

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 43/56 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880016433.9

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101677556A

[22] 申请日 2008.2.27

[21] 申请号 200880016433.9

[30] 优先权

[32] 2007.3.21 [33] US [31] 60/896,014

[86] 国际申请 PCT/US2008/055084 2008.2.27

[87] 国际公布 WO2008/115671 英 2008.9.25

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.17

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·夏 C·M·弗洛尔斯

M·J·马切拉格

K·P·帕夫利克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李进林森

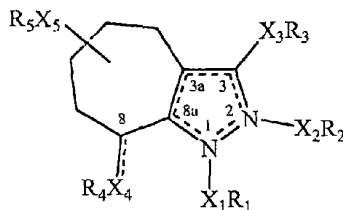
权利要求书9页 说明书25页

[54] 发明名称

治疗 CB2 受体介导的疼痛的方法

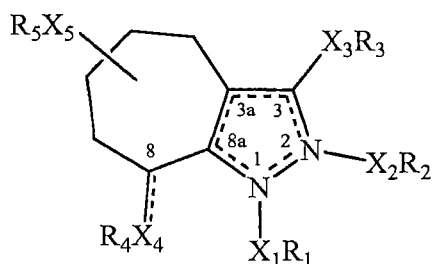
[57] 摘要

本发明涉及一种在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法，其包括给予所述患者有效量的式 (I) 化合物或其形式，其中 X₁R₁、X₂R₂、X₃R₃、X₄R₄ 和 X₅R₅ 按本文定义。



(I)

1. 一种在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法，其包括给予所述患者有效量的式(I)化合物：



(I)

或其形式，其中：

式(I)中位置 2-3 和位置 3a-8a 之间的虚线代表当 X_1R_1 存在时，两个双键各自存在的位置；

式(I)中位置 3-3a 和位置 8a-1 之间的虚线代表当 X_2R_2 存在时，两个双键各自存在的位置；

式(I)中位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线代表双键的位置；

X_1 不存在或者是低级亚烷基；

X_2 不存在或者是低级亚烷基；

其中 X_1R_1 和 X_2R_2 中只有一个存在；

X_3 不存在，为低级亚烷基、低级烷叉基或-NH-；

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， X_4 不存在或者是低级亚烷基；

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， X_4 不存在；

X_5 不存在或者是低级亚烷基；

R_1 选自氢；烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)；低级烷基-磺酰基；芳基； C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代：卤素、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、羟基或

低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代);

R_2 选自氢; 烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代); 低级烷基-磺酰基; 芳基; C_3-C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 卤素、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、羟基或低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代);

R_3 是 $-C(O)-Z_1(R_6)$ 、 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时, X_4 不存在或者是低级亚烷基, 且 R_4 是羟基; 低级烷氧基; 卤素; 芳基; C_3-C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 羟基、氧代、低级烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)或卤素;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, X_4 不存在且 R_4 是 CH-芳基或 CH-杂环基, 其中芳基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 羟基、氧代、低级烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)或卤素;

R_5 是氢、羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基;

R_6 是芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或杂环基, 其各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧

基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基；

R₇ 是氢或低级烷基；

R₈ 是氢、芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基，其中芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基；

R₉ 是氢或低级烷基；

R₁₀ 是氢、芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基，其中芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基；

Z₁ 和 Z₂ 各自不存在或是烷基； 和

Z₃ 不存在，为-NH-、-SO₂-或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基或羧基烷氧基任选取代)。

2. 权利要求 1 的方法，其中 X₁ 不存在且 R₁ 选自氢、烷基、低级烷基-磺酰基、芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被卤素、氨基磺酰基或烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)任选取代。

3. 权利要求 1 的方法，其中 R₃ 是-SO₂-NR₇-Z₂(R₈)； X₃ 不存在或者是低级烷叉基； R₇ 是氢或低级烷基； Z₂ 不存在或者是烷基； 和 R₈ 是芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基。

4. 权利要求 1 的方法，其中 R₃ 是-SO₂-NH-Z₂(R₈)； X₃ 不存在或

者是低级烷叉基； Z_2 不存在或者是烷基；和 R_8 是芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基。

5. 权利要求 1 的方法，其中 R_3 是 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； R_9 是氢或低级烷基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

6. 权利要求 1 的方法，其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

7. 权利要求 1 的方法，其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是芳基，其被一或多个羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基或氨基磺酰基任选取代。

8. 权利要求 1 的方法，其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢或 C_3 - C_{12} 环烷基，其中 C_3 - C_{12} 环烷基被一或多个羟基、烷基、烷氧基、羧基、羰基烷氧基或氨基甲酰基烷基任选取代。

9. 权利要求 1 的方法，其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢或杂环基，其

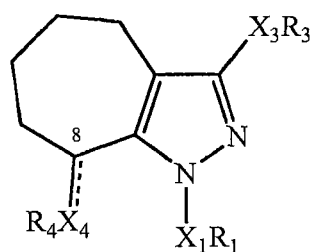
中杂环基被一或多个羧基烷氧基任选取代。

10. 权利要求 1 的方法，其中位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在， X_4 不存在或者是低级亚烷基，且 R_4 是在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代的芳基。

11. 权利要求 1 的方法，其中位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在， X_4 不存在且 R_4 是 CH-芳基或 CH-杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代。

12. 权利要求 1 的方法，其中 X_5 不存在，且 R_5 是氢。

13. 权利要求 1 的方法，其中所述化合物选自式(Ia)化合物



(Ia)

或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 X_1 不存在或者是低级亚烷基； X_3 不存在或者是低级烷叉基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， X_4 不存在或者是低级亚烷基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， X_4 不存在； R_1 选自氢、烷基、低级烷基-磺酰基、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被卤素、氨基磺酰基或烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)任选取代； R_3 是 $-C(O)-(R_6)$ 、 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， R_4 是芳基，其中芳基在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， R_4 是 CH-芳基或 CH-杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代； R_6 是被一或多个芳基或杂环基任选取代的杂环基； Z_2 不存在或是烷基； R_8 是芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被

卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代); 和 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

14. 权利要求 1 的方法, 其中 X_1 不存在; X_3 不存在或者是低级烷叉基; 当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时, X_4 是低级亚烷基; 当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, X_4 不存在; R_1 选自氢或烷基; R_3 是 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; 当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时, R_4 是芳基, 其中芳基在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代; 当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, R_4 是 CH -芳基或 CH -杂环基, 其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代; Z_2 不存在或是烷基; R_8 是芳基或杂环基; Z_3 是烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代); 和 R_{10} 是芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

15. 权利要求 1 的方法, 其中所述化合物选自:

- (1) 8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (2) (8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (3) (8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (4) (8S*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (5) (2E)-2-[(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (6) (8E)-8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸

- [(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (7) (2E,8E)-2-[8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (8) (8E)-(2S)-2-{{8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基}-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- (9) (8E)-8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (10) (8E)-(2S)-2-{{8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基}-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- (11) (8E)-(2S)-2-{{8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基}-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- (12) (8E)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (13) (8E)-(2S)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[1-羟基甲基-2-(4-羟基-苯基)-乙基]-酰胺,
- (14) (8E)-(2R)-2-{{8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基}-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- (15) (8E)-(2R)-2-{{8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基}-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- (16) (8E)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-3-羟基-1-苯基-丙基]-酰胺,
- (17) (8E)-8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-3-羟基-1-苯基-丙基]-酰胺,
- (18) (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (19) (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺,
- (20) (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸

[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺, 和
(21) (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸
[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺。

16. 权利要求 1 的方法, 其中 CB2 受体介导的疼痛是慢性或急性疼痛。

17. 权利要求 16 的方法, 其中 CB2 受体介导的疼痛是术后、炎症或神经病性或损伤或年龄引起的疼痛。

18. 权利要求 16 的方法, 其中 CB2 受体介导的疼痛是特征不明显的中枢或末梢途径介导的疼痛状态, 并将得益于 CB2 受体激动剂的治疗。

19. 权利要求 17 的方法, 其中 CB2 受体介导的疼痛是选自下列的炎症疼痛: 骨关节炎、类风湿性关节炎、头痛、偏头痛、牙痛、分娩痛、痛经、间质性膀胱炎、末梢神经炎、粘膜炎、手术疼痛、运动损伤疼痛、外伤、癌症疼痛、纤维肌痛、胰腺炎、肠炎、蜂窝组织炎、骨折、术后肠梗阻、肠易激惹综合征、炎症肠疾病引起的疼痛、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胆囊炎、灼伤、晒伤、毒蛇咬伤、毒蜘蛛咬伤或毒昆虫蛰伤引起的疼痛以及由无毒蛇咬伤、蜘蛛咬伤或昆虫蛰伤引起的疼痛。

20. 权利要求 17 的方法, 其中 CB2 受体介导的疼痛是选自下列的神经病性疼痛: 化学疗法的神经病变、AIDS-相关的神经病变、糖尿病性神经病变和带状疱疹后神经痛。

21. 权利要求 1 的方法, 其中权利要求的 1 化合物的有效量为约 0.001 mg/kg/日-约 300 mg/kg/日。

22. 权利要求 1 的方法, 其中权利要求 13 的化合物的有效量为约 0.001 mg/kg/日-约 300 mg/kg/日。

23. 权利要求 1 的方法, 其中权利要求 14 的化合物的有效量为约 0.001 mg/kg/日-300 mg/kg/日。

24. 权利要求 1 的方法, 其还包括给予患者一种组合产品和/或疗

法，其包含有效量的权利要求 1 的化合物和治疗剂。

25. 权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛。

26. 权利要求 25 的用途，其中 CB2 受体介导的疼痛是慢性或急性疼痛。

27. 权利要求 25 的用途，其中 CB2 受体介导的疼痛是术后、炎症或神经病性或损伤或年龄引起的疼痛。

28. 权利要求 25 的用途，其中 CB2 受体介导的疼痛是特征不明显的中枢或末梢途径介导的疼痛状态，并将得益于 CB2 受体激动剂的治疗。

29. 权利要求 27 的用途，其中 CB2 受体介导的疼痛是选自下列的炎症疼痛：骨关节炎、类风湿性关节炎、头痛、偏头痛、牙痛、分娩痛、痛经、间质性膀胱炎、末梢神经炎、粘膜炎、手术疼痛、运动损伤疼痛、外伤、癌症疼痛、纤维肌痛、胰腺炎、肠炎、蜂窝组织炎、骨折、术后肠梗阻、肠易激惹综合征、炎性肠疾病引起的疼痛、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胆囊炎、灼伤、晒伤、毒蛇咬伤、毒蜘蛛咬伤或毒昆虫蛰伤引起的疼痛以及由无毒蛇咬伤、蜘蛛咬伤或昆虫蛰伤引起的疼痛。

30. 权利要求 27 的用途，其中 CB2 受体介导的疼痛是选自下列的神经病性疼痛：化学疗法的神经病变、AIDS-相关的神经病变、糖尿病性神经病变和带状疱疹后神经痛。

治疗 CB2 受体介导的疼痛的方法

发明领域

本发明涉及在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法。更具体地讲，该方法包括给予患者有效量的本发明的六氢-环庚三烯并吡唑 CB2 激动剂化合物。

发明背景

PCT 申请 WO2006/030124 描述作为 CB1 或 CB2 受体激动剂的吡唑衍生物。

已显示 CB2-选择性激动剂对炎症疼痛的角叉菜胶足爪模型有效，因此可有效治疗急性和慢性炎症疼痛(Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A 和 Hohmann AG, Activation of peripheral cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses the maintenance of inflammatory nociception: A comparative analysis (外周大麻素 CB1 和 CB2 受体的激活抑制炎症伤害感受性的维持：一种对比分析), *British Journal of Pharmacology*, (2007), 150(2), 153-163; Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A 和 Malan TP, Jr., Inhibition of Inflammatory Hyperalgesia by Activation of Peripheral CB2 Cannabinoid Receptors (外周 CB2 大麻素受体激活炎症痛觉过敏的抑制), *Anesthesiology*, (2003), 99(4), 955-960; 和 Nackley AG, Makriyannis A 和 Hohmann AG, Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal Fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation (大麻素 CB2 受体选择性激活抑制脊柱棘状 Fos 蛋白表达和大鼠炎症模型的疼痛行为), *Neuroscience* (Oxford, United Kingdom) (2003), 119(3), 747-757)。

CB2-选择性激动剂还已显示作为转基因小鼠的热伤害感受的有

效抑制剂，因此可能用于治疗急性疼痛(Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW, Porreca F, Buckley NE, Makriyannis A 和 Malan TP, Jr., CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception (CB2 大麻素受体介导抗伤害感受作用), *Pain*, (2006), 122(1-2), 36-42)。

CB2 受体的激活引起手术切口后的抗伤害感受作用，表明选择性大麻素 CB2 受体激动剂可用于治疗术后疼痛(LaBuda CJ, Koblisch M 和 Little PJ, Cannabinoid CB2 receptor agonist activity in the hindpaw incision (后爪切口中的大麻素 CB2 受体激动剂活性), *European Journal of Pharmacology*, (2005), 527(1-3), 172-174)。

外周大麻素 CB2 受体的激活足以将伤害感受阈常态化，并在持续性疼痛状态中产生抗伤害感受作用(Hohmann AG, Farthing JN, Zvonok AM 和 Makriyannis A, Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses hyperalgesia evoked by intradermal capsaicin (大麻素 CB2 受体的选择性激活抑制皮内辣椒辣素诱发的痛觉过敏), *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, (2004), 308(2), 446-453)。

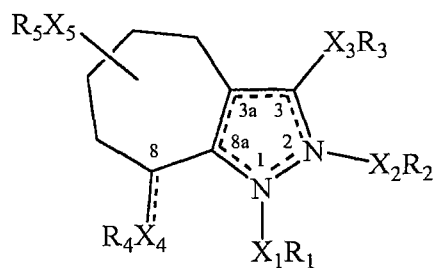
选择性 CB2 受体激动剂在动物模型中抑制急性、慢性、炎性和神经病性疼痛响应，因此表明有希望用于治疗急性和慢性疼痛(Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A 和 Porreca F, CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? (CB2 大麻素受体激动剂：不对精神起作用下缓解疼痛?), *Current Opinion in Pharmacology*, (2003), 3(1), 62-67; Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Makriyannis A 和 Malan TP, Jr., Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: Pain inhibition by receptors not present in the CNS (AM1241 激活的 CB2 大麻素受体抑制试验性的神经病性疼痛：CNS 中不存在受体的疼痛抑制), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*

of America, (2003), 100(18), 10529-10533; 和 Burns TL 和 Ineck JR, Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain(大麻素止痛法作为一种治疗慢性疼痛的新的有效治疗选择), *Annals of Pharmacotherapy*, (2006), 40(2), 251-260)。

CB2 受体-选择性激动剂 AM 1241 对热刺激产生抗伤害感受作用 (Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Deng H, Liu Q, Mata HP, Vanderah T, Porreca F 和 Makriyannis A, CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception (CB2 大麻素受体-介导的外周抗伤害感受作用), *Pain*, (2001), 93(3), 239-245)。

发明详述

本发明涉及在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法，其包括给予所述患者有效量的式(I)化合物：



(I)

或其形式，其中：

式(I)中位置 2-3 和位置 3a-8a 之间的虚线代表当 X_1R_1 存在时，两个双键各自存在的位置；

式(I)中位置 3-3a 和位置 8a-1 之间的虚线代表当 X_2R_2 存在时，两个双键各自存在的位置；

式(I)中位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线代表双键的位置；

X_1 不存在或者是低级亚烷基；

X_2 不存在或者是低级亚烷基；

其中 X_1R_1 和 X_2R_2 中只有一个存在；

X_3 不存在, 为低级亚烷基、低级烷叉基或-NH-;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时, X_4 不存在或者是低级亚烷基;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, X_4 不存在;

X_5 不存在或者是低级亚烷基;

R_1 选自氢、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷基-磺酰基、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 卤素、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、羟基或低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代);

R_2 选自氢、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷基-磺酰基、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 卤素、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、羟基或低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代);

R_3 是 $-C(O)-Z_1(R_6)$ 、 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时, X_4 不存在或者是低级亚烷基, 且 R_4 是羟基、低级烷氧基、卤素、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基, 其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 羟基、氧代、低级烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)或卤素;

当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, X_4 不存在且 R_4 是 CH-芳基或 CH-杂环基, 其中芳基或杂环基在一或多个位置上各自任选被以下取代基取代: 羟基、氧代、低级烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)或卤素;

R₅ 是氢、羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基;

R₆ 是芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基, 其各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基;

R₇ 是氢或低级烷基;

R₈ 是氢、芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基, 其中芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基;

R₉ 是氢或低级烷基;

R₁₀ 是氢、芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基, 其中芳基、C₃-C₁₂ 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、氧代、卤素、氨基、低级烷基-氨基、烷基(在一或多个位置上被卤素、羟基或低级烷氧基任选取代)、低级烷氧基(在一或多个位置上被卤素或羟基任选取代)、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基磺酰基、低级烷基-氨基磺酰基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或杂环基;

Z₁ 和 Z₂ 各自不存在或是烷基; 和

Z₃ 不存在, 为-NH-、-SO₂-或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、

羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基或羰基烷氧基任选取代)。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 X_1 不存在且 R_1 选自氢、烷基、低级烷基-磺酰基、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被卤素、氨基磺酰基或烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)任选取代。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 R_3 是 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； R_7 是氢或低级烷基； Z_2 不存在或者是烷基；和 R_8 是芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 R_3 是 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_2 不存在或者是烷基；和 R_8 是芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 R_3 是 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； R_9 是氢或低级烷基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 不存在或者是低级烷叉基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；且 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选

取代)、烷氧基、羧基、羧基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 不存在或者是低级烷叉基; Z_3 不存在,为 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羧基烷氧基任选取代);且 R_{10} 是芳基,其被一或多个羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基或氨基磺酰基任选取代。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 不存在或者是低级烷叉基; Z_3 不存在,为 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羧基烷氧基任选取代);且 R_{10} 是氢或 C_3-C_{12} 环烷基,其中 C_3-C_{12} 环烷基被一或多个羟基、烷基、烷氧基、羧基、羧基烷氧基或氨基甲酰基烷基任选取代。

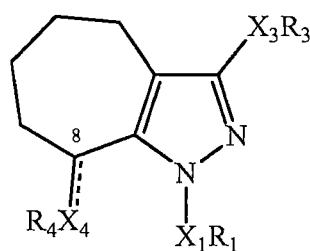
本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中 R_3 是 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 不存在或者是低级烷叉基; Z_3 不存在,为 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羧基烷氧基任选取代);且 R_{10} 是氢或杂环基,其中杂环基被一或多个羧基烷氧基任选取代。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中位置8和 X_4R_4 之间的虚线不存在, X_4 不存在或者是低级亚烷基,且 R_4 是在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代的芳基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中位置8和 X_4R_4 之间的虚线存在, X_4 不存在且 R_4 是 $CH-$ 芳基或 $CH-$ 杂环基,其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物,其中 X_5 不存在,且 R_5 是氢。

本发明的一实例包括一种式(Ia)化合物



(Ia)

或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 X_1 不存在或者是低级亚烷基； X_3 不存在或者是低级烷叉基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， X_4 不存在或者是低级亚烷基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， X_4 不存在； R_1 选自氢、烷基、低级烷基-磺酰基、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被卤素、氨基磺酰基或烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)任选取代； R_3 是 $-C(O)-(R_6)$ 、 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， R_4 是芳基，其中芳基在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， R_4 是 CH -芳基或 CH -杂环基，其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代； R_6 是被一或多个芳基或杂环基任选取代的杂环基； Z_2 不存在或是烷基； R_8 是芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基； Z_3 不存在，为 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代)；和 R_{10} 是氢、芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基，其中芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代：羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

本发明的一实例包括一种式(Ia)化合物或其盐、异构体、前体药物、代谢产物或多晶形物，其中 X_1 不存在； X_3 不存在或者是低级烷叉基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线不存在时， X_4 是低级亚烷基；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时， X_4 不存在； R_1 选自氢或烷基； R_3 是 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线

不存在时, R_4 是芳基, 其中芳基在一或多个位置上被低级烷基或卤素任选取代; 当位置 8 和 X_4R_4 之间的虚线存在时, R_4 是 CH-芳基或 CH-杂环基, 其中芳基或杂环基各自在一或多个位置上被低级烷氧基或卤素任选取代; Z_2 不存在或是烷基; R_8 是芳基或杂环基; Z_3 是烷基(其中烷基在一或多个位置上被卤素、羟基或羰基烷氧基任选取代); 和 R_{10} 是芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基各自被一或多个以下取代基任选取代: 羟基、卤素、烷基(在一或多个位置上被卤素任选取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基甲酰基烷基或氨基磺酰基。

本发明的一实例包括一种式(I)化合物及其药学上可接受的形式, 其选自:

Cpd	名称
1	8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
2	(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
3	(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
4	(8S*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
5	(2E)-2-[(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-酰胺,
6	(8E)-8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺,
7	(2E,8E)-2-[8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-酰胺,
8	(8E)-(2S)-2-[[8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羰基]-氨基]-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
9	(8E)-8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡啶-3-羧酸

- [(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺，
- 10 (8E)-(2S)-2-{[8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基]-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯，
- 11 (8E)-(2S)-2-{[8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基]-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯，
- 12 (8E)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羟基-1-苯基-乙基]-酰胺，
- 13 (8E)-(2S)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[1-羟基甲基-2-(4-羟基-苯基)-乙基]-酰胺，
- 14 (8E)-(2R)-2-{[8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基]-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯，
- 15 (8E)-(2R)-2-{[8-(4-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羰基]-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯，
- 16 (8E)-8-(3-氟-亚苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-3-羟基-1-苯基-丙基]-酰胺，
- 17 (8E)-8-(3-氯-亚苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-3-羟基-1-苯基-丙基]-酰胺，
- 18 (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺，
- 19 (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺，
- 20 (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺，和
- 21 (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-酰胺。

定义

如在本文所用的，下列术语具有以下意义：

术语“烷基”指至多 10 个碳原子的饱和支链或直链单价烃基。烷基一般包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等。

术语“低级烷基”指至多 4 个碳原子的烷基。连接点可以位于任何烷基或低级烷基碳原子上，并且当被进一步取代时，可变化的取代基可位于任何碳原子上。

术语“亚烷基”指至多 10 个碳原子的饱和支链或直链单价烃连接基团，因此该连接基团通过从两个碳原子上各自除去一个氢原子衍生而来。亚烷基一般包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基等。术语“低级亚烷基”指至多 4 个碳原子的亚烷基连接基团。连接点可以位于任何亚烷基或低级亚烷基碳原子上，并且当被进一步取代时，可变化的取代基可位于任何碳原子上。

术语“烷叉基”指具有至少一个在两个相连的碳原子之间形成的双键的、1-10 个碳原子的亚烷基连接基团，其中双键通过从两个碳原子上各自除去一个氢原子衍生出来。双键原子的定向可以是顺式(cis) (E)或反式(trans) (Z)构型。烷叉基一般包括但不限于亚甲基(methylydene)、亚乙烯基、亚丙基、亚异丙基(iso-propylydene)、甲代亚烯丙基(methallylene)、烯丙叉基(2-亚丙烯基)、亚巴豆基(crotylene) (2-亚丁烯基)、亚异戊二烯基(prenylene) (3-甲基-2-亚丁烯基)等。术语“低级烷叉基”指 1-4 个碳原子的基团或连接基团。连接点可以位于任何烷叉基或低级烷叉基碳原子上，并且当被进一步取代时，可变化的取代基可位于任何碳原子上。

术语“烷氧基”指通过氧原子连接的至多 10 个碳原子的烷基、亚烷基或烷叉基，其中连接点通过从母体基团上的羟基取代基中除去氢原子形成。

术语“低级烷氧基”指至多 4 个碳原子的烷基、亚烷基或烷叉基。低级烷氧基一般包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

当被进一步取代时，可变化的取代基可位于任何烷氧基碳原子上。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环、多环或桥环烃环系统基团或连接基团。3-20个碳原子环可用 C_{3-20} 环烷基表示；3-12个碳原子环可用 C_{3-12} 环烷基表示，3-8个碳原子环可用 C_{3-8} 环烷基表示等。

环烷基一般包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、茛满基、茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚烯基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.1.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛烯基、双环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-桥亚甲基(methano)-1H-茛基、八氢-2,5-亚甲基-戊烯基(也称为六氢-2,5-亚甲基-戊烯基)等。当被进一步取代时，可变化的取代基可以位于任何环碳原子上。

术语“杂环基”指饱和、部分不饱和或不饱和单环、多环或桥环烃环系统基团或连接基团，其中至少一个环碳原子被一或多个独立选自N、O或S的杂原子置换。杂环系统还包括具有至多4个氮原子环成员的环系、或者具有0-3个氮原子环成员和1个氧或硫原子环成员的环系。当可利用的价键允许时，至多2个相连的环成员可以是杂原子，其中一个杂原子是氮，而另一个杂原子选自N、O或S。杂环基通过从单一碳或氮环原子上除去一个氢原子衍生而来。杂环基连接基团通过从碳或氮环原子上各自除去两个氢原子衍生而来。

杂环基一般包括但不限于咪唑基、噻吩基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、吡咯基、1,3-二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基(也称为4,5-二氢-1H-咪唑基)、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、2H-吡喃、4H-吡喃、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧杂环己基、吗啉基、1,4-二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]咪唑基、苯并[b]噻吩基、

1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、肉喹啉基、吩噻嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、喋啶基、奎宁环基、六氢-1,4-二氮杂萘基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基(也称为1,3-亚甲基二氧基苯基)、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基(也称为1,4-亚乙基二氧基苯基)、苯并-二氢-呋喃基、苯并-四氢-吡喃基、苯并-二氢-噻吩基、5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并(cyclohepta)(b)噻吩基、5,6,7-三氢-4H-环己二烯并(cyclohexa)(b)噻吩基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并(b)噻吩基、六氢-环戊二烯并[c]吡咯基、2-氮杂-二环[2.2.1]庚基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛基、7-氧杂-二环[2.2.1]庚基等。

术语“芳基”指6、9、10或14个碳原子的不饱和的、共轭 π 电子的单环或多环烃环系统基团或连接基团。芳基通过从单一碳环原子上除去一个氢原子衍生而来。亚芳基连接基团通过从两个碳环原子上各自除去一个氢原子衍生而来。芳基一般包括但不限于苯基、萘基、甘菊环基、蒽基等。

术语“烷基磺酰基氨基”指式-烷基-SO₂NH-的连接基团。

术语“烷基氨基甲酰基”指式-烷基-C(O)NH-的连接基团。

术语“氨基”指式-NH₂的基团或式-NH-连接基团。

术语“氨基磺酰基”指式-SO₂NH₂。

术语“芳基烷氧基”指-O-烷基-芳基。

术语“芳氧基”指式-O-芳基。

术语“氨基甲酰基”指式-C(O)NH₂的基团。

术语“氨基甲酰基烷基”指式-C(O)NH-烷基或-C(O)N(烷基)₂的基团

术语“羧基烷氧基”指式-C(O)O-烷基。

术语“羧基”指式-COOH或-CO₂H基团。

术语“卤代”或“卤素”指氟代、氯代、溴代或碘代。

术语“低级烷基-氨基”指式-NH-烷基或-N(烷基)₂的基团。

术语“低级烷基-氨基磺酰基”指式-SO₂NH-烷基或-SO₂N(烷基)₂的基团。

术语“低级烷基-磺酰基”指式-SO₂-烷基或-C(O)N(烷基)₂的基团。

本发明公开中使用的取代基命名采用本领域技术人员熟悉的命名原则(如 IUPAC)导出。

药物形式

本发明的化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在。对于药物上的应用，本发明化合物的“药学上可接受的盐”指无毒的酸性的/阴离子或碱性的/阳离子盐形式。

适合的本发明化合物的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可例如通过将本发明化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液混合而形成，药学上可接受的酸有例如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。

另外，当本发明化合物带有酸性基团时，其适合的药学上可接受的盐可包括碱性金属盐，如钠或钾盐；碱土金属盐，如钙或镁盐；以及与适当有机配体形成的盐，如季铵盐。因此，代表性的药学上可接受的盐包括下列：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙盐、樟脑磺酸盐(或樟脑基磺酸盐)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、海巴明、氢溴酸盐、氢氰酸盐、碘化物、异硫氰酸盐(isothionate)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、扑酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐/二磷酸盐(diphosphate)、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐。

本发明在其范围内包括本发明化合物的前体药物和代谢产物。一般地，这些前体药物和代谢产物应是所述化合物的官能性衍生物，其在体内易于转化为活性化合物。

术语“前体药物”指本发明化合物(或其盐)的官能衍生物的药学

上可接受的形式，其中前体药物可以是：1) 相对活性前体，其在体内之后转变成活性前体药物成分；2) 相对失活前体，其在体内转变成活性前体药物成分；或者 3) 所述化合物的相对活性较小的成分，其在体内变得可利用后会产生疗效性生物学活性(即作为代谢产物)。选择和制备适当的前体药物衍生物的常规方法在例如"*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中有描述。

术语“代谢产物”指本发明化合物(或其盐)的代谢衍生物的药学上可接受的形式，其中该衍生物是一种所述化合物的活性相对较弱的成分，其在体内变得可利用后会产生疗效性生物学活性。

本发明化合物包括各种异构体化合物及其混合物。术语“异构体”指具有相同组成及分子量但物理和/或化学性质不同的化合物。这样的物质具有相同数目和种类的原子，但结构不同。所述结构差别可以是构成上的(几何异构体)或者旋转偏振光平面能力上的(立体异构体)。

术语“立体异构体”指在空间中原子排列不同的相同结构的异构体。对映体和非对映体是立体异构体，其中非对称取代的碳原子作为手性中心起作用。术语“手性”指在其镜像上不重叠的分子，意味着不存在对称的轴和平面或中心。术语“对映体”指一对分子的其中一个，该对分子彼此为镜像并且不重叠。术语“非对映体”指不是镜像关系的立体异构体。符号“R”和“S”代表手性碳原子周围的取代基的构象。符号“R*”和“S*”代表手性碳原子周围的取代基的相对构象。

术语“外消旋体”或“外消旋体混合物”指两种对映体的等摩尔量的化合物，其中该化合物没有光学活性。术语“光学活性”指手性分子或手性分子的非外消旋混合物旋转偏振光平面的程度。

术语“几何异构体”指在碳-碳双键、环烷基环或桥接双环系统关系中取代原子的取向不同的异构体。碳-碳双键各侧上的取代原子(不是H)可以是E或Z构型。在“E”(对侧)或“椅式”构型中，取代基位于相对于碳-碳双键的对侧；在“Z”(同侧)或“船式”构型中，

取代基朝向相对于碳-碳双键的同侧。附接于碳环上的取代原子(不是H)可以是顺式(cis)或反式(trans)构型。在“顺式”构型中,取代基位于相对于环平面的同侧;在“反式”构型中,取代基位于环平面的对侧。将具有“顺式”和“反式”的混合物的化合物表示为“顺式/反式”。附接于桥接双环系统上的取代原子(不是H)可以是“外(exo)”或“内(endo)”构型。在“内”构型中,附接于桥接(非桥头)点的取代基指向两个剩余桥的较大部分;在“外”构型中,附接于桥接点的取代基指向两个剩余桥的较小部分。

应清楚的是用于制备本发明化合物的各种取代其立体异构体、几何异构体及其混合物或者可由商业提供、可用商业提供的原料合成制备或者可作为异构体混合物制备,然后使用本领域普通技术人员熟知的技术得到拆分的异构体。

异构体描述符“R”、“S”、“S*”、“R*”、“E”、“Z”、“顺式”、“反式”、“外”和“内”在本发明中用于描述相对核心分子的原子构型,并按文献中的定义使用(IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30)。

另外,本发明化合物可具有一或多个多晶形或无定型晶体形式,并且这些也都意欲包括在本发明的范围内。此外,某些化合物可与水或常规的有机溶剂形成溶剂化物(如水合物),并且这些也都意欲包括在本发明的范围内。

治疗用途

CB2受体属于G-蛋白-偶合受体(GPCR)家族,其似乎主要周围性表达于淋巴组织(细胞介导和先天性免疫)、外围神经末梢(末梢神经系统)、脾脏免疫细胞(免疫系统调节)和视网膜(眼内压)中。CB2 mRNA发现于小脑颗粒细胞的CNS中(协调运动功能)。

在动物模型中,激动剂化合物引发的CB2受体激活调节疼痛响应。

本发明涉及一种在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法,其包括给予所述患者有效量的式(I)或式(Ia)化合物或其形式。

本文所用术语“CB2 受体介导的疼痛”指慢性或急性疼痛状态,其为术后、炎症或神经病性或损伤或年龄引起的疼痛,包括但不限于特征在于中枢或末梢途径介导的疼痛状态,并能得益于使用 CB2 受体激动剂的治疗。

本发明方法的范围意欲包括选自下列的炎症相关的疼痛状态:骨关节炎、类风湿性关节炎、头痛、偏头痛、牙痛(odontalgia)、分娩痛、痛经、间质性膀胱炎、末梢神经炎、粘膜炎、手术疼痛、运动损伤疼痛、外伤、癌症疼痛、纤维肌痛、胰腺炎、肠炎、蜂窝组织炎、骨折、术后肠梗阻、肠易激惹综合征、炎症肠疾病引起的疼痛、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胆囊炎、灼伤、晒伤、毒蛇咬伤、毒蜘蛛咬伤或昆虫蛰伤引起的疼痛以及由无毒蛇咬伤、蜘蛛咬伤或昆虫蛰伤引起的疼痛。

本发明方法的范围还意欲包括选自下列的神经相病关的疼痛状态:化学疗法的神经病变、AIDS-相关的神经病变、糖尿病性神经病变和带状疱疹后神经痛。

本发明的一个实例包括式(I)或式(Ia)化合物或其形式在制备一种药物中的用途,该药物用于在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛。

本发明的一个实例包括一种在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法,该方法包括给予所述患者组合产品和/或疗法,该组合产品和/或疗法包含有效量的式(I)或式(Ia)化合物或其形式以及治疗剂。

式(I)或式(Ia)化合物是本发明方法中使用的 CB2 激动剂,其具有的 CB2 激动剂结合活性的 IC_{50} 值在约 50 μ M-0.01 nM 之间;在约 25 μ M-0.01 nM 之间;在约 15 μ M-0.01 nM 之间;在约 10 μ M-0.01 nM 之

间；在约 1 μM -0.01 nM 之间；在约 800 nM-0.01 nM 之间；在约 200 nM-0.01 nM 之间；在约 100 nM-0.01 nM 之间；在约 80 nM-0.01 nM 之间；在约 20 nM-0.01 nM 之间；在约 10 nM-0.1 nM 之间；或约 0.1 nM。

此处所用术语“患者”指可以是动物，优选为哺乳动物，最优选为人的患者，其是治疗、观察或实验的目标，并面临(或易于)发展为 CB 受体介导的综合征、紊乱或疾病。

术语“给药”的理解与本发明方法一致。这些方法包括在治疗过程中的不同时间或同时治疗性或预防性给予作为一种组合形式产品的有效量的式(I)或式(Ia)化合物。因此，在本发明的治疗方法中，该术语应包括用特别公开的化合物或其前体药物或代谢产物治疗、缓解或预防本文所述的 CB₂ 受体介导的疼痛的意义，所述前体药物或代谢产物虽然未在某些本发明化合物中特别公开，但明显包括在本发明范围之内。

预防性给药可在 CB₂ 受体介导的疼痛症状特征的临床表现之前给予，使得治疗、缓解、防止疼痛或者延迟疼痛进程。可将本发明方法进一步理解为包括本领域技术人员使用的所有的治疗或预防性的治疗方案。

术语“有效量”指研究者、兽医、医生或其它临床医生寻找的在组织系统、动物或人中产生生理或医学响应的本发明化合物的量，其包括减轻正在治疗的综合征、紊乱或疾病的症状。本发明中所用的这种化合物的有效的量为大约 0.001 mg/kg/日-300 mg/kg/日。

术语“药物”指用于治疗、缓解或预防大麻素受体介导的综合征、紊乱或疾病的产品。

术语“组合产品和/或疗法”指包含与一或多种治疗剂组合的式(I)或式(Ia)化合物的药用组合物。当结合达到有效量时，可调节式(I)或式(Ia)化合物和一或多种治疗剂的剂量。

当本发明方法涉及组合产品的给药时，术语“有效量”指各药物组合在一起以使得所组合的作用产生所要求的生理或医学响应的量。

本领域技术人员将理解，可将所述组合产品包含的各组分的有效量独立地优化，并组合达到协同结果，使得与若进行单独使用组合产品中的各组分相比，组合给药可更大地减轻病状。

当本发明涉及给予组合产品和/或疗法时，可将本发明化合物和所述药物在治疗过程中的相同或不同时间点，通过适当的途径同时、顺次、交替或以单一或分开形式共同给予。

当将本发明化合物与所述药物成分分别给予时，每日给予的本发明化合物的剂量次数可不必相同，例如当一种化合物可具有较长的活性持续时间时，因此应以较少的频率给予。

适合的给药方法的实例为口服、静脉内(iv)、肌肉(im)、皮下(sc)、经皮和局部给药。还可将化合物直接给予神经系统，包括但不限于通过颅内或脊椎针和/或经带或者不带泵装置的插管传递，在大脑内、心室内、脑室内、鞘内、池内、脊柱内和/或脊柱途径给药。

给药的最佳剂量可由本领域技术人员很容易地确定，并可随着所使用的特定的化合物、给药方式、制剂的规格和病情的进展而改变。另外，与所治疗的特定患者有关的因素，包括患者的性别、年龄、体重、饮食、给药次数和并发症，将导致需要调整剂量。

本发明包括给予包含本发明化合物和任选的药学上可接受的载体的混合物的药用组合物或药物。

药用组合物

术语“组合物”指一种包含特定量的特定成分的产品，以及直接或间接由特定量的特定成分组合所产生的任何产品。

本发明的药用组合物除包含式(I)或式(Ia)化合物外，还可包含式(I)或式(Ia)化合物的药学上可接受的盐或这样的化合物或盐的前体药物或药学活性代谢产物，并混有药学上可接受的载体。

“药学上可接受的载体”指分子实体或组合物，其具有用于配制本发明组合物的足够的纯度和质量，并且当适当地给予动物或人体时，不产生有害的、过敏的或其它的不需要的反应。

由于临床和兽用用途等同地包括在本发明范围之内，药学上可接受的制剂应包括临床和兽用用途的组合物或药物制剂。

可将组合物或药物以依据给药方法的多种剂量单位形式给予；其中这些方法包括(不限于)使用给药领域普通技术人员熟知的适合的剂量形式，以口服、舌下、鼻内(吸入或吹入)、经皮、直肠、阴道、局部(伴有或不伴有封闭)、静脉内(大剂量注射或输注)或者注射(腹膜内、皮下、肌内、瘤内或胃肠外)给予。因此，术语“剂量单位”或“剂量形式”可交替使用，指(不限于)片剂、丸剂、胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂、混悬剂、栓剂、散剂、颗粒剂或无菌溶液、乳剂或混悬剂(供注射的安瓿或者使用诸如自动注射器的装置，或者用作气雾剂、喷雾剂或滴剂)。另外，所述组合物可以以适合每周或每月给药的形式提供(例如活性化合物的不溶性盐(如癸酸盐)，其适合提供肌内注射的储库制剂。

本发明包括一种以在有需要的患者中缓解症状所必需的预防或治疗有效量存在的本发明化合物或其前体药物的组合物。

本发明化合物或其前体药物的预防或治疗有效量的范围可以大约为 0.001 mg-1 g，并可被制成适合患者选择的给药方法和给药方案的任何形式。

依据所治疗的患者和疾病，对于平均体重大约 70 kg 的病人，所述预防或治疗有效量的范围可以大约为每日约 0.001 mg/kg-约 300 mg/kg；约 0.01 mg/kg-约 200 mg/kg；约 0.05 mg/kg-约 100 mg/kg；或约 0.1 mg/kg-约 50 mg/kg。

最佳的预防或治疗有效量和给药方法和方案可由本领域技术人员很容易地确定，并且可依据以下有关的因素变化：正在治疗的特定的患者(年龄、体重、饮食和给药次数)、正在治疗的病症的严重性、所使用的化合物和剂量单位、给药方式和制剂的规格。

可将剂量单位以每日约一次至约每日 5 次的给药方案给予，以达到所述治疗或预防的有效量。口服给药的优选剂量单位是包含 0.01、

0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 或 500 mg 活性成分的片剂。

生物学实例

下列实施例说明本发明化合物可用于在有需要的患者中治疗、缓解或预防 CB2 受体介导的疼痛的方法中。

实施例 1

炎性疼痛的角叉菜胶模型

啮齿动物的跖肌内注射角叉菜胶(Cg)对热和机械刺激产生显著的超敏反应。角叉菜胶的作用在注射后 2-4 hr 最大。

步骤

为评价试验化合物逆转热痛觉过敏的能力，在辐射热(RH)爪刺激器上获取基线反应潜伏期，然后在雄性 Sprague-Dawley 大鼠(250-350 g, 每试验组 9 只动物)中跖肌内注射角叉菜胶- λ (200 μ L)。记录仅有的缩回(withdrawal)响应，即快速后爪运动(有或没有舔后爪)。与运动或体重变化有关的足爪运动不认为是缩回响应。

在实验当日记录各动物体重。将各动物置于一温热(约为体温，30°C)玻璃表面上，使之适应试验笼室大约 10-15 分钟。然后将辐射热刺激(光束)依次集中在各后爪的足底上，记录各动物对热刺激的开始(基线)响应时间。使用产生 10-15 秒基线缩回潜伏期的刺激强度(一套 5 Amps 的辐射热)，然后强加 20 秒最大截断。当足移动或者当达到截断时间限度时，通过光控继电器自动关闭光刺激。

给一处理组(各 8 只动物)注射(i.p.)介质(5% DMSO 和 5% 吐温-80 的无菌盐水)。其它各处理组(各 8 只动物)注射(i.p.) 3、10 或 30 mg/kg 化合物 7。

1 小时后，记录给予介质的各动物的缩回潜伏期。评定后，对所有动物皮下给予 1%角叉菜胶(200 μ L 的无菌盐水)进入左后爪的跖肌下组织，以刺激急性炎症反应。3 小时后，评估动物对热刺激的响应

时间。结果在表 1 中显示，以秒± SEM 表示。

表 1

	基线	给予介质 1 小时后	给予 Cg 3 小时后
介质	13.14 ± 0.85	12.43 ± 1.50	7.21 ± 1.87
3 mg/kg			8.44 ± 1.88
10 mg/kg			7.87 ± 1.01
30 mg/kg			6.05 ± 0.83

给予角叉菜胶(Cg) 3 小时后，介质处理动物的平均潜伏期明显降低，表明发展为热痛觉过敏。

实施例 2

重复实施例 1 的试验，但首先皮下给予动物 1%角叉菜胶(200 μL 的无菌盐水)进入左后爪的跖肌下组织，以刺激急性炎症反应。

2.5 小时后，评估缩回潜伏期(Cg 后)。然后给予一治疗组(各 7 只动物)腹腔(i.p.)注射介质(5% DMSO 和 5%吐温-80 的无菌盐水)。其它各处理组(各 8 只动物)腹腔(i.p.)注射 3、10 或 30 mg/kg 化合物 7。给予试验化合物 30 分钟后，记录缩回潜伏期。结果在表 2 中显示，以秒± SEM 表示。

表 2

	基线	Cg 后	Cg 后 0.5 hrs
介质	12.72 ± 0.59	7.12 ± 0.46	4.32 ± 0.53
3 mg/kg	12.51 ± 0.74	7.45 ± 0.43	5.30 ± 0.48
10 mg/kg	12.14 ± 0.52	7.43 ± 0.55	5.33 ± 0.48
30 mg/kg	12.79 ± 0.55	7.00 ± 0.39	4.53 ± 0.39

给予角叉菜胶(Cg)后，介质处理动物的平均潜伏期明显降低，表明发展为热过敏。

实施例 3

热板伤害感受试验

采用最初由 Eddy 和 Leimbach (J. Pharmacol. Exp. Ther. 107:385-393, 1953)描述并稍作修改的热板试验(例如 O'Callaghan 和 Holtzman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 192: 497-505, 1975)确定所研究的化合物的镇痛性。用于这些研究的热板镇痛计量器(analgesia meter)由 Columbus Instruments International (Columbus, OH)生产。

程序

将雄性 CD-1 小鼠(30-35 g)称重, 置于一带有木屑的塑料盒中, 在试验前使之适应。将各小鼠置于 48°C 加热的表面上, 并通过玻璃圆筒强迫在板上运动。记录放置和摇动、舔或卷起任一后爪(伤害性疼痛响应)之间的时间间隔作为基线测定。响应后或者最长 40 秒后立即从热板中移出动物以防组织损伤。各小鼠仅试验一次。

然后给予一治疗组(每组 9 只动物) i.p.注射介质(5% DMSO 和 5% 吐温-80 的无菌盐水)。其它各处理组(各 8 只动物) i.p.注射 10 或 30 mg/kg 化合物 1。给予试验化合物 30 分钟后, 评估各动物最大截止点 90 秒的响应。

将介质或试验化合物处理的动物的反应时间与对应于各动物的各自基线反应时间相比较。最大效应百分率(%MPE)通过从治疗后响应时间减去基线响应时间, 并除以用截止点时间(90 秒)减去基线响应时间的差而得到。结果在表 3 中显示, 以 % MPE \pm SEM 表示。

表 3

	3 % MPE 介质	% MPE
10 mg/kg	15.51 \pm 15.06	20.58 \pm 9.27
30 mg/kg	6.32 \pm 13.06	4.25 \pm 10.65

实施例 4

内脏痛觉过敏模型

本方案采用大鼠, 使用受控恒压器、等压结肠直肠扩张(CRD)评估试验化合物在治疗内脏痛觉过敏中的效能和效率。

程序

将大鼠(雄性 Sprague Dawley (275-350 g; CD(SD); Charles River Labs)以每笼 2-4 只动物饲养在控温控湿且具有 12 hr/12hr 光/暗循环的室内, 自由接近食物和水。

从隔离释放后 1 日, 使动物渐渐地适应树脂装置(G-3, 大鼠 ECU; Braintree Scientific; Braintree MA)内的简单限制更长(30 min 和 4 hr 后, 45 min)的时期。使动物返回其各自饲养的笼中过夜。次日清晨使它们适应限制装置 60 min。4 hrs 后, 将动物用 70% CO₂:30% O₂ 轻度麻醉。高度适应后, 将用 K-Y 凡士林润滑的 4 cm 长的聚乙烯球通过肛门插入到直肠和末端结肠内。将该球定位, 使得离口端距肛门 1 cm, 通过将气囊导管绑至尾的底部固定位置。将导管连接于控制气囊膨胀和产生的结肠直肠扩张的计算机控制的恒压器上。连续记录代表结肠内压力的气囊压力。

清醒动物中的 CRD 引发一种由前腹壁肌肉收缩构成的反射内脏运动反应(Ness TJ 和 Gebhart GF, Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat (作为一种有害性内脏刺激的结肠直肠扩张: 大鼠伪情感反射的生理和药理学特征), Brain Res., (1988), 450: 153-169)。这些肌肉的收缩增加腹内压并随后增加结肠内压力。结肠内压力的变化通过所用的相同的气囊被传导转运至 CRD。近来已有报道在大鼠中, 测压计终点能模拟从前腹壁肌肉中记录的肌电图描记的响应(Tampere A, Brusberg M, Axenborg J, Hirsch I, Larsson H 和 Lindstrom E, Evaluation of pseudo-affective responses to noxious colorectal distension in rats by manometric recordings (通过测压计记录评估大鼠中对有害结肠直肠扩张的伪情感反应), Pain, (2005), 116: 220-226)。

通过以 4 分钟间隔释放 2 个系列的 20 秒上升梯度(ramp) (15, 30, 45, 60, 75 mmHg)的膨胀, 并按如下记录测压计响应, 得到刺激反应数

据：将结肠内压力信号通过数字 1 Hz 高通量过滤器、矫正，然后整合减去基线的最初 15 秒的 CRD (气囊膨胀前 15 秒)；将各膨胀压力下的响应平均，得到各动物对照刺激/响应曲线。然后移出结肠直肠气囊，将各动物返回其饲养笼中。

次日清晨，给予一治疗组(4 只动物) i.p.注射 10 mg/kg 化合物 7 (溶解于 5% DMSO 和 5%吐温-80 的无菌盐水中)。

1 小时后，在所有治疗组中，通过结肠内滴注 1.5 mL 的 2.5% (w/v) 酵母聚糖 A (源自酿酒酵母；Sigma Chemical Co., St. Louis)的 30%乙醇溶液(在光下 70% CO₂:30% O₂麻醉)，诱发急性结肠炎。4 小时后，各动物被轻度麻醉，在前一天插入结肠直肠气囊以控制膨胀。施用相同的 CRD 刺激，记录测压计响应，并按照对该实验的对照期所述分析。

然后皮下(s.c.)给予一治疗组动物(4 只动物)剂量为 1 mg/kg 吗啡。作为镇痛响应比较，在结肠炎开始之后 4 小时和 CRD 前 30 分钟，皮下(s.c.)给予另一治疗组动物(9 只动物)剂量为 3 mg/kg 吗啡。排除其中介质处理组动物(6 只)在给予酵母聚糖后不显示痛觉过敏响应的实验中的数据。数据在表 4 中表示，以开始(对照)压力计响应的百分比(% ± SEM)表示，各动物作为其自己的对照。

表 4

mmHg	介质 处理组 (n=6)	3 mpk 吗啡 处理组(n=9)	化合物 7 处理组(n=4)	化合物 7/1 mpk 吗啡处理组(n=4)
15	135.5 ± 39.72	96.34 ± 12.53	245.7 ± 87.76	124.1 ± 24.83
30	277.0 ± 76.31	69.96 ± 11.21	527.2 ± 196.8	164.5 ± 89.14
45	383.8 ± 104.9	61.69 ± 8.72	301.3 ± 104.2	141.7 ± 32.83
60	236.6 ± 53.28	56.33 ± 8.23	243.7 ± 66.53	133.6 ± 24.98
75	166.0 ± 32.01	63.18 ± 9.19	230.9 ± 51.95	171.5 ± 29.46

应该理解，本发明的以上所述及其各实施例只强调了某些方面。尽管如此，没有特别详细说明或讨论的大量其它的等价物也落在本发明或者随后的权利要求书的精神和范围之内，并且意欲包括在其中。