

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480017264.2

[45] 授权公告日 2008年8月13日

[11] 授权公告号 CN 100409850C

[22] 申请日 2004.7.8

[21] 申请号 200480017264.2

[30] 优先权

[32] 2003.7.18 [33] IT [31] MI2003A001467

[86] 国际申请 PCT/EP2004/007633 2004.7.8

[87] 国际公布 WO2005/014001 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.20

[73] 专利权人 方济各安吉利克化学联合股份有限公司

地址 意大利罗马

[72] 发明人 A·古列尔莫蒂 L·波伦扎尼

A·阿利希 N·卡佐拉

[56] 参考文献

CN1078471A 1993.11.17

CN1183041A 1998.5.27

US5817676A 1998.10.6

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

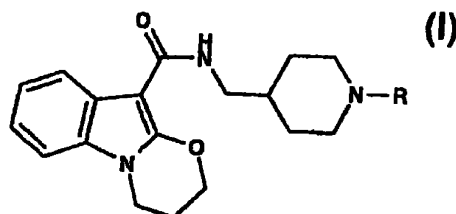
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

[54] 发明名称

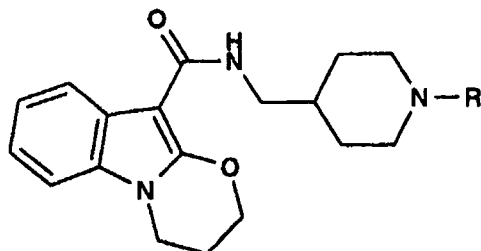
2H - [1,3] - 噁嗪并 [3,2 - A] 吡啶衍生物
在制备治疗神经性疼痛的药物中的用途

[57] 摘要

式(I)化合物及其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐,用于制备在治疗神经性疼痛中有效的药物组合物的用途,式中R为H、具有1至12个碳原子的线性或支化烷基链或芳基烷基基团。



1. 下式化合物或其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐用于制备在治疗神经性疼痛中有效的药物组合物的用途,



其中

R 为 H、具有 1 至 12 个碳原子的线性或支化烷基链、或环己基甲基。

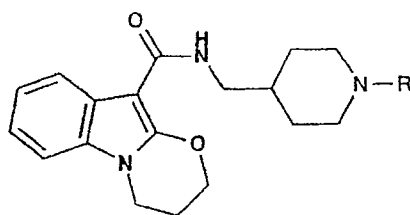
2. 根据权利要求 1 的用途, 其特征在于 R 是正丁基基团。

2H-[1,3]-噁嗪并[3,2-A]

吡啶衍生物在制备治疗神经性疼痛的药物中的用途

本发明涉及吡啶化合物用于制备在治疗神经性疼痛中有效的药物组合物的用途。

欧洲专利申请 EP-A-0 630 376 涉及大量的式 I 的化合物：



包括那些其中

R 为 H、具有 1 至 12 个碳原子的线性或支化烷基链或芳基烷基基团的化合物。

按照上述文献，式 (I) 化合物在治疗或预防胃肠障碍、心脏障碍和中枢神经系统障碍中是有效的。

此后，为了简洁将其中 R 具有上述含义的式 (I) 化合物称为“化合物 (I)”。

现在令人惊奇地发现，化合物 (I) 在神经性疼痛中尤其有效。

已知平均约 10~20% 的成年人群遭受慢性疼痛。慢性疼痛一般与以慢性和/或变性损伤为特征的临床状况有关。

以慢性疼痛为特征的病理学状况的典型例子是类风湿性关节炎、骨关节炎、纤维肌痛、神经病、等等 [Ashburn M A, Staats P S, Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69] .

慢性疼痛，尤其是神经性疼痛，常常使人衰弱并且是丧失工作能力和生活质量不高的原因。因此，它还导致经济和社会损失。

在治疗神经性疼痛中目前使用的镇痛药物包括非甾体抗炎药

(NSAIDs)、抗抑郁剂、阿片镇痛药和抗惊厥药[Woolf C J, Mannion R J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964].

然而，慢性疼痛，尤其是神经性疼痛用目前可适用的药物众所周知地难以治疗。因此，开发新的镇痛药一直是药学界的主要目标之一。此外，尽管进行了很多研究努力，想鉴别适合的镇痛的化合物，但仍有大量的患者，对他们的疼痛状况还没有令人满意的治疗[Scholz J, Woolf C J, Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002; 5: 1062-76].

本发明的目的是使用式(I)化合物及其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐，制备在治疗神经性疼痛中有效的药物组合物，式中R为H、具有1至12个碳原子的线性或支化烷基链或芳基烷基基团。

优选地，在芳基烷基基团中，烷基部分具有1至4个碳原子并且芳基部分是苯环或萘环。

药学上可接受的有机或无机酸的典型例子是：草酸、马来酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、盐酸、磷酸和硫酸。

以神经性疼痛为特征的病理学状况的典型例子是糖尿病、癌症、免疫缺陷、创伤、局部缺血、多发性硬化、坐骨神经痛、三叉神经痛和疱疹后综合征。

优选地，以适合的剂型的形式制备本发明的药物组合物，所述剂型含有有效剂量的至少一种化合物(I)或其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐以及至少一种药学上可接受的惰性成分。

适合的剂型的例子是用于口服的片剂、胶囊、包衣片剂、颗粒剂、溶液和糖浆；用于透皮给药的含药硬膏、溶液、糊剂、霜剂和软膏；用于直肠给药的栓剂和用于通过注射或气雾剂途径给药的无菌溶液。

其它适合的剂型是用于口服或注射给药的缓释剂型和基于脂质体的剂型。

所述剂型还可以包含其它常规成分，例如：防腐剂、稳定剂、表

面活性剂、缓冲剂、调节渗透压的盐、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂等。

如果特殊疗法需要，本发明的药物组合物还可以包含其它药理活性成分，该成分的同时给药是有用的。

本发明药物组合物中的化合物(I)或其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐的量可在宽的范围内变化，它取决于已知的因素，例如与要治疗的神经性疼痛有关的病理学的类型、疾病的严重性、患者的体重、剂型、选择的给药途径、每天的给药次数和所选式(I)化合物的功效。但是，本领域的技术人员可以简单和常规的方式决定最佳的量。

典型地，本发明药物组合物中的化合物(I)或其与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐的量将是这样的量，其确保 0.001 至 100 mg/kg/天的碱形式的化合物(I)的给药水平。优选地，所述给药水平将为 0.05 至 50 mg/kg/天，以及还更优选为 0.1 至 10 mg/kg/天。

可以通过药物化学工作者熟知的技术制备本发明的药物组合物的剂型，所述技术包括混合、制粒、压缩、溶解、灭菌等。

已用两种大鼠实验模型证明了化合物(I)的镇痛活性：通过结扎坐骨神经诱发的异常性疼痛和由链脲霉素诱发的糖尿病性神经病中的机械性痛觉过敏。

正如对本领域的技术人员来说已知的，上述实验模型可被认为是预测在人中的活性。

结扎大鼠坐骨神经的实验模型是一种再现与神经性疼痛有关的许多创伤和病理学状况中一系列反应的神经病，所述反应与在人中观察到的那些类似。结扎坐骨神经实际上能够诱发与负责控制疼痛感受的特殊回路的活化有关的综合征，并且以出现异常疼痛、痛觉过敏和自发性疼痛为特征。正如熟知的，该模型是一种研究用于治疗人神经性疼痛，尤其用于控制状况例如异常疼痛和痛觉过敏的药物的有效工具。

转向另一种模型，在大鼠中由链脲霉素诱发的糖尿病性神经病是以运动和感觉神经的传导速度同时降低以及在疼痛感受中出现一系列

异常为特征的胰岛素依赖性综合征。正如熟知的，该模型是一种研究用于治疗人神经性疼痛的药物的有用工具。尤其是，该模型是一大类神经性疼痛类型的有效例子，所述神经性疼痛类型以由于神经系统的原发损伤或功能障碍引起的现象例如痛觉过敏和异常疼痛为特征。

以在上述两种实验模型中描述的功能障碍为特征并且以存在神经性疼痛为特征的人病理学的典型例子是糖尿病、癌症、免疫缺陷、创伤、局部缺血、多发性硬化、坐骨神经痛、三叉神经痛和疱疹后综合征。

实验

1. 大鼠中由结扎坐骨神经诱发的异常疼痛

使用到达时体重 200-250 克的雄性 CD 大鼠。

在麻醉左后爪的坐骨神经下，通过结扎诱发异常疼痛[Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennett G J, Xie Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1998; 33: 87-107]。在结扎坐骨神经后至少两周后，选择表现出在手术前记录的反应阈值减少至少 50%的大鼠。用 von Frey 仪器测量疼痛阈值，该仪器通过在大鼠左后爪的足底部位上施加逐步增加的压力，使记录伤害防御反应成为可能，所述伤害防御反应以克表示，对应于动物收回其爪的时刻。

在处理后的第 30 分钟、1、2 和 4 小时，将在对照动物中测量的疼痛阈值与在用实验化合物处理的动物中测量的疼痛阈值进行比较。

用与施用实验化合物（其中 R 是正丁基的式(I)化合物的盐酸盐，按照 EP-A-0 630 376 的实施例 3，方法 2 中公开的方法制备）所使用的相同的媒介物（水）处理对照动物。

结果显示在图 1 中。

用按照 EP-A-0 630 376 的实施例 23 制备的，其中 R 是环己基甲

基的式 (I) 化合物的盐酸盐获得了类似的结果。

2. 具有由链脲霉素诱发的糖尿病的大鼠中的机械性痛觉过敏

使用到达时体重 240-300 克的雄性 CD 大鼠。

通过单次腹腔内 (i.p.) 注射 80 mg/kg 溶解在无菌生理溶液中的链脲霉素诱发糖尿病综合征 [Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon A W, Decker M W, Kim DJ, Campbell J E, Arneric S P. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63]。

在注射链脲霉素后至少三周后, 选择具有 > 300 mg/dl 的糖血水平和 < 120 g 对机械性伤害感受刺激的反应阈值的大鼠。使用反射计测量糖血水平, 所述反射计利用浸渗有葡萄糖氧化酶的反应性条。使用止痛计 (analgesimeter) 测量疼痛阈值。该仪器通过在大鼠左后爪的背侧区域上施加逐步增加的压力, 使记录伤害防御反应成为可能, 所述伤害防御反应以克表示, 对应于动物收回其爪的时刻。

在处理后的第 30 分钟、1、2 和 4 小时, 将在对照动物中测量的疼痛阈值与在用实验化合物处理的动物中测量的疼痛阈值进行比较。

用与施用实验化合物 (其中 R 是正丁基的式 (I) 化合物的盐酸盐, 按照 EP-A-0 630 376 的实施例 3, 方法 2 中公开的方法制备) 所使用的相同的媒介物 (水) 处理对照动物。

结果显示在图 2 中。

用按照 EP-A-0 630 376 的实施例 23 制备的其中 R 是环己基甲基的式 (I) 化合物的盐酸盐获得了类似的结果。

实施例

实施例 1

包含本发明的化合物 (I) 作为活性成分的片剂, 具有下列组成:

活性成分	50 mg
乳糖一水合物	161 mg
磷酸氢钙二水合物	161 mg
微晶纤维素	95 mg
玉米淀粉	30 mg
羧甲基淀粉钠	24 mg
聚维酮	11 mg
硬脂酸镁	3 mg

实施例 2

包含本发明的化合物(I)作为活性成分的安瓿剂,具有下列组成:

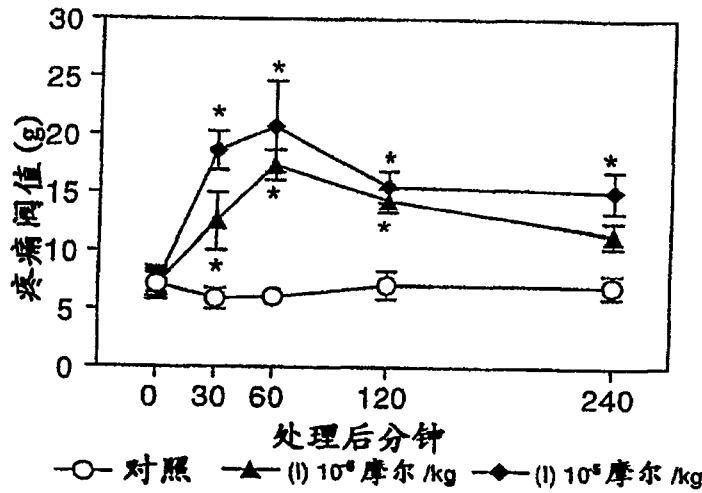
活性成分	25 mg
山梨糖醇	适量用于等渗溶液
水	适量至 100 ml

实施例 3

包含本发明的化合物(I)作为活性成分的呈颗粒剂的药物组合物,具有下列组成:

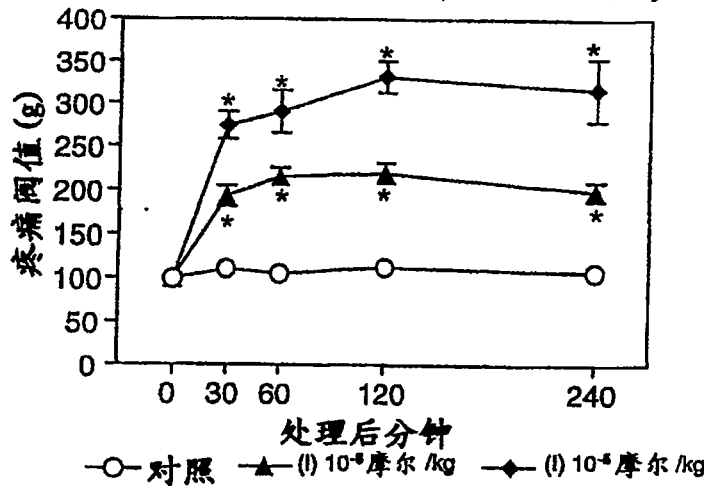
活性成分	50 mg
麦芽糖醇	1300 mg
甘露糖醇	2700 mg
蔗糖	1000 mg
柠檬酸	20 mg
阿司帕坦	20 mg
调味剂	200 mg

图1对坐骨神经结扎的影响



8只大鼠/组; 平均值±SEM; *p < 0.05 vs. 对照, ANOVA 接着 Dunnett's 检测
 相等体重/年龄的正常动物的疼痛阈值 = 42.2 ± 2.88 g

图2对糖尿病性神经病的影响



8只大鼠/组; 平均值±SEM; *p < 0.05 vs. 对照, ANOVA 接着 Dunnett's 检测
 相等体重/年龄的正常动物的疼痛阈值 = 245.0 ± 3.16 g