拮抗剂,例如,昂丹司琼;皮质类固醇,例如地塞米松;及 NK1 拮抗剂,例如,阿瑞匹坦。这些治疗方法不能充分满足患者的要求。使用止吐剂可能发生的严重副作用包括发热、听力损失、极度恶心、便秘、耳鸣、严重胃痛、严重呕吐、胃心灼热和异常的体重增加。使用止吐剂还可能发生以脸部或喉咙肿胀为标志的过敏性反应。使用止吐剂可能发生其他不太严重的副作用,包括大便或舌头颜色变深、嗜睡、口干、轻度恶心、胃痛和头痛。

[0007] 已经公布了一些关于止吐剂的缺点的报告。尽管对所述缺点诸如副作用的严重程度没有达成共识,但普遍认为其必须得到缓解。从这个意义上说,J. Raynov[Archive of Oncology 2001;9(3):151-3] 研究了在化疗治疗的患者中止吐剂引起的副作用和反应,并得出结论,最常见的副作用(锥体外系反应、头痛、便秘等)通常是轻度的,且通过对症治疗得

到控制,但其必须由医务人员和患者确定。

[0008] Martin R. Tramèr 等 (Anaesth Analg 1999;88:1354-61) 还评估了病人自控镇痛疗法(一种高致吐性治疗)期间已知止吐剂(氟哌利多、恩丹西酮、东莨菪碱 TTS、托烷司琼、甲氧氯安普、异丙酚、异丙嗪)的疗效和不良反应。尽管必须确认并完善该结果,但作者指出,关于氟哌利多其不利反应的风险是剂量依赖型的。此外,无证据表明 5-HT₃受体拮抗剂(恩丹西酮、托烷司琼)具有任何止吐效果。

[0009] 另一方面,本领域中已知的是,相当多的情况下化学疗法会引起神经性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏,特别是周围神经病变的发生。这些症状是化疗药物的神经毒性引起的特异性症状。治疗这些症状的对维护受折磨患者的生活质量是至关重要的(Mielke 等, Eur. J. Cancer, 2006, 42(1), 24-30; Park 等, Curr. Med. Chem., 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou 等, Blood, 2008, 112(5), 1593-9)。遗憾地,还未发现用于化疗引起的周围神经病变的有效治疗(Wolf 等, Eur. J. Cancer, 2008, 44(11), 1507-15)。W02009/103487 及共同待审申请 EP09382144.5 涉及 σ 受体配体在预防或治疗化学疗法导致的疼痛中的应用。

[0010] 鉴于上述情况,关于呕吐的有效治疗是非常可取的,所述治疗最大限度的减少或消除目前可用的癌症疗法的一个或多个副作用。因此,迫切需要提供一种治疗和/或预防化学疗法或放射疗法相关的呕吐的新形式。优选地,该疗法还应用于治疗和/或预防化学疗法或放射疗法引起的其他疾病,诸如化学疗法或放射疗法引起的疼痛。

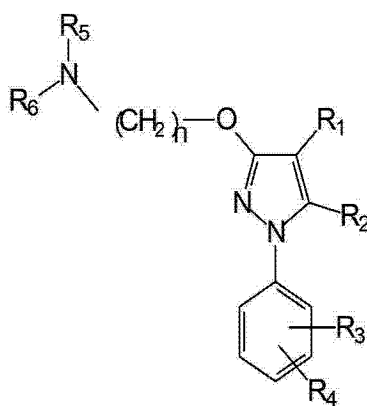
[0011] 发明简述

[0012] 本发明的发明人意外地发现并首次证明施用 σ 受体配体对于预防或治疗化学疗法或放射疗法导致的呕吐是非常有效的。更意外地,本发明证明了这些 σ 配体和化疗药物的共同施用预防了常见化学疗法或放射疗法相关的呕吐。特别地,当 σ 配体是(中性)拮抗剂、反相激动剂或部分拮抗剂形式的 σ 受体拮抗剂时,本发明的益处更明显。同时,与 W02009/103487 和共同待审申请 EP09382144.5 有关的其他优势是使用 σ 配体预防和/或治疗化学疗法或放射疗法引起的疼痛。因此, σ 配体对于化学疗法和放射疗法有关的主要问题(导致的疼痛和呕吐)是有益的。

[0013] 因此,本发明的一方面涉及用于预防和/或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的 σ 配体。

[0014] 在优选的实施方案中,所述 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具有通式(I):

[0015]



(I)

[0016] 其中

[0017] 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、取代或未被取代的非芳香族杂环基、取代或未被取代的芳香族杂环基、取代或未被取代的杂环烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素所组成的组；

[0018] 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、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素所组成的组；

[0019] 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、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素所组成的组，或它们共同形成可选的取代的稠环系统；

[0020] 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、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素所组成的组，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；

[0021] n 选自1、2、3、4、5、6、7和8；

[0022] t 是1、2或3；

[0023] 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所组成的组。

[0024] 本发明的另一方面涉及使用上述 σ 受体配体在制备预防和 / 或治疗化学疗法或

放射疗法引起的呕吐的药物中的用途。

[0025] 本发明的另一方面涉及至少一种上述 σ 配体与至少一种化疗剂的组合用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐。

[0026] 本发明的另一方面涉及上述组合在制备治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐的药物中的用途。

[0027] 本发明的另一方面涉及一种患者的治疗方法,特别是患有化学疗法或放射疗法引起的呕吐的人,或可能遭受化疗或放疗治疗导致的呕吐的患者,所述方法包括向需要这种治疗或预防的患者施用治疗有效量的上述 σ 配体。

[0028] 在一特定实施方案中, σ 配体同时用于化学疗法和放射疗法相关的两个主要问题:导致的疼痛和呕吐。因此,包括至少一种 σ 配体和至少一种化疗药物的组合可用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐和疼痛。

[0029] 本发明的这些方面及优选实施方案还在权利要求中进行限定。

附图说明

[0030] 图 1 施用顺铂后,每小时呕吐发生的平均值(平均值 + 平均值的标准误差, n=4), 赋形剂 vs 化合物 63 (80mg/kg, 处理 9 次)。

[0031] 在图中使用了下述缩写:

[0032] (R+E): 干呕并反气

[0033] Mean: 算数平均值

[0034] Sem: 平均值标准误差

[0035] n=4: 每组的动物数量

[0036] 发明详述

[0037] 在本发明的上下文中,以下术语的详细说明如下。

[0038] “烷基”指的是含有 1 至 12 个碳原子的不含有不饱和键的直连或支链烃基,并通过单键与分子的其它部分连接,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,诸如芳基、卤基、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧羰基、氨基、硝基、巯基、烷硫基等。优选的烷基具有 1 至 6 个碳原子。如果由芳基取代,其相当于“芳基烷基”基团,诸如苯甲基或苯乙基。如果由杂环基取代,其相当于“杂环烷基”基团。

[0039] “烯基”指的是含有 2 至 12 个碳原子,并包含至少一个不饱和键的直链或支链烃基,并通过单键与分子的其它部分连接。烯基基团任选地被一个或多个取代基取代,如芳基、卤基、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧羰基、氨基、硝基、巯基、烷硫基等。优选的烯基基团含有 2 至 6 个碳原子。

[0040] “环烷基”是指稳定的 3 至 10 元的单环或双环基团,其是饱和或部分饱和的,并且其只由碳和氢原子组成,诸如环己基或金刚烷基。除非在说明书中另作具体说明,术语“环烷基”指的是包括任选地由一个或多个取代基取代的环烷基基团,诸如烷基、卤基、羟基、氨基、氰基、硝基、烷氧基、羧基、烷氧羰基等。

[0041] “芳基”是指单个或多个芳香环基团,其包括含有单独和 / 或稠合芳基的多环基团。典型的芳基含有 1 至 3 个单独环或稠环和 6 至大约 18 个碳环原子,诸如苯基、萘基、茚基、

菲基或蒽基。芳基可以任选地由一个或多个取代基取代,诸如羟基、巯基、卤基、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氨烷基、酰基、烷氧羰基等。

[0042] “杂环基”是指稳定的 3 至 15 元环基团,其由碳原子和 1 至 5 个杂原子组成,该杂原子选自氮、氧和硫组成的组中,优选地具有一个或多个杂原子的 4 至 8 元环,更优选的具有一个或多个杂原子的 5 或 6 元环,其可以是芳香族或非芳香族的。为了达到本发明的目的,杂环可以是单环、双环或三环环系统,其可以包括稠环系统;而且杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地氧化;氮原子可以任选地季铵化;而且杂环基基团可以部分或全部饱和的或是芳香族的。此类杂环的例子包括但不限于吡啶、苯并咪唑,苯并噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡咯、哌啶、哌嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃、香豆素、吗啉、吡咯、吡唑、恶唑、异恶唑、三唑、咪唑等。

[0043] “烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上限定的烷基基团,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

[0044] “芳氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上限定的芳基基团,例如苯氧基、萘氧基等。

[0045] “氨基”是指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 的基团,任选地季铵化,其中 R_a 和 R_b 独立地是如上限定的烷基或芳基基团,例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、丙氨基、苯氨基等。

[0046] “卤素(halogen)”、“卤代(halo)”或“卤(hal)”是指溴代、氯代、碘代或氟代。

[0047] 本文涉及的本发明化合物中的取代基是指特定的部分,其可以在一个或多个可用位置由一个或多个合适的基团取代,例如卤素,诸如氟代、氯代、溴代和碘代;氰基;羟基;硝基;叠氮基;烷酰基,如 C_{1-6} 烷酰基,诸如酰基等等;甲酰胺基;烷基,包括具有 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至约 6 个碳原子,且更优选地 1 至 3 个碳原子的那些基团;烯基和炔基,包括具有一个或多个不饱和键和 2 至约 12 个碳或 2 至约 6 个碳原子的基团;烷氧基,具有一个或多个氧键和 1 至约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的基团;芳氧基,诸如苯氧基;烷硫基,包括那些具有一个或多个硫醚键和 1 至大约 12 个碳原子或 1 至大约 6 个碳原子的基团;烷基亚磺酰基,包括那些具有一个或多个亚磺酰基键和 1 至约 12 个碳原子,或 1 至约 6 个碳原子的基团;烷基磺酰基,包括具有一个或多个磺酰基和 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的基团;氨烷基,诸如具有一个或多个氮原子和 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 个或多个碳,特别是苯基或萘基和诸如苄基的芳烷基。除非另有说明,任选地取代基,可以在基团的每个可取代位置上具有取代基,并且每个取代基是相互独立的。

[0048] 术语“盐”必须理解为根据本发明使用的任何形式的活性化合物,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和活性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”。

[0049] 在本发明的上下文中术语“药学上可接受的盐”意思是当以适当的方式进行治疗、应用或使用,特别是在人类和/或哺乳动物中应用时,生理学上耐受的任何盐(通常是指无毒的,特别地,是因为含有抗衡离子)。在本发明的上下文中,特别地当用于人类和/或哺乳动物时,这些生理上可接受的盐可以由阳离子或碱和通常是酸(去质子化的)形成,例如

由阴离子和至少一个生理上耐受的阳离子、优选是无机的阳离子形成,并理解为是通过根据本发明使用的至少一种化合物形成的盐。特别优选的是具有碱金属和碱土金属的盐,以及与铵离子(NH_4^+)形成的盐。优选的盐是与(单)或(双)钠、(单)或(双)钾、镁或钙形成的盐。在本发明的上下文中,特别地当用于人类和/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和阳离子(通常是质子化的,例如在氮中)形成,例如由阳离子和至少一个生理上耐受的阴离子形成,并理解为是通过根据本发明使用的至少一种化合物形成的盐。在本发明的上下文中,特别是当用于人类和/或哺乳动物时,这种限定特别包括通过生理上耐受的酸形成的盐,也就是用生理上耐受的有机酸或无机酸的特异性活性化合物的盐。这种类型的盐的例子是与以下酸形成的盐: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。

[0050] 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活性化合物,其中所述化合物通过非共价键与另外的分子(通常是极性溶剂)结合,特别包括水化物和醇化物,诸如甲醇化物。优选的溶剂化物是水化物。

[0051] 本发明的化合物可以是结晶形式的游离化合物或溶剂化物,且旨在这种形式都在本发明的范围内。溶剂化的方法在本领域通常是已知的。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物。在一特定实施方案中溶剂化物是水化物。

[0052] 配体的前体药物的任何化合物,特别是式(I)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式I的化合物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解部分,诸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、可生物水解的碳酸盐、可生物水解的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羧酸的低烷基酯。羧酸酯通过酯化存在于分子上的任意羧酸基团而容易地形成。通常,前体药物能够使用众所周知的方法制备,诸如那些由Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)、“Design and Applications of Prodrugs”(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers)以及Krogsgaard-Larsen等“Textbook of Drug design and Discovery”Taylor & Francis(April 2002)所描述的方法。

[0053] 本文涉及的任何化合物旨在代表这种特定化合物以及某些变体或形式。特别是,本文涉及的化合物可能具有非对称中心,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旨在代表任一消旋物、一个或多个对映体形式、一个或多个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(反式和顺式异构体)。如果分子含有多个双键,每个双键可具有独有的立体异构体,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存在阿托异构体。本文涉及的化合物的所有立体异构体,包括对映异构体、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。

[0054] 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个或多个结构异构体中的一个,这些异构体平衡存在,并且可以相互转换。常见的互变异构体对是胺-亚胺、酰胺-亚胺酸、酮-烯醇、内酰胺-内酰亚胺等。

[0055] 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,区别仅在于含有同位素标记的一个或多个原子的化合物。例如,结构相同,但至少一个氢原子被氘或氚取代的化合物,或至少有一个碳原子被 ^{13}C - 或 ^{14}C 取代,或至少一个氮原子被 ^{15}N 取代的化合物,这些化合物同样在本发明的范围内。

[0056] o 配体,尤其是式(I)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平,不包括常见的药物添加剂,如稀释剂和载体,在正常剂量水平上不具有毒性的原料。原料药的纯度水平优选高于 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、或其盐或其溶剂化物或其前体药物的纯度高于 95%。

[0057] 如前面所提到的,术语“药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物”是指任何盐、溶剂化物或任何其他化合物,施用于接受者时其能够直接或间接地提供本文中所述的化合物。然而,可以理解,非药学上可接受的盐、溶剂化物和前体药物也落在本发明的范文内,因为这些化合物可用于制备药学上可接受的盐、溶剂化物和前体药物。可通过本领域已知的方法制备药学上可接受的盐、溶剂化物和前体药物。

[0058] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括在化学疗法或放射疗法引起的呕吐后,消除、除去、逆转、缓和、减轻或控制这种呕吐。

[0059] 如本文所使用的,术语“预防(prevention)”、“预防(preventing)”、“预防性(preventive)”、“预防(prevent)”和预防(prophylaxis)指的是在疾病发作之前,治疗以避免、使减轻到最小程度或阻碍疾病或症状的发作或发展的能力,在本文中,呕吐是由化学疗法或放射疗法引起的。

[0060] 上述术语“治疗(treat)”等及“预防(prevent)”等也用于本发明中涉及的其他疾病,即,癌症和疼痛。

[0061] 本文中使用的术语“化学疗法”或“化疗药物”广义上指使用化学药物治疗癌症、肿瘤或恶性瘤。用于治疗癌症的化学药物的例子是抑制细胞生长的药物及具有细胞毒性的药物,但不只限于这些。

[0062] 根据本发明的“作为化学疗法的后果产生”或“由化学疗法产生”定义为 a) 在化学疗法开始后或在开始时产生,及 b) 因此与使用化疗药物同时发生或使用化疗药物后发生。因此,待治疗的症状可能由化疗药物的毒性、细胞毒性导致的或特别是,其外周神经毒性导致的。

[0063] 本文中使用的术语“放射疗法”或“放射治疗”广义上指在癌症治疗中使用电离辐射控制恶性细胞,其包括治愈目的、辅助治疗目的、缓和和治疗目的应用。

[0064] 根据本发明的“作为放射疗法的后果产生”或“由放射疗法产生”定义为在放射疗法开始后或在开始时产生。

[0065] 如上所述,化学疗法和放射疗法可以结合,因此这些情况下产生的呕吐和 / 或疼痛可能由化疗药物和辐射的一种或两种引起。

[0066] 本文中使用的术语“呕吐症状”、“呕吐反应”、“呕吐”、“恶心”和“呕吐”是可互换的,且旨在具有相同含义。呕吐症状的特征在于,通过口自反性吐出胃内容物,或可能出现这种自反性行为的感觉。呕吐病情经常与化疗治疗(化学疗法导致的恶心和呕吐(CINV))或外科手术(手术后恶心和呕吐(PONV))相关。

- [0067] 根据常识,化学疗法导致的恶心和呕吐(CINV)可以分为以下几种类型:
- [0068] ○急性恶心和呕吐,其发生于施用化疗药物后的最初24小时(第1天);
- [0069] ○迟发性恶心和呕吐,其发生在施用化疗药物的24小时后,且可能持续几天(第2天至第5天);以及
- [0070] ○预期性恶心和呕吐,其发生在施用化疗药物之前,是经典条件反射的结果(也被称为巴普洛夫条件反射或应答条件发射)。
- [0071] 由放疗治疗产生的呕吐症状可进行类似地分类。
- [0072] 与呕吐分类相关的参考文献,参见例子:Herrstedt J, Koeller JM, Roila F. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer*. 2005;13:97-103; Roila F, Warr D, Clark-Snow RA. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer*. 2005;13:104-8; Aapro M, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supp Care Cancer*. 2005;13:117-21。
- [0073] 可能发生在没有急性恶心和呕吐的情况下的迟发性恶心和呕吐,仍是改善性治疗干预的重要目标(Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P等; *Cancer*; 100(10); 2261-8, 2004)。
- [0074] 根据本发明,急性呕吐发生于接受化学疗法的大约16个小时内,且迟发性呕吐发生在接受化学疗法的大约18小时至大约72小时期间。
- [0075] 术语“癌症症状负荷”用作衡量癌症患者的生活质量或晚期癌症症状的改善量。可通过安德森症状评估系统(ASAS)评估患者癌症症状负荷。
- [0076] 可以通过许多本领域已知的评分表鉴定总体癌症症状负荷或呕吐病情的严重程度。例如,安德森症状评估系统(ASAS)是埃德蒙顿症状评估系统的一种改变的形式,其包括评估疼痛、疲劳、恶心、抑郁、焦虑、嗜睡、呼吸短促、食欲、睡眠和健康感(参见,Palmer等(2005) *J. Pain and Symptom Management* 6:565-571)。ASAS需要患者以0-10级确定这些症状的严重程度,0=没有(或最好),及10=最多(或可想象的最差)。患者的ASAS分数是这十个症状数值答案的总和。
- [0077] 可选地,可使用Hesketh评分分类癌症化学疗法的急性致吐性(Hesketh等(1997) *J. Clin. Oncology* 15:103-109)。Hesketh评分设置了5个级别的致吐性。1级包括非致吐的药剂;2级包括引起10%至30%的患者呕吐的药剂;3级包括中度致吐药剂,其使30%至60%的患者出现呕吐;4级包括在60%至90%患者中引起呕吐的药剂;及5级包括在大于90%患者中引起呕吐的药剂。
- [0078] 本文所使用的术语“ σ 配体”或“ σ 受体配体”是指结合 σ 受体的任何化合物。如前所述, σ 配体优选为以(中性的)拮抗剂、反相激动剂或部分拮抗剂形式存在的 σ 受体拮抗剂。
- [0079] “激动剂”定义为与受体结合且其具有内在影响的化合物,因此,当其与受体接触时增加受体的基础活性。
- [0080] “拮抗剂”定义为与激动剂或反相激动剂竞争结合受体的化合物,因此,阻碍激动剂或反相激动剂对受体的作用。然而,拮抗剂(也称为“中性”拮抗剂)对组成型受体的活性没有作用。拮抗剂通过结合受体的活性位点或变构位点介导其作用,或其可能与通常不参与受体活性生物调节的独特的结合位点相互作用。取决于拮抗剂-受体复合物的寿命是拮抗剂活性可逆的或是不可逆的,反之取决于拮抗剂受体结合的性质,拮抗剂活性不可

逆的或是可逆的。

[0081] “部分拮抗剂”定义为与受体结合且产生拮抗剂反应的化合物,然而,部分拮抗剂不能产生完全的拮抗剂反应。部分拮抗剂是弱的拮抗剂,因此部分地阻止激动剂或反相激动剂对受体的作用。

[0082] “反相激动剂”被定义为占据与激动剂相同的受体但却产生与之相反作用的化合物,因此,反相激动剂也降低了受体的基础活性(也就是,受体介导的信号传导)。此类化合物通常被称为负拮抗剂。反相激动剂是受体的配体,相对于没有其它任何配体的基础状态,能够使受体采用非活性状态。因此,虽然拮抗剂能够抑制激动剂的活性,但反相激动剂是在没有激动剂的情况下能够改变受体的构象的配体。

[0083] 本申请中使用的“ σ 受体”是众所周知的且使用以下定义,“这个结合位点代表了不同于阿片样物质、NMDA、多巴胺及其它已知神经递质或激素受体家族的典型蛋白质”(G. Ronsisvalle 等, Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001))。基于配体结合研究、解剖学分布和生物化学特性的药理学数据,区分出至少两个亚型的 σ 受体 (R. Quiron 等, Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M. L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S. B. Hellewell 和 W. D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle 等, Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001))。 σ 受体 (西格玛 1 ($\sigma 1$) 和西格玛 2 ($\sigma 2$)) 的蛋白质序列在本领域是已知的 (例如 Prasad, P. D. 等, J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998))。它们对多种镇痛剂 (例如镇痛新) 显示出高亲和性。

[0084] 本申请中使用的“与 σ 受体结合的化合物”或“ σ 配体”定义为对 σ 受体具有 IC_{50} 值 $\leq 5000nM$ 的化合物,更优选的 $\leq 1000nM$,更有选的 $\leq 500nM$ 。更优选地, IC_{50} 值 $\leq 250nM$ 。更有选地, IC_{50} 值 $\leq 100nM$ 。最优选地, IC_{50} 值 $\leq 50nM$ 。半最大抑制浓度 (IC_{50}) 是化合物抑制生物或生物化学功能的有效性度量。 IC_{50} 是与配体竞争的浓度,其置换 50% 放射性配体的特异性结合。此外,本申请中使用的表述“与 σ 受体结合的化合物”定义为,使用 10nM 特异于 σ 受体的放射性配体 (例如,优选地 [3H]-(+)-镇痛新) 具有至少 >50% 的置换,其中 σ 受体可以是任何 σ 受体亚型。优选地,所述化合物与 $\sigma-1$ 受体亚型结合。

[0085] 与 σ 受体结合的化合物,通常被称为 σ 配体,这在本领域是众所周知的。它们中许多包含于上述的“与 σ 受体结合的化合物”定义中。尽管 σ 配体具有许多已知用途,诸如应用在抗精神病药物、抗焦虑药物、抗抑郁药物、治疗中风的药物、抗癫痫药物中及许多其它应用,包括抗偏头痛及一般性疼痛,但本领域未提到这些化合物用于预防和 / 或治疗由化学疗法或放射疗法引起的呕吐的症状。

[0086] 表 1 中列举了本领域中已知的一些 σ 配体(也就是,它们的 $IC_{50} \leq 5000nM$)。这些化合物中的一些可结合 $\sigma-1$ 和 / 或 $\sigma-2$ 受体。这些 σ 配体也包括它们各自的盐、碱和酸。

[0087] 表 1 :

[0088]

(-)-半延胡索酸氰基咪唑洛尔	Cutamesine 盐酸盐
(-)-(1R,2S)-顺-N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-2-吡咯烷环己胺	盐酸环苯扎林
(-)-1-[1-(3-氯苯基)吡咯烷-2-基甲基]-4-(2-苯乙基)哌嗪	环己酰亚胺
(-)-硫酸鹰爪豆碱五水合物	盐酸赛庚啶
(+)-喜巴辛	盐酸达罗红
(±)-1-环己基-4-[3-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙基]哌嗪	地美溴铵
(1S,5R)-3-[2-(2-金刚烷基)乙基]-1,8,8-三甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐	地那铵苯甲酸盐
(2-二丁基氨基-乙基)-氨基甲酸 2-(4-苯并呋喃-2-基甲基-哌嗪-1-基)-乙酯	地普托品柠檬酸盐
(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苄基)-氨基甲酸 1-(3-甲氧基-2-硝基-苄基)-哌啶-3-基甲酯	地氯雷他定
(4 α ,8 α)-6-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基甲基)-6-羟基十氢异喹啉; (4 α ,8 α -顺)-6-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基甲基)全氢异喹啉-6-醇	马来酸右溴苯那敏
(4 α ,8 α)-2-苄基-6-(4-氟苯基)-6-羟基十氢异喹啉	马来酸右氯苯那敏
(6 α R,9R)-5-溴-7-甲基-N-(2-丙炔基)-4,6,6 α ,7,8,9-六氢咪唑[4,3-fg]喹啉-9-甲酰胺	盐酸右旋酚氟拉明
(S)-(-)-N-(2-氨基-3-苯丙基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基乙酰胺盐酸盐	盐酸双环维林
(S)-甲基苯丙胺盐酸盐	盐酸二乙胺苯丙酮
[1-(9-乙基-9H-吡啶-3-基甲基)-吡咯-3-基]-氨基甲酸 1-(3-苄氧基-4-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基甲酯	盐酸奎尼卡因
[1-(9-乙基-9H-吡啶-3-基甲基)-吡咯-3-基]-氨基甲酸 2-(叔丁氧基羰基-萘-1-基甲基-氨基)-乙酯	马来酸二甲茚定
[4-(4-乙基-3,5-二甲基-吡啶-1-基)-苯基]-[4-(3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基]-甲酮	二苯马尼甲硫酸盐
1-(1,2-二苯乙基)哌啶马来酸盐(+/-)	盐酸地芬尼多
1-(1,4-乙醇-1,2,3,4-四氢-2-萘甲基)-4-甲基哌嗪水化物; 1-(苯并二环[2.2.2]辛烯-2-基甲基)-4-甲基哌嗪水化物	盐酸苯乙哌啶

[0089]

1-(1-金刚烷基)-2-[4-(2H-萘[1,8-cd]异噻唑-2-基甲基)哌啶-1-基]乙酮 S,S-二氧盐酸盐	盐酸双苯拉林
1-(1-萘基)盐酸哌嗪	氢溴酸二丙基多巴胺
1-(2-苯氧乙基)-4-(3-苯丙基)哌嗪二盐酸盐	盐酸多虑平
1-(2-苯乙基)哌啶草酸盐	盐酸达克罗宁
1-(3-氯苯基)盐酸哌嗪	依巴斯汀
1-(3-氯噻唑-2-基)-2-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]乙醇	硝酸盐康唑
1-(4-溴-苯磺酰基)-4-(2-叔丁基硫基-苄基)-哌嗪	盐酸依匹斯汀
1-(4-氯-3-羟苯基)-2-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]乙醇	盐酸依沙维林
1-(4-氯苯基)-3-(六氢吡啶-1-基甲基)吡咯-2-酮	盐酸二乙异丙嗪
1-(4-氯苯基)-3(R)-[4-(2-甲氧乙基)-1-哌嗪基甲基]吡咯-2-酮 (-)-D-酒石酸盐	盐酸依替必利, S(-)-
1-(4-氯苯基)-3(R)-[4-(2-甲氧乙基)哌嗪-1-基甲基]吡咯-2-酮二盐酸盐	依托非那酯
1'-(4-氟苯基)-1,3-二氢螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]	依托尼秦异硫氰酸盐
1-(4-氟苯基)-4-[4-(5-氟-2-噻唑基)-1-哌嗪基]丁-1-醇-盐酸盐	盐酸非莫西汀
1-(4-氟苯基)-4-[4-(5-氟噻唑-2-基)哌嗪-1-基]丁-1-醇; 1-[4-(4-氟苯基)-4-羟丁基]-4-(5-氟噻唑-2-基)哌嗪	盐酸芬氟拉明
1'-(4-苯丁基)螺[1,3-二氢异苯并呋喃-1,4'-哌啶]	硝酸芬替康唑
1-(环丁基甲基)-2-[3-苯基-2(E)-丙烯基]吡咯盐酸盐	盐酸非哌西特
1-(环己基甲基)-3'-甲氧基-5'-苯基-4',5'-二氢-3'H-螺[哌啶-4,1'-吡喃酮[4,3-c]吡唑]	盐酸黄酮哌酯
1-(环丙基甲基)-4-[2-(4-氟苯基)-2-氧乙基]哌啶盐酸盐	二盐酸氟桂嗪
1,4-二[螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-基]丁烷	氟西汀相关的化合物 B
1-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯氧基乙基)环丁基甲基]哌啶	氟培拉平
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-3-(吡咯-1-基)哌啶	二盐酸氟奋乃静癸酸酯
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-(3-苯丙基)哌嗪	二盐酸氟奋乃静庚酸酯
1-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-甲基哌嗪	盐酸氟奋乃静
1-[2-(4-氟苯基)乙基]-4,4-二甲基六氢吡啶庚因盐酸盐	二盐酸氟奋乃静 N-芥子
1-[2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基巯基]乙基]哌啶草酸盐	氟胺安定相关的化合物 C
1-[2-苄氧基-1(R)-苯乙基]-4-环己基哌嗪二盐酸盐	氟司必灵
1-[3-(2-氧-3-苯基咪唑啉-1-基)丙基]螺[哌啶-4,1'(3H)-异苯并呋喃]盐酸盐; 1-苯基-3-[3-[螺[哌啶-4,1'(3H)-异苯并呋喃]-1-基]丙基]咪唑啉-2-酮盐酸盐	二盐酸 GBR 12783
1-[3-(3,4-二甲氧苯基)丙基]-4-(4-苯基丁基)全氢-1,4-二吡庚因二盐酸盐	二盐酸 GBR 12909
1-[3-(4-氯苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶盐酸盐	二盐酸 GBR 13069
1-[3-(4-苯基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]哌啶	二盐酸 GBR-12935
1-[4-(6-甲氧基萘-1-基)丁基]-3,3-二甲基哌啶盐酸盐	GR 89696 延胡索酸盐
1-[4-[2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基]哌嗪-1-基]	乙酸胍那苄

[0090]

乙酮草酸盐	
11-[5-(4-氟苯基)-5-氧代戊基]-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚烯[b]吡啶	硫酸胍环定
1-苄基-3β-[3-(环丙基甲氧基)丙基]-2α,3α,4β-三甲基哌啶	盐酸卤泛曲林
1-苄基-3-甲氧基-3',4'-二氢螺(哌啶-4,1'-噻吩并[3,2-c]吡喃)	盐酸 HEAT
1'-苄基-3-甲氧基-4-苯基-3,4-双氢螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,4'-哌啶]	盐酸海克卡因
1-苄基-4-(4-氟苯氧甲基)哌啶	羟胺硫蒽酮
1-苄基-4-[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]哌啶马来酸盐	硫酸羟氯喹
1-苄基-4-[3-苯基-2(E)-丙烯基氧甲基]哌啶盐酸盐	IBZM, S(-)-
1-苄基-4-[4-(4-氟苯基)-3-环己烯-1-基]哌啶二盐酸盐半水合物	盐酸 ICI-199, 441
1'-苄基螺[1,2,3,4-四氢萘-1,4'-哌啶]	酒石酸艾芬地尔
1'-苄基螺[二氢化茚-1,4'-哌啶]	盐酸茚达曲林
1'-丁基-3-甲氧基-4-苯基-3,4-二氢螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,4'-哌啶]	盐酸碘非他胺
1-环己基-4-(3-苯氧丙基)哌啶二盐酸盐	半富马酸艾沙莫坦
1-羟基-1'-(2-苯乙基)螺[1,2,3,4-四氢萘-2,4'-哌啶]盐酸盐	盐酸异舒普林
1-甲基-4-[2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶草酸盐	富马酸酮替芬盐
1-苯基-3-(1-丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1-丙酮肟草酸盐	L-693,403 马来酸盐
1-苯基-4-(吡咯-1-基甲基)-1,4,6,7-四氢吡喃酮[4,3-c]吡啶	L-741,626
2-(2-[[1-(3-氯-苄基)-吡咯-3-基]-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-丙基)-4,6-二甲基-苯甲酸	盐酸 L-741,742
2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-N-[2-(1,2α,3α,4β-四甲基哌啶-3β-基)乙基]乙酰胺	三盐酸 L-745,870
2-(环己基甲基氨基甲基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃盐酸盐	盐酸 Levetimide, R(-)
2(S)-[(3aS,6aR)-5-丁基-4-氧-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烯并[c]吡咯-2-基]丙酸乙酯	盐酸左布诺洛尔
2-[2-[5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡啶-3-基氧]乙氨基]乙醇盐酸盐	利多氟嗪
2-[2-[N-(环丁基甲基)-N-甲氨基]乙基]-1,2,3,4-四氢萘-2-酮	盐酸洛贝林
2-[3-[4-(2-甲氧苄基)哌啶-1-基]丙氧基]-9H-吡啶	二盐酸洛美利嗪
2-[4-(4-甲氧苄基)哌啶-1-基甲基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮	洛沙平琥珀酸盐
2-[N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-甲氨基甲基]-1-乙基吡咯烷	LY-53,857 马来酸盐
2-苄基-3,4,8-三甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-6-羧酸乙酯	盐酸马普替林
2-丁基-2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-茚并[2,1-c]吡啶	氯苯咪唑
2-氯-11-(4-甲基哌啶)二苯[B,F]恶庚因马来酸盐	盐酸 MDL 12,330A
3-(1-苄基-2r,3c,4t-三甲基哌啶-3t-基)丙酸乙酯盐酸盐	美海屈林 1, 5-萘二磺酸盐
3-(3-氯-4-环己基苯基)-1-(六氢吡啶因-1-基)-1(Z)-丙烯盐酸	盐酸美其敏

[0091]

盐; 1-[3-(3-氯-4-环己基苯基)-2(Z)-丙烯基]六氢吡啶庚因盐酸盐	
3-(4-甲苯基)-5-(1-丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基) 异恶唑草酸盐	盐酸甲氟唑
3-(N-苄基-N-甲氨基)-1-(4-硝基苯基)哌啶	盐酸美普卡因
3,3'-二乙基噻吩磺碘化物	美索达噻苯磺酸盐
3-[1-(苯并环丁烷-1-基甲基)哌啶-4-基]-6-氟-1,2-苯并异恶唑	蛋氨酸甲酸盐
3-[2-(2-金刚烷基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.2]壬烷	Metaphit
3-[3-(4-甲苯基)异恶唑-5-基]-1-丙基-1,2,5,6-四氢吡啶	溴甲胺太林
3a,6-环氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,3a,6,7,7a-六氢-1H-异吲哚	甲吡咯嗪
3a,6-环氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]全氢异吲哚	美赛西平甲磺酸盐
3-巯基-2-甲基丙酸 1,2- 双苯基乙胺盐	盐酸美噻吨
3-苯基-1-(1-丙基-1,2,5,6-四氢-3-吡啶)-1-丙酮肟单盐酸盐	3Rax 盐酸亚甲紫
二苯羟乙酸-3-喹宁环酯	美替洛尔
3-托烷-3,5-二氯苯甲酸盐	盐酸米安舍林
盐酸 3-托烷-吲哚-3-羧酸盐	霉康唑
4-(1H-吲哚-4-基)-哌嗪-1-羧酸 2-(5-溴-2-乙氧基-苯胺基)-环己基甲酯	盐酸 ML-9
4-(2-叔丁基巯基-苄基)-哌嗪-1-羧酸 2-噻吩-2-基-乙酯	L-酒石酸氢莫仑太尔
4-(3,5-二甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羧酸 1-(2-氟-苄基)-哌啶-2-基甲酯	盐酸 MR 16728
4-(3-硝基-5-氨基磺酰-噻吩-2-基)-哌嗪-1-羧酸 1-(2-氟-5-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基甲酯	MT-210
4-(4-苄基哌嗪-1-基甲基)-7-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-2-酮	N-(2-金刚烷基)-N-[2-(2-金刚烷基)乙基]-N-甲胺盐酸盐
4-(4-溴苯基)-5-[2-(二己基氨基)乙基] 噻唑-2-胺二盐酸盐	N-[1-(2-茚满基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸异丁酯延胡索酸盐
4-(4-氟苯酰基)-1-(4-苯基丁基)哌啶草酸盐	N-[1-[4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苄基]-4-甲基戊基]-N-丙胺
4-(4-甲苯基)-1-(3-吗啉代丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶	N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-乙基-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]胺
4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羧酸戊烯-2-基酯	N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-甲基-N-(2-吡咯烷基)二氢溴化胺
4-(二甲氨基)-1-苯基环己醇	N-[4-[4-(二乙基)哌啶-1-基]苄基]甲基磺酰胺
4,7-环氧-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-异吲哚	N1-(1-金刚烷基)-N2-(2-甲苯基)乙脒
4-[1-(3-[18F]氟丙基)哌啶-4-基甲氧基]苄腈	N1-[2-(3,4-二氯苯基)乙

[0092]

	基]-N1,N2,N2-三甲基-1,2-乙二胺
4-[1-(4-氯苄基)-4-(苄哌啶-4-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸	萘呋胺酯草酸盐
4-[1-(4-氟苄基)-1-羟甲基]-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]哌啶	萘替芳
4-[2-(二丙氨基)乙基]-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醚盐酸盐	二盐酸萘哌地尔
4-[2-(二丙氨基)乙基]-5,8-二甲基咪唑盐酸盐	Naltriben 甲磺酸盐
4-[2-[1-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基]吗啉	NE-100
4-[2-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]乙酰]苯甲脒延胡索酸盐	萘法唑酮
4-[4-(N-苄基-N-甲氨基)哌啶-1-基]苄脒	N-乙基-N-[2-(1-哌啶基)乙基]-N-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基]胺
4-[N-[2-[N'-(4-氟苄基)-N'-甲氨基]乙基]-N-甲氨基]-1-(4-氟苄基)-1-丁酮二盐酸盐	麦角溴烟酯
4-苄基-1-[4-(4-氟苄基)-4-羟丁基]哌啶盐酸盐	盐酸尼古地平, (+/-)-
4-溴-N-[1-(9-乙基-9H-吡唑-3-基甲基)-吡咯-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺	盐酸尼索西汀
盐酸 4'-氯-3- α -(二苯基甲氧基)托烷	NP-07
4-呋喃-2-基甲基-哌嗪-1-羧酸 2-{4-[3-(2-三氟甲基-吩噻嗪-10-基)-丙基]-哌嗪-1-基}-乙酯	盐酸布酚宁
4-甲氧基-1-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-6H-二苯并[b,d]吡喃盐酸盐	氯替平马来酸盐, ($\pm$)-
4-甲氧基-N-[1-(7-甲氧基-苯并[1,3] 二氧杂-5-基甲基)-吡咯-3-基]-苯磺酰胺	羟氨喹
4-苄基-1-(3-苯丙基)-4-(吡咯-1-基羰基)哌啶	羟氨喹相关的化合物 A
5-(2-吡咯乙基)-4-(2,4,6-三甲氧苯基)噻唑-2-胺二盐酸盐	羟氨喹相关的化合物 B
5-(N-乙基-N-异丙基)-氨基吡脒	奥沙米特
6-[1-羟基-2-[4-(2-苄基)哌啶-1-基]乙基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-酮	硝酸奥昔康唑
6-[2-(4-苄哌啶-1-基)乙基]-3-甲基苯并噻唑-2(3H)-酮	帕那美新盐酸盐
6-[2-[4-(2-苄基)哌啶-1-基]乙基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-酮	人參三醇
6-[3-(吗啉-4-基)丙基]苯并噻唑-2(3H)-酮	PAPP
6-[6-(4-羟基哌啶-1-基)己氧基]-3-甲基-2-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮	帕罗西汀
7-(4-甲氧苄基)-4-[4-(4-吡啶)丁基]六氢-1,4-硫氮杂卓	覃青霉素
7-[3-[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶-1-基]丙氧基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮盐酸盐	对-氯二苯甲基哌嗪
9-[4-({4'-(三氟甲基)-1,1'-二苯基-2-基}羰基)氨基]哌啶-1-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺	硫酸戊丁心安
9-羟基-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-八氢-1H,5H-萘基[1,2,3-ij]喹啉	羟乙基磺酸戊双脒
马来酸乙酰奋乃静	甲磺酸培高利特
利凡诺	哌罗匹隆

[0093]

阿吗灵	氨氯吡嗪脒甲磺酸盐
盐酸阿拉丙酯	盐酸酚藏花红
芦荟泻素	哌波色罗
烯丙洛尔 D-酒石酸盐水化物	双氟苯丁哌啶苯并咪唑酮
盐酸烯丙洛尔	氯化频哪氰醇
AMI-193	Pindobind, (+/-)-
氨基苯托品	哌乙嗪
盐酸胺碘酮	盐酸二苯哌酯
盐酸阿莫待啶	哌仑哌隆
盐酸阿莫罗芬	盐酸 PPHT, (±)-
阿莫沙平	甲基丁烯胺乳酸盐
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-二苯基四氢呋喃-3-基甲基)-N,N-二甲胺	二苯哌丙醇甲磺酸盐
Anavex 1-41; AE-14; N-(5,5-二苯基四氢呋喃-3-基甲基)-N,N-二甲胺盐酸盐	盐酸普环啶
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	原黄素半硫酸盐
Anavex 7-1037	盐酸丙胺苯丙酮
溴甲辛托品	盐酸丙美卡因
安吡托林	丙酰马嗪
二盐酸 ARC 239	普罗托醇
盐酸金胺 O	盐酸普罗替林
阿扎哌隆	马来酸吡拉明
阿扎他定马来酸盐	息疟定
盐酸氮卓斯汀	吡咯烷-1,2-二羧酸 1-[1-(4-烯丙氧基-苄基)-哌啶-2-基甲基]酯 2-苄酯
硫酸丁酚胺	扑蛭灵
二氢溴酸 BD 1008	富马酸喹硫平
BD-1063	盐酸喹吖因
四盐酸贝那曲明	喹哪啶红
盐酸苯氟雷司	喹哌嗪马来酸氢盐
盐酸贝尼地平	喹哌嗪, 6-硝基-, 马来酸盐
盐酸 Benoxathian	雷洛昔芬
苯丙哌林磷酸盐	盐酸金刚烷乙胺
苯度溴铵	林卡唑盐酸盐
盐酸苳非他明	利培酮
甲磺酸苳托品	利坦色林
苳芬宁羧基酸盐	盐酸利托君

[0094]

盐酸苻普地尔	盐酸 RS 23597-190
盐酸小檗碱	盐酸 RS 67333
盐酸倍他索洛尔	盐酸 RS 67506
二苯美仑	盐酸番红精 O
二盐酸 BMY 7378	沙美特罗
二丙酸波引洛尔	SB203186
马来酸 BP 554	盐酸 SCH-23390, R(+)-
盐酸溴苻环己铵	硝酸舍他康唑
盐酸溴苻海拉明	舍吡啶
溴哌利多	舍曲林
马来酸溴苻那敏	盐酸西布曲明
盐酸 BTCP	盐酸西拉美新
盐酸布克立嗪	盐酸 SKF-525A
盐酸丁咯地尔	盐酸 SKF-96365
盐酸安非他酮	SNC 121
盐酸丁螺环酮	盐酸螺旋哌丁苻
硫酸布大卡因	T-226296
盐酸布他拉莫, (±)-	马来酸替加色罗
盐酸布替萘苻	盐酸特比萘苻
硝酸布康唑	特康唑
盐酸 BW 723C86	特非那定
柠檬酸喷托维林	特非那定相关的化合物 A
马来酸氯苻吡醇胺	甲磺酸 Tetrindole
二盐酸二水卡比咪嗪	苹果酸硫乙哌丙嗪
卡维地洛	马来酸噻普酰胺
苻星头孢匹林	硫丙拉嗪
马来酸 CGS-12066A	甲硫哒嗪
盐酸氯普鲁卡因	氮硃噻吨
马来酸氯苻那敏	氮硃噻吨, (E)-
盐酸氯苻沙明	通佐溴铵
氯普噻吨	噻康唑相关的化合物 A
盐酸辛那舍林	盐酸 TMB-8
肉桂苻哌嗪	L-酒石酸托特罗定
盐酸西拉唑啉	柠檬酸托瑞米苻
二氢溴酸顺-(+/-)-N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苻基)乙基]-2-(1-吡咯基)环六胺	盐酸曲马唑啉
二盐酸顺(Z)-氟哌噻吨	反-U-50488 甲磺酸盐, (±)-
顺-2-(环丙基甲基)-7-(4-氟苻甲酰基)全氢吡啶并[1,2-a]吡嗪	曲地氯铵

[0095]

顺-2-[4-(三氟甲基)苄基]-3a,4,7,7a-四氢异喹啉	盐酸三氟啦嗪
西沙比利水化物	盐酸三氟哌啶醇
氢溴酸西酞普兰	盐酸三己芬迪
富马酸氯马斯丁	半-L-酒石酸异丁嗪
盐酸克立咪唑	马来酸三甲丙咪嗪
盐酸克伦特罗	盐酸曲吡那敏
溴奎环二苯酯	盐酸曲普立啶
Clobenpropit 2HBr	盐酸曲普立啶 Z 异构体
氯苯吩嗪	托烷 3,5-二甲基苯甲酸盐
甲苯磺酸氯非铵	托品 2-(4-氯苯氧基) 丁酸盐, 马来酸盐
枸橼酸氯米芬	盐酸 U-50488, (-)-
氯芪酚相关的化合物 A	U-62066
氯米帕明	UH 232 马来酸盐, (+)-
盐酸氯哌丁	盐酸拉特罗毒素
盐酸氯吉灵	长春西汀
氯氮平	盐酸 W-7
康里新	盐酸 WB-4101

[0096] 优选地,上表中还包括还原的氟哌丁苯。还原的氟哌丁苯是在人体内产生的氟哌丁苯的活性代谢物,表现出对 $\sigma-1$ 受体的高亲和性(在较低的纳摩尔范围内),并且在实验动物和人类细胞中都产生了针对 $\sigma-1$ 受体的不可逆性阻断。

[0097] 制备给定的代表化合物的前体药物的众所周知的方法的例子对于本领域技术人员是已知的(如在 Krogsgaard-Larsen 等, Textbook of Drug design and design discovery, Taylor & Francis(April2002))。

[0098] 优选地,本发明上下文中的 σ 配体具有如前所述的通式(I)所示的结构。

[0099] 在优选的实施方案中,式(I)的化合物的 R_1 选自 H、 $-\text{COR}_6$ 和取代的或未取代的烷基。更优选的, R_1 选自 H、甲基和乙酰基。更优选的实施方案是 R_1 为 H。

[0100] 在另一优选的实施方案中, R_2 表示 H 或烷基,更优选是甲基。

[0101] 在还一优选的实施方案中, R_3 和 R_4 位于苯基的间位和对位,更优选的,它们独立地选自于卤素和取代或未被取代的烷基。

[0102] 在本发明的特别优选的实施方案中, R_3 和 R_4 与苯基共同组成任选的取代的稠环系统(例如,取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的芳香族或非芳香族杂环基团,可能是稠环),更优选的,萘环系统。

[0103] 此外,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。

[0104] 最后,在另一实施方案中,优选地 R_5 和 R_6 是彼此独立的 C_{1-6} 烷基或与其连接的氮原子共同组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。更优选的, R_5 和 R_6 共同组成吗啉 -4- 基基团。

[0105] 在另外的优选实施方案中,上述不同取代基的优选相组合。本发明还涉及这种上述式(I)中优选取代基的组合。在本发明的优选变体中,本发明的组合包含式(I)的 σ 配体,其选自:

- [0106] [1]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0107] [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,
- [0108] [3]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0109] [4]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0110] [5]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
- [0111] [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,
- [0112] [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,
- [0113] [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,
- [0114] [9]乙基4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌嗪羧酸盐,
- [0115] [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,
- [0116] [11]4-{2-[1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0117] [12]1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0118] [13]1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0119] [14]1-[2-(1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基]哌啶,
- [0120] [15]1-{2-[1-(4-甲氧苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑,
- [0121] [16]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,
- [0122] [17]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,
- [0123] [18]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑,
- [0124] [19]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,
- [0125] [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,
- [0126] [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,
- [0127] [22]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉,
- [0128] [23]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑,
- [0129] [24]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶,
- [0130] [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,
- [0131] [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,
- [0132] [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,
- [0133] [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,
- [0134] [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,
- [0135] [30]2-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}

基}-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉,

[0136] [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,

[0137] [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,

[0138] [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,

[0139] [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,

[0140] [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,

[0141] [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,

[0142] [37] 4-{2-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] 乙基} 吗啉,

[0143] [38] 2-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] N, N- 二乙基乙胺,

[0144] [39] 1-(3, 4- 二氯苯基)-3-[2-(吡咯烷-1- 基) 乙氧基]-1H- 吡唑,

[0145] [40] 1-{2-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] 乙基} 哌啶,

[0146] [41] 1-(3, 4- 二氯苯基)-3-[3-(吡咯烷-1- 基) 丙氧基]-1H- 吡唑,

[0147] [42] 1-{2-[1-(3, 4- 二氯苯基)-5- 甲基-1H- 吡唑-3- 基氧基] 乙基} 哌嗪,

[0148] [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,

[0149] [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,

[0150] [45] 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,

[0151] [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,

[0152] [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,

[0153] [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,

[0154] [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,

[0155] [50] 4-{4-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] 丁基} 吗啉,

[0156] [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,

[0157] [52] 1-{4-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] 丁基} 哌啶,

[0158] [53] 1-(3, 4- 二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1- 基) 丁氧基]-1H- 吡唑,

[0159] [55] 4-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基]-N, N- 二乙基丁-1- 胺,

[0160] [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,

[0161] [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,

[0162] [58] 4-{4-[1-(3, 4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3- 基氧基] 丁基} 硫代吗啉,

[0163] [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,

[0164] [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,

[0165] [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,

[0166] [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,

[0167] [63] 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉,

[0168] [64] N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙胺,

[0169] [65] 1-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶,

[0170] [66] 5-甲基-1-(萘-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑,

[0171] 或其药学上可接受的盐、异构体、前体药物或溶剂化物。

[0172] 在本发明更优选的变体中,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。该特定化合物在本发明的实施例中指定为化合物63。

[0173] 依据之前的申请W02006/021462中所公开的内容,可制备式(I)的化合物及其盐或溶剂化物。

[0174] 如前所定义的,在本发明中的“化疗药物”是用于化学疗法中的化合物,特别是通过有效地靶标快速分裂的细胞而损害有丝分裂的那些化合物。因为这些药物对细胞造成损害,他们被称为具有细胞毒性。一些药物会导致细胞发生凋亡(所谓的“细胞自杀”)。

[0175] 在本发明的优选实施方案中,化疗药物选自源于铂,尤其是铂衍生物顺铂、卡铂和奥沙利铂;植物生物碱和萜烯(萜类化合物)的药物。

[0176] “植物生物碱”(和萜类化合物)是源自植物的生物碱,其通过阻止微管功能而阻止细胞分裂。因为微管对细胞分裂至关重要,所以微管受抑制也阻止细胞有丝分裂。植物生物碱的主要例子是长春花生物碱和紫杉烷类。

[0177] “长春花生物碱”与微管蛋白上的特异位点结合,抑制微管蛋白组装成微管(细胞周期的M期)。他们源自长春花(*Catharanthus roseus*)(原名为长春花(*Vinca rosea*))。长春花生物碱包括长春新碱、长春碱、长春瑞滨和长春地辛。

[0178] “紫杉烷类”源自太平洋红豆杉树(*Taxus brevifolia*)。紫杉烷类增强微管的稳定性,防止细胞分离后期染色体的分裂。本发明中优选的紫杉烷类包括紫杉醇和多西紫杉醇。

[0179] 能够用 σ 配体预防或治疗化疗药物引起的呕吐,所述化疗药物的例子(商标名)为:

[0180] 13-顺-视黄酸、2-CdA、2-氯脱氧腺苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-巯基嘌呤(6-MP)、6-硫鸟嘌呤(6-TG)、白蛋白结合型紫杉醇、异维生素A酸®、放线菌素D、阿霉素®、氟尿嘧啶®、安归宁®、氢化可的松®、阿地白介素、阿仑单抗、爱宁达、阿利维A酸、Alkaban-AQ硫酸长春碱®、马法兰®、全反式维甲酸、 α 干扰素、六甲蜜胺、氨甲喋呤、阿米斯丁、氨鲁米特、阿那格雷、尼鲁米特®、阿纳托(司)那曲唑、阿拉伯糖胞嘧啶、(Ara-C)、阿法达贝泊汀®、阿可达®、阿纳托唑®、阿诺新®、奈拉滨®、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、ATRA全反式维甲酸、阿瓦斯汀®、阿扎胞苷、BCG、BCNU、贝伐单抗、贝沙罗汀、托西莫单抗®、比卡鲁胺、卡莫司汀、硫酸博来霉素®、博来霉素、硼替佐米、白消安、白舒非®、C225、甲酰四氢叶酸钙、阿仑单抗®、伊立替康®、喜树碱-11、卡培他滨、Carac 氟尿嘧啶 TM、卡铂、卡氮芥、卡氮芥干胶片、卡索地司®、CC-5013、环己亚硝脲(o)、顺铂(t)、环己亚硝脲(t)、柔红霉素盐酸盐(t)、西妥昔

单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、甲酰四氢叶酸、克拉屈滨、可的松、放线菌素 D 可美净、CPT-11(o)、环磷酰胺、氮鲁米特(t)、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体、赛德萨-U(t)、环磷酰胺®、氮烯唑胺、更生霉素、阿法达贝泊汀、柔红霉素、道诺红菌素、盐酸柔红霉素(t)、柔红霉素脂质体、枸橼酸柔红霉素脂质体(t)、地卡特隆地卡特隆塞米松、 δ -氢化可的松(t)、去氢可的松(t)、地尼白介素、地尼白介素(diftitox)、脂质体阿糖胞苷注射剂(t)、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松(t)、右丙亚胺、米托蒽醌 DHAD(o)、DIC(t)、Diodex(t)、多西紫杉醇、盐酸多柔比星脂质体(t)、阿霉素、多柔比星脂质体、羟基脲(Droxia)(t)、氮烯唑胺、氮烯唑胺制剂(t)、盐酸甲泼尼龙(t)、氟尿嘧啶(t)、醋酸亮丙瑞林(t)、表阿霉素(t)、奥沙利铂(t)、左旋门冬酰胺酶(t)、雌莫司汀(t)、表柔比星、依泊汀 α 、爱必妥、厄洛替尼、欧文氏菌 L- 门冬酰胺酶(t)、雌氮芥、阿米福汀、凡毕复(t)、依托泊苷、磷酸依托泊苷(t)、氟他胺(t)、雷洛昔芬(t)、依西美坦、法乐通(t)、氟维司群(t)、弗隆®、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨(t)、氟达拉滨、氟尿嘧啶(t)、氟尿嘧啶、氟尿嘧啶(乳膏)、氟羟甲基睾酮、氟他米特、亚叶酸(o)、氟尿苷(t)、氟维司群、G-CSF(t)、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗奥佐米星、健择(t)、格列卫 TM、卡氮芥干胶片(t)、GM-CSF(o)、戈舍瑞林、粒细胞-集落刺激因子(t)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(o)、氟甲睾酮(t)、赫赛汀(t)、地塞米松(t)、克瘤灵(t)、六甲蜜胺(t)、六甲蜜胺 HMM(t)、脱泊替康(t)、羟基脲(t)、醋酸皮质醇(t)、氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸盐(t)、羟基脲、替伊莫单抗、替伊莫单抗、依达比星®、依达比星®、干扰素- α 、异环磷酰胺、白介素-11、白介素-2、甲磺酸伊马替尼、咪唑甲酰胺、干扰素 α 、干扰素 α -2b(聚乙二醇共轭物)(o)、白介素-2(t)、白介素-11(o)、内含子 A®(干扰素 α -2b)、易瑞沙®、依立替康、异维甲酸、门冬酰胺酶(t)、氢化可的松(t)、L-天门冬酰胺酶(t)、LCR(o)、来那度胺(Lenolidamide)、来曲唑、甲酰四氢叶酸、瘤可宁(t)、重组 GM-CSF(t)、亮脯利特、长春新碱(o)、克拉屈滨(t)、脂质体的 Ara-C(t)、液体泼尼松(t)、洛莫司汀、L-苯丙氨酸氮芥(o)、L-溶肉瘤素(o)、利普安(t)、醋酸亮丙瑞林可注射缓释制剂(t)、甲苯胍(t)、地塞米松(t)、氮芥、氮芥盐酸盐、甲基强的松龙(t)、甲基强的松龙®、甲地孕酮(t)、甲地孕酮、乙酸甲地孕酮(o)、美法仑、巯嘌呤、美司那、美钠针剂(Mesnex)(t)、氮甲蝶呤、甲氮蝶呤钠(o)、甲基强的松龙、强的松(t)、丝裂霉素、丝裂霉素 C(o)、米托蒽醌、甲基强的松龙(t)、MTC(o)、氮甲蝶呤(o)、盐酸氮芥(t)、氮芥、丝裂霉素(t)、马利兰(t)、Mylocel(t)、吉妥单抗(t)、诺维本(t)、奈拉滨、环磷酰胺注射剂(t)、聚乙二醇非格司亭(t)、纽密伽(t)、非格司亭(t)、多吉美®、尼鲁米特(t)、尼鲁米特、喷司他丁粉针剂®、氮芥(o)、他莫昔芬(t)、米托蒽醌诺消灵(t)、奥曲肽、醋酸奥曲肽(o)、Oncospar(t)、长春新碱(t)、地尼白介素(t)、Onxal(t)、Oprevelkin、泼尼松(t)、泼尼松制剂(t)、奥沙利铂、紫杉酚、紫杉醇蛋白结合、氨羟二帕米磷酸二钠、阿利维 A 酸(Panretin)(t)、伯尔定(t)、泼尼松磷酸钠制剂(t)、聚乙二醇干扰素、天门冬酰胺酶、聚乙二醇非格司亭、佩乐能(PEG-INTRON)(t)、聚乙二醇-L-天门冬酰胺酶、培美曲塞、喷司他丁、苯丙氨酸芥末(o)、顺铂(t)、顺铂-AQ(t)、泼尼松龙、强的松、泼尼松龙(t)、甲基苄胍、普罗克里特(PROCRIT)®、普留净(t)、具有卡氮芥植入体的 Prolifeprospan20(t)、巯基嘌呤(t)、雷洛昔芬、雷利度胺®、甲氮蝶呤胶囊剂(t)、利妥昔单抗(t)、利妥昔单抗、罗扰素-A®、(干扰素 α -2a) Rubex(t)、盐酸红比霉素(t)、善得定奥曲肽®、长效奥曲肽、善宁 LAR(t)、沙莫司亭、琥钠氢可松(t)、甲强龙制剂(t)、索拉非尼、STI-571、链佐星、SU11248、

舒尼替尼、索坦®、三苯氧胺、特罗凯®、贝沙罗汀 (t)、紫杉醇®、泰索帝 (t)、替莫唑胺®、替莫唑胺、表鬼臼毒噻吩糖苷、TESPA(o)、沙利度胺、沙利度胺®、TheraCys(t)、硫鸟嘌呤、硫鸟嘌呤片 (t)、硫代磷酸胺 (o)、塞替派粉针剂 (t)、噻替派、TICE®、拓扑杀 (t)、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥单抗、维甲酸、甲氨蝶呤 (t)、三氧二砷 (t)、噻替派 (o)、长春新碱 (o)、长春花碱 (t)、硼替佐米®、依托泊甙 (t)、维 A 酸胶囊剂 (t)、醋酸亮丙瑞林植入剂 (t)、阿扎胞苷 (t)、长春花碱、硫酸长春碱 (o)、硫酸长春新碱注射剂 (t)、长春新碱、长春瑞滨、酒石酸长春瑞滨 (o)、长春花碱 (o)、VM-26(o)、依托泊甙 (VP-16) (t)、卫萌 (t)、希罗达®、纳米颗粒蛋白结合紫杉醇(Xyotax)、链佐星 (t)、泽娃灵 TM、右旋丙亚胺 (t)、诺雷德®、唑来膦酸和唑来膦酸®。

[0181] 其他在癌症中使用的药物(最可能的化学治疗剂)是(以商标名称示出):咪喹莫特、爱宁达、安得卡锭、瑞宁得、博雷亚、楷莱、开普拓、康士得、达必佳、乐沙定、Eutirox、氟维司琼、弗隆、健择、Gonapeptyl、Grisetin、赫赛汀、左旋亚叶酸、解肾腺瘤、Megafren、5-氨基乙酸丙酰甲酯、诺维本、诺瓦德克斯、米托蒽醌、卡铂、Procrin、Prostacur、布舍瑞林、Tamoxifeno Funk、紫杉醇、多西紫杉醇、Testex、Elmu/Prolongatum、雷替曲塞、Utefos、依托泊甙、希罗达、诺雷德;

[0182] (作为活性化合物):阿那曲唑、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡培他滨、顺铂、卡铂、多柔比星、多西紫杉醇、依托泊甙、氟维司琼、吉西他滨、戈舍瑞林、伊立替康、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、二羟蒽二酮、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、雷替曲塞、他莫西芬、喃氟啉、曲普瑞林、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、去乙酰长春酰胺。

[0183] 在本发明的优选实施方案中,化疗药物选自紫杉烷类、长春花生物碱和源自铂的药物。优选地,化疗药物选自紫杉醇、奥沙利铂和长春新碱。

[0184] 在本发明的更有选实施方案中,化疗药物是紫杉醇。紫杉醇(Taxol®)是治疗实体肿瘤的最有效且常用的抗肿瘤药物之一。

[0185] 在本发明另一更优选实施方案中,化疗药物是奥沙利铂。

[0186] 在本发明另一更优选实施方案中,化疗药物是长春新碱。

[0187] 本发明的优选组合包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉(化合物 63)与选自紫杉醇、奥沙利铂和长春新碱的化疗药物的组合。

[0188] 本发明更优选的组合包括 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉与紫杉醇的组合及 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉与奥沙利铂的组合。

[0189] 可配制本发明的组合,其与至少一种药学上可接受的载体、添加剂、佐剂或赋形剂同时、单独或按顺序施用。这暗示可以施用两种活性化合物的组合:

[0190] - 作为相同药物制剂的部分的组合,然后通常同时施用两种活性化合物。

[0191] - 作为两个单元的组合,每个单元与一种活性物质可能同时、按顺序或单独施用。

[0192] 在特定实施方案中, o 配体独立于化疗药物施用(即两个单元),但与化疗药物同时施用。

[0193] 在另一特定实施方案中,先施用 o 配体,然后单独或按顺序施用化疗药物。

[0194] 这些特定的施用方法优选地用于预防化学疗法引起的呕吐。

[0195] 在还一特定实施方案中,先施用化疗药物,然后如限定地单独或按顺序地施用 o

配体。

[0196] 这种特定的施用方法优选地用于治疗化学疗法引起的呕吐。

[0197] 辅助材料或添加剂可选自载体、赋形剂、支撑材料、润滑剂、填充剂、溶剂、稀释剂、着色剂、风味调节剂诸如糖、抗氧化剂和 / 或粘着剂。

[0198] 在栓剂的情况下,这可能意指肠胃外应用的蜡或脂肪酸酯或防腐剂、乳化剂和 / 或载体。这些辅助材料和 / 或添加剂的选择及使用量取决于药物组合物的应用形式。

[0199] 根据本发明的药物组合可适应于任何施用形式,口服或肠胃外,例如经肺、经鼻、经直肠和 / 或静脉内。因此,根据本发明的制剂可以适合于局部应用或全身应用,特别是用于皮肤、皮下、肌肉内、关节内、腹膜内、经肺、口腔、舌下、经鼻、经皮肤、阴道、口服或肠胃外应用。

[0200] 用于口服应用的合适的制剂是片剂、丸剂、咀嚼剂、胶囊剂、颗粒剂、滴剂或糖浆剂。

[0201] 用于肠胃外应用的合适的制剂是溶液、悬浮液、可复水的干燥制剂或喷雾剂。

[0202] 本发明的组合可制成经皮肤应用的溶解形式或块状的沉淀。

[0203] 皮肤应用包括软膏、凝胶、乳膏、洗剂、悬浮液或乳液。

[0204] 直肠应用的合适的形式是通过栓剂。

[0205] 如上所述,至少一种 σ 配体(诸如通式(I)的化合物)与至少一种化疗药物的组合适合用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法引起的呕吐。可同时、单独或按顺序地施用这种组合。然而,因为化学疗法通常与放射疗法结合,该组合还用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗放射疗法引起的呕吐。

[0206] 在特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于预防化学疗法或放射疗法引起的呕吐。在另一特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐。

[0207] 在特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于预防化学疗法或放射疗法引起的急性呕吐。在另一特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于治疗化学疗法或放射疗法引起的急性呕吐。

[0208] 在特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于预防化学疗法或放射疗法引起的迟发性呕吐。在另一特定实施方案中,根据本发明的 σ 配体用于治疗化学疗法或放射疗法引起的迟发性呕吐。

[0209] 在特定实施方案中,根据本发明的组合用于治疗癌症并同时预防化学疗法或放射疗法引起的迟发性呕吐。在另一特定实施方案中,根据本发明的组合用于治疗癌症并同时治疗化学疗法或放射疗法引起的迟发性呕吐。

[0210] 如前所述,在特定实施方案中, σ 配体(诸如通式(I)的化合物)同时作用于化学疗法和放射疗法相关的两个主要问题:引发的疼痛和呕吐。因此,同时、单独或按顺序施用根据本发明的组合,可用于治疗癌症并同时预防和 / 或治疗化学疗法或放射疗法引起的呕吐和疼痛,所述组合包含至少一种 σ 配体(诸如通式(I)的化合物)和至少一种化疗药物。

[0211] 在本发明一实施方案中,优选地使用治疗上有效量的 σ 配体。医生将确定治疗药物的剂量,其是最合适的且根据施用形式和选择的特定化合物而改变,此外,所述剂量还根

据接受治疗的患者、患者年龄、癌症类型和治疗的呕吐而改变。医生通常希望以基本上小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗,然后以小的增量增加剂量直至达到这种情况下的最佳效果。当口服施用该组合物时,需要更大量的活性剂以产生和肠外使用时的较小数量的活性剂相同效果。该化合物与类似的治疗药物以相同方式使用且剂量水平是相同量级,其通常与这些其他治疗药物一起使用。

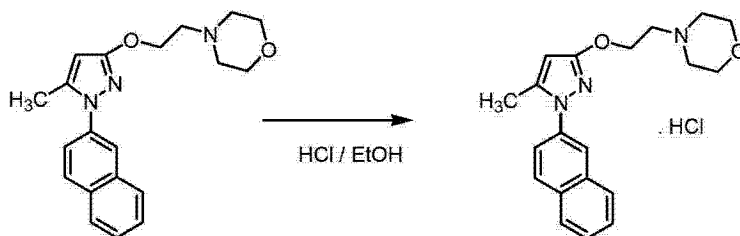
[0212] 例如,必需向患者施用的给药方案将取决于患者体重、应用类型、病情及疾病的严重程度。优选的给药方案包括施用在 0.5 至 100mg/kg 范围内式 (I) 的化合物和在 0.15 至 15mg/kg 范围内施用化疗药物,且以单剂量或多剂量每天施用。

[0213] 以下实施例和图表仅仅说明本发明某些实施方案,不能被视为是以任何方式限制本发明。

具体实施例

[0214] 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

[0215]



化合物 63

化合物 63 · HCl

[0216]

[0217] 化合物 63 可以根据之前的申请 W02006/021462 所公开的方式制备, 根据以下步骤获得化合物 63 的盐酸盐:

[0218] 将化合物 63 (6.39g) 溶解于用 HCl 饱和的乙醇中, 搅拌混合物几分钟并蒸发干燥。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° C)。

[0219] ¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)。

[0220] HPLC 纯度 :99.8%

[0221] 实施例 2. 评估化合物 63 的止吐特性

[0222] 结合在清醒的、无限制的雪貂（蒙眼貂）中腹腔注射化疗剂顺铂，来评估化合物 63 的止吐特性。表 1 示出了这些结果。

[0223] 包括顺铂的化疗剂在治疗当天立即引起呕吐反应,即急性呕吐,且并引起 5 天之后延长的恶心和呕吐,即,迟发性呕吐。顺铂损伤胃肠道上皮细胞且通过刺激腹部传入纤维的 5-HT₃ 受体引发急性呕吐,然而迟发性呕吐的确切机制尚未完全揭示。在急性呕吐的预防中,5-HT₃ 受体拮抗剂在动物和人体中均有效。相反地,5-HT₃ 受体拮抗剂不能充分地降低迟发性呕吐的发生率。近期研究表明 P 物质和 NK1 受体参与产生化疗剂治疗后的迟发性呕吐。

[0224] 2.1 步骤

[0225] 第一次治疗至少 12 天前,将遥测设备通过外科手术植入雪貂体内。在治疗前、植入遥测设备时、治疗开始前一天和治疗期完成后、安乐死的时候分别记录每只动物的个体体重。

[0226] 根据以下时间表处理动物:

[0227]

组	说明	动物编号	给药水平 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药浓度 (mg/mL)	每天施用数	治疗天数
A	赋形剂(0.9 % NaCl)	1 至 4	0	2	0	3	3
B	高剂量	5 至 8	80	2	40	1	1
C	低剂量	9 至 12	40	2	20	3	3
D	高剂量	13 至 16	80	2	40	3	3

[0228] 通过经腹膜内途径对 A、B、C 和 D 组动物给药。

[0229] 按照如下给药并监测动物:

[0230]

天数	组	动物号
0 至 3	A、B、C 和 D	1 和 2; 5 和 6; 9 和 10; 13 和 14
7 至 10	A、B、C 和 D	3 和 4; 7 和 8; 11 和 12; 15 和 16

[0231] 在所有组中(包括 A 组),在第 0 天和第 7 天,对空腹动物腹膜内注射 5mg/kg 剂量水平的顺铂。

[0232] 在所有组中,在第 0 天和第 7 天,在顺铂治疗前一小时进行第一次赋形剂处理或第一次用试验药物治疗。

[0233] 此外,在 B 组,只施用一次试验药物(施用顺铂前一小时),然而在 A、C 和 D 组中,3 天中每 8 小时进行另外 8 次施用。

[0234] 在第 0 天和第 7 天、在第一次施用赋形剂和试验药物前大约 1 小时开始,且在第一次施用赋形剂和试验药物至少 72 小时后,分别记录治疗动物的体温、腹压和腹部肌肉活动。

[0235] 在最后预定的测量后,使动物安乐死,但不进行尸检。

[0236] 2.2 试验系统

[0237] 物种 / 品种: 国内雪貂(蒙眼貂),去势并绝育

[0238] 供应商: 马歇尔生物资源,5800 湖崖路,北玫瑰 NY14516 美国

[0239] 研究中的动物数: 20 只雄性雪貂

[0240] 试验开始时动物年龄: 至少 19 周龄

- [0241] 治疗开始时体重范围 (0 天或 1.0 至 1.5kg.
- [0242] 7 天) :
- [0243] 理由 :雪貂被认为是筛查呕吐的金标准物种。
- [0244] 2.3 动物饲养
- [0245] 居住 : 驯化期在一个房间, 试验期 (给药和呕吐观察) 在另一个房间, 在有空调的楼里 (G7 楼),
- [0246] 温度 : 19° C 至 25° C,
- [0247] 相对湿度 : >35%,
- [0248] 换气次数 : 每小时最少换气 10 次,
- [0249] 照明周期 : 12 小时光照 (人工) / 12 小时黑暗。
- [0250] 环境条件 (测试期间都在目标范围内)
- [0251] 中断正常的暗周期 (最多至 1 小时) 以允许 +16 小时、+40 小时及 +64 小时的治疗及其他预先安排的步骤。认为这些差异不会影响动物的健康或本研究的结果。
- [0252] 笼子 : 将动物安置在 4 个塑料笼子中 (每个 1100x730x650mm)。每个笼子用管与其他笼子连接, 使动物在预实验期进行其自然的穴居活动。
- [0253] 从第一次治疗的前一天晚上开始, 将动物一个一个地安置在塑料笼子中 (900x520x520mm)。
- [0254] 垫料 : 使用由针叶树木制成的无灰尘且经照射的刨花 (LABSHAVING)。从 2009 年 8 月 3 日 (第 6 天) 起, 消毒垫料来取代照射。
- [0255] 饮食 : 雪貂完全饮食 (Diet F, Dietex)。
- [0256] 数量分配 : 大约 100g 食物 / 动物 / 天。
- [0257] 在预实验期每天喂食两次 (每次喂食大约 50g)。
- [0258] 从第一次治疗的前一天晚上起, 每天喂食一次 (大约 100g)。在前一天和第 6 天, 治疗的动物每天得到 150g 食物 (早上 50g 然后一天结束时 100g)。
- [0259] 在第一次施用赋形剂、试验药物前, 及阳性对照的第 0 天和第 7 天, 动物禁食约 1 小时。
- [0260] 植入遥测设备后, 所有动物在 3 天内接受每天两次 10mL 的液体食物补充 (Fortol® C+, Intervet SA)。
- [0261] 水 : 软化和过滤的 (0.2 μ m) 管道饮用水是可随意饮用的 (通过碗)。法国里昂健康环境卫生实验室每年分析两次水的化学污染及细菌污染。
- [0262] 2.4 预处理步骤
- [0263] 动物健康步骤 : 所有动物接受供应商的标准疫苗接种 (狂犬病疫苗和犬瘟热疫苗) 且去势阉割 (手术于 2009 年 5 月 12 日、20 日、22 日及 6 月 3 日和 24 日进行)。
- [0264] 所有动物在到达时接受健康状况的临床检查。在适应期, 每天观察动物的临床症状, 且每天观察至少两次 (正常工作日开始和结束时) 死亡率 / 发病率。
- [0265] 适应期 : 动物到达和治疗开始之间至少 20 天。
- [0266] 体重 : 在动物到达时 (数据保留在本研究的原始数据中)、植入当天、适应期间分配前一天、治疗前一天及安乐死当天称量体重。
- [0267] 动物识别 : 通过供应商于 2009 年 6 月 4 日或 30 日插在肩胛间区的植入微型晶片

(电子实验室动物监测系统, 生物医学数据系统) 识别动物。

[0268] 治疗组分配 : 随机进行。

[0269] 2.5 动物准备

[0270] 遥测植入手术:

[0271] 在第一次治疗的至少 12 天前, 所有动物都植入了遥测设备。

[0272] 手术步骤

[0273] 在外科手术前 24 小时, 动物接受长效阿莫西林 (**Clamoxyl®** LA, Pfizer Italia SRL, 10mg/kg, 肌肉内) 的抗生素疗法。

[0274] 肌肉内注射盐酸氯胺酮 (Imalgène **500®**, Merial SAS; 10mg/kg) 和盐酸甲苯噻嗪 (**Rompun®** 2%, kvp Kiel; 2mg/kg) 来麻醉动物。剪去腹部上的毛发。在手术过程中, 用气态麻醉剂 (氧气中 1 至 3% 的异氟烷) 维持麻醉水平。在无菌条件下将遥测体植入腹腔。

[0275] 通过在左侧腹直肌植入 2 根生物电导线 (延伸出设备主体外的线, 且由插入硅胶管中的医学级不锈钢丝螺旋线组成) 监测腹部肌肉的肌电图 (EMG) 活动。

[0276] 使用位于腹腔内的压力导管 (延伸出设备主体外的的聚氨酯管) 测量腹肌收缩和 / 或舒张时产生的腹压。

[0277] 术后过程

[0278] - 使用长效阿莫西林 (**Clamoxyl®** LA, Pfizer Italia SRL, 10mg/kg, 肌肉内) 进行抗生素预防, 术后约 24 小时一次,

[0279] 使用托芬那酸 (Tolfédine4% **®**, Laboratoire Vétérinaire SA, 4mg/kg; 肌肉内) 预防疼痛, 植入后一次且 48 小时后一次。

[0280] 2.6 施用化合物 63 和赋形剂

[0281] 途径 : 腹膜内。

[0282] 施用方法 : 使用腹腔导入的无菌注射器和针头快速推注至骨盆区。

[0283] 频率 : A、C 和 D 组 : 3 天内每 8 小时施用一次 (第 0 天至第 3 天及第 7 天至第 10 天); 共施用 9 次 (“多次给药方案”), B 组 : 在第 0 天或第 7 天施用 1 次 (“单次给药”)。

[0284] 施用体积 : 2mL/kg。

[0285] 使用最新记录的体重计算个体给药体积。

[0286] 选择施用途径的理由 : 选择腹膜内施用作为施用途径, 可获得良好的血浆暴露。

[0287] 2.7 施用致吐性药物

[0288] 途径 : 腹膜内。

[0289] 施用方法 : 使用腹腔导入的无菌注射器和针头快速推注至骨盆区。

[0290] 频率 : 每个动物在第 0 天或第 7 天、第一次试验药物治疗后的 1 小时, 施用一次。

[0291] 施用体积 : 5mL/kg

[0292] 使用最新记录的体重计算个体给药体积。

[0293] 2.8 数据评估

[0294] 2.8.1 从遥测信号表征呕吐

[0295] 呕吐的特征在于有规律的腹部收缩, 其或者与来自胃肠道的固体或液体物质经口排出有关, 也就是所谓的呕吐, 或者与物质的通过有关, 也就是恶心动作。使用腹压和在呕吐反射过程中的腹壁肌电活动的特征图表征该试验药物和呕吐反应 (时间过程) 的呕吐特

征。

[0296] 当经判断需要更精确的评估时,过滤、校正并整合原始 EMG 信号。

[0297] 2.8.2 呕吐发生评估

[0298] 为了评估呕吐发生,一起考虑恶心和排气。

[0299] 对于每个动物,施用顺铂后,每小时测定恶心和排气次数。

[0300] 将顺铂诱导的呕吐分为两个不同的阶段:

[0301] - 急性期,从施用顺铂后的第 0 小时到第 16 小时,

[0302] - 延迟期,从施用顺铂后的第 18 到第 72 小时。

[0303] 对于每只动物,测定急性期和延迟期的恶心和排气总次数。

[0304] 结果表示为算数平均值 $\pm$ 平均值的标准误差(s. e. m)。

[0305] 为了评估试验化合物 63 的止吐特性,将顺铂诱导的呕吐分为两个阶段,从第 0 小时到第 16 小时的急性阶段,从第 18 小时到第 72 小时的延迟阶段。

[0306] 结果

[0307] 以 80mg/kg 施用,多次给药方案(9 次治疗)的化合物 63,在延迟期呕吐的次数显著降低,最多的总次数是 62 及 63 小时之间的 39EE(图 1)。

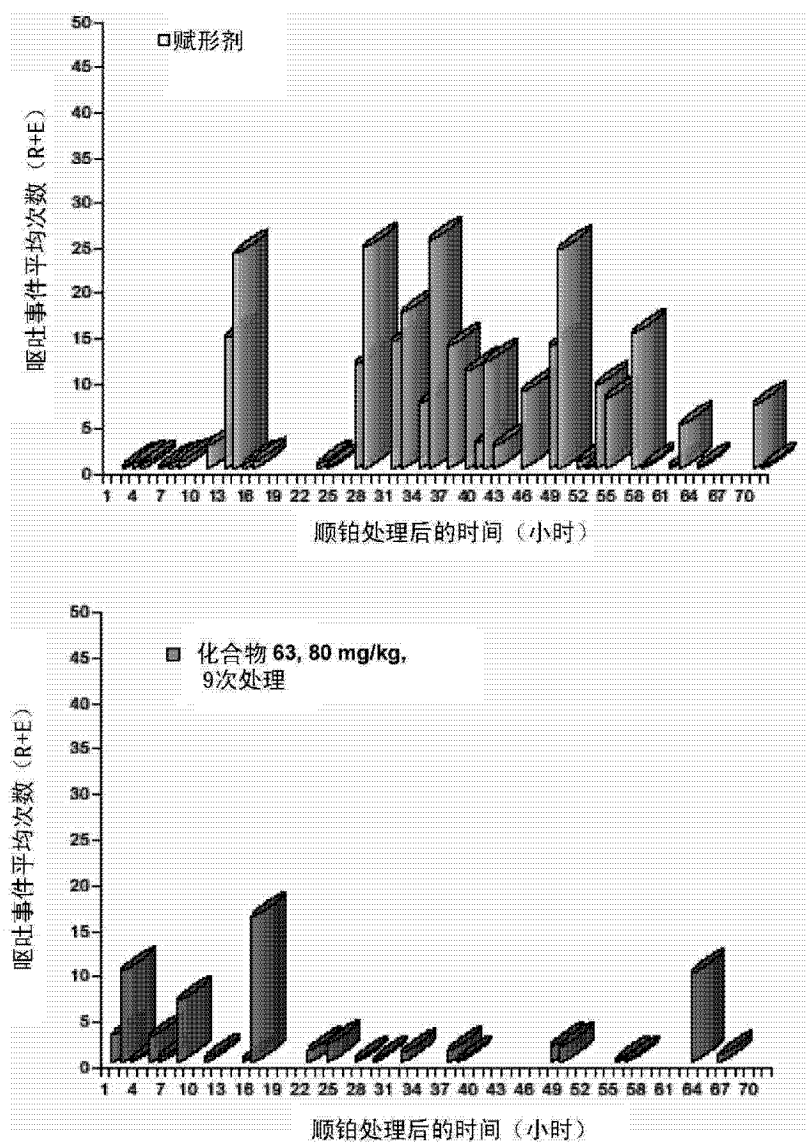


图 1