

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/165

A61P 25/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806761.4

[43] 公开日 2004 年 5 月 19 日

[11] 公开号 CN 1498103A

[22] 申请日 2002.3.19 [21] 申请号 02806761.4

[30] 优先权

[32] 2001.3.20 [33] EP [31] 01106891.3

[86] 国际申请 PCT/EP2002/003034 2002.3.19

[87] 国际公布 WO02/074784 英 2002.9.26

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.17

[71] 申请人 施瓦茨制药有限公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 N·塞尔维

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

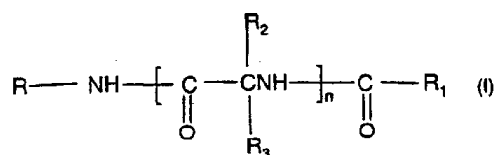
代理人 马崇德

权利要求书 6 页 说明书 22 页 附图 1 页

[54] 发明名称 肽类化合物用于治疗非神经性炎性疼痛的新用途

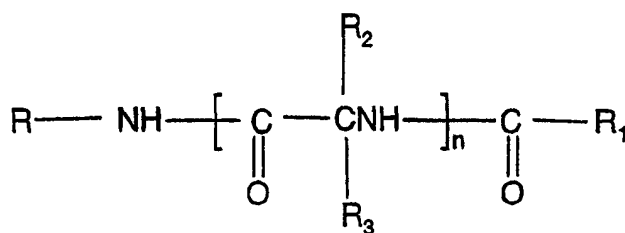
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物在治疗哺乳动物的不同类型及症状的急性和慢性疼痛中的用途、尤其是在治疗非神经性炎性疼痛中的用途。可以治疗的疼痛例如慢性炎性疼痛、类风湿性关节炎疼痛和/或继发性骨关节炎疼痛。本发明化合物具有镇痛特性并且不同于传统的止痛剂如鸦片样物质以及非甾族类抗炎性药物(NSAIDS),可用作特效止痛剂。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药用组合物中的用途:



5

式(I)

其中

R 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基、芳基低级烷基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, R 未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

R₁ 为氢或低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, 每个基团未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

15 R₂ 和 R₃ 独立为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、卤基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中 R₂ 和 R₃ 可以未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代; 其中 R₂ 和 R₃ 中的杂环基为呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吲哚基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基、喹啉基、三唑基、四唑基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吗啉基、苯并噁唑基、四氢呋喃基、吡喃基、吲唑基、嘌呤基、二氢吲哚基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡咯烷基、呋喃基、N-甲基吲哚基、甲基呋喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、环氧化物、氧杂环丁烷基或
20 氮杂环丁烷基;

25

Z 为 O、S、S(O)₂、NR₆ 或 PR₄;

Y 为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、杂环基、杂环低级烷基, Y 可以未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代, 或者

- 5 ZY 一起构成 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆ 或 PR₄NR₅R₇、NR₄(CO)-R₅、S(CO)R₅、NR₄(CO)-OR₅、S(CO)-OR₅;

R₆ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级链炔基, R₄ 可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

- 10 R₄、R₅ 和 R₆ 独立为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级链炔基, 其中 R₄、R₅ 和 R₆ 可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

R₇ 为 COOR₈、COR₈、氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级链炔基, R₇ 可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

15 基团取代;

R₈ 为氢、低级烷基或芳基低级烷基, 而该芳基或烷基可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

n 为 1-4;

a 为 1-3,

- 20 所述药用组合物用于治疗哺乳动物不同类型和症状的急性和慢性疼痛、尤其是非神经性炎性疼痛。

2. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中 R₂ 和 R₃ 之一为氢。

3. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中 n 为 1。

4. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中 R₂ 和 R₃ 之一为氢, n 为 1。

- 25 5. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中 R 为芳基低级烷基, R₁ 为低级烷基。

6. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中

R₂ 和 R₃ 独立为氢、低级烷基或 ZY;

Z 为 O、NR₄ 或 PR₄;

Y 为氢或低级烷基,

或者 ZY 为 NR₅R₆R₇、NR₅OR₆、ONR₅R₇、NR₅(CO)-R₆ 或 NR₅(CO)-OR₆。

- 5 7. 权利要求 4 的化合物的用途, 其中 R₂ 和 R₃ 独立为氢、低级烷基或 ZY; Z 为 O、NR₄ 或 PR₄; Y 为氢或低级烷基; ZY 为 NR₅R₆R₇、NR₅OR₆、ONR₅R₇、NR₅(CO)-R₆ 或 NR₅(CO)-OR₆。

8. 权利要求 4 的化合物的用途, 其中 R₂ 为氢, R₃ 为可以未被取代或者被供电子基团或吸电子基团取代的低级烷基、NR₄OR₅ 或
10 ONR₄R₇。

9. 权利要求 4 的化合物的用途, 其中 R₃ 为未被取代或者被羟基或低级烷氧基取代的低级烷基、NR₄OR₆ 或 ONR₄R₇, 其中 R₅ 和 R₇ 独立为氢或低级烷基, R 为芳基低级烷基, 其中芳基可以未被取代或吸电子基团取代, R₁ 为低级烷基。

- 15 10. 权利要求 9 的化合物的用途, 其中芳基为苯基。

11. 权利要求 9 的化合物的用途, 其中芳基为未被取代或被卤基取代的苯基。

12. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述化合物为:

(R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺;

- 20 O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间氟苄基酰胺;

O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对氟苄基酰胺;

N-乙酰基-D-苯基甘氨酸苄基酰胺;

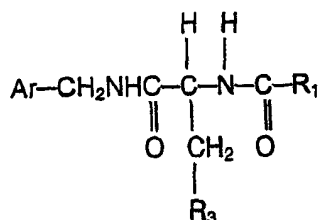
D-1,2-(N,O-二甲基羟基氨基)-2-乙酰胺乙酸苄基酰胺;

D-1,2-(O-甲基羟基氨基)-2-乙酰胺基乙酸苄基酰胺。

- 25 13. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为非神经性炎性疼痛。

14. 权利要求 9 的化合物的用途, 其中所述疼痛为非神经性炎性疼痛。

15. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为急性疼痛。
16. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为慢性疼痛。
17. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为慢性炎性疼痛。
18. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为类风湿性关节炎疼痛。
19. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛为继发性炎性骨关节炎疼痛。
20. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中所述疼痛不是伤害性疼痛。
21. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐在制备药用组合物中的用途:

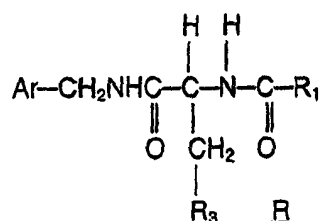


式(II)

其中

- Ar 为未被取代或被至少一个卤基取代的苯基,
22. 权利要求 21 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 其中 Ar 为未取代的苯基。
23. 权利要求 21 和 22 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 其中卤基为氟。
24. 权利要求 21-23 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 其中 R₃ 为 1-3 各碳原子的烷氧基并且 Ar 为未取代的苯基。
25. 具有下式结构的 R 构型化合物或其药学上可接受的盐在制备

药用组合物中的用途:



其中:

Ar 为未被取代或被至少一个卤基取代的苯基,

5 R₃ 为 1-3 个碳原子的低级烷氧基, R₁ 为甲基,

所述药用组合物用于治疗非神经性炎性疼痛。

26. 权利要求 25 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 所述化合物基本为绝对映异构体。

27. 权利要求 25 和 26 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛
10 的药用组合物的用途, 其中 Ar 未取代的苯基。

28. 权利要求 25-27 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 其中卤基为氟。

29. 权利要求 25-28 的化合物用于制备治疗非神经性炎性疼痛的药用组合物的用途, 其中 R₃ 为 1-3 个碳原子的烷氧基并且 Ar 为未取
15 代的苯基。

30. (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺或其药学上可接受的盐在制备药用组合物中的用途, 所述组合物用于治疗哺乳动物非神经性炎性疼痛。

31. (R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺或其药学上可接受的盐
20 在制备药用组合物中的用途, 所述组合物用于治疗哺乳动物慢性炎性疼痛。

32. 权利要求 31 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗类风湿性关节炎疼痛的用途。

33. 权利要求 31 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗继发性
25 炎性骨关节炎疼痛的用途。

34. 权利要求 30-33 的化合物在制备药用组合物中的用途，所述化合物基本为纯对映异构体，所述组合物用于治疗哺乳动物非神经性炎性疼痛。

35. 一种药用组合物，该组合物包含治疗非神经性炎性疼痛有效量的权利要求 1-28 任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

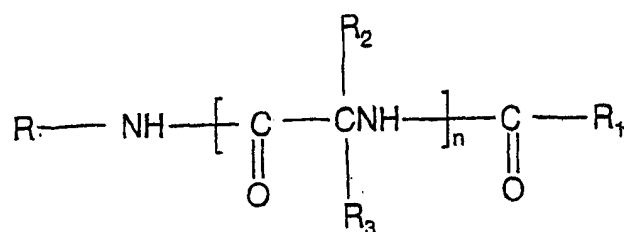
肽类化合物用于治疗非神经性炎性疼痛的新用途

5 发明领域

本发明涉及一种肽类化合物用于治疗不同类型和症状的急性和慢性疼痛、尤其是非神经性炎性疼痛的新用途。

发明背景

10 已知某些肽类具有中枢神经系统(CNS)活性, 用于治疗癫痫症以及其它 CNS 疾病。美国专利第 5,378,729 号介绍的这些肽类具有式(I)结构:



式(I)

15 其中

R 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基、芳基低级烷基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, R 未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

20 R₁ 为氢或低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, 每个基团未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

25 R₂ 和 R₃ 独立为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中 R₂ 和 R₃ 可以未被取代

或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

Z 为 O、S、S(O)₂、NR₄、PR₄ 或化学键;

Y 为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、卤基、杂环基、杂环低级烷基, Y 可以未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代, 前提是当 Y 为卤基时, Z 为化学键, 或者

ZY 一起构成 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆ 或 PR₄NR₅R₇、NR₄(CO)R₅、S(CO)R₅、NR₄(CO)OR₅、S(CO)OR₅;

R₄、R₅ 和 R₆ 独立为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级链炔基, 其中 R₄、R₅ 和 R₆ 可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

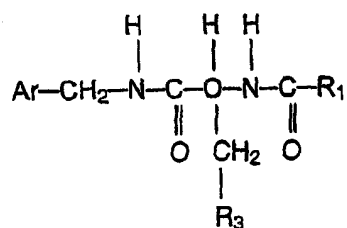
R₇ 为 R₆、COOR₈ 或 COR₈;

R₈ 为氢或低级烷基、或芳基低级烷基, 而该芳基或烷基可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

n 为 1-4;

a 为 1-3。

美国专利第 5,773,475 号也公开了用于治疗 CNS 疾病的其它化合物。这些化合物为式(II)的 N-苄基-2-氨基-3-甲氧基-丙酰胺:



式(II)

其中 Ar 为未取代或被卤素取代的芳基; R₃ 为低级烷氧基; R₁ 为低级烷基、尤其是甲基。

这些专利通过引用结合到本文。但是这些专利都没有介绍这些化合物明确作为镇痛剂用于治疗急性和慢性疼痛、尤其是风湿性炎

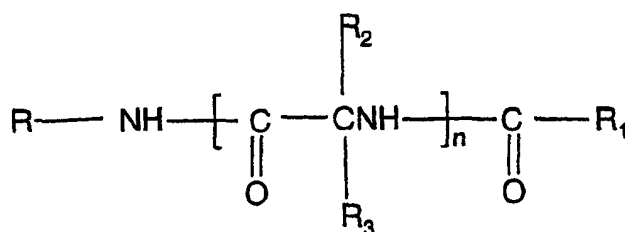
性疼痛的用途。特别是没有公开这类化合物的抗伤害性感受特性及性质。

发明概述

5 因此，本发明涉及具有抗伤害性感受性质的式(I)和/或式(II)化合物用于治疗不同类型和症状的急性和慢性疼痛、尤其是非神经性关节炎疼痛的新用途。

10 本发明特别涉及所述式(I)和/或式(II)化合物在制备用于治疗各种类型和症状的急性和慢性疼痛、尤其是非神经性关节炎疼痛的药用组合物中的用途。包括慢性炎性疼痛例如类风湿性关节炎疼痛和/或继发性骨关节炎疼痛。

一种根据本发明的化合物具有通式(I)结构：



式(I)

15 其中

R 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基、芳基低级烷基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基，R 未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代；

20 R_1 为氢或低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基，每个基团未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代；

25 R_2 和 R_3 独立为氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y，其中 R_2 和 R_3 可以未被取代

或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

Z 为 O、S、S(O)₂、NR₄、PR₄ 或化学键;

Y 为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、卤基、杂环基、杂环低级烷基-, Y 可以未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代, 前提是当 Y 为卤基时, Z 为化学键, 或者

ZY 一起构成 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅ 或 PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆ 或 PR₄NR₅R₇、NR₄(CO)-R₅、S(CO)R₅、NR₄(CO)-OR₅、S(CO)-OR₅;

R₄、R₅ 和 R₆ 独立为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级链炔基, 其中 R₄、R₅ 和 R₆ 可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

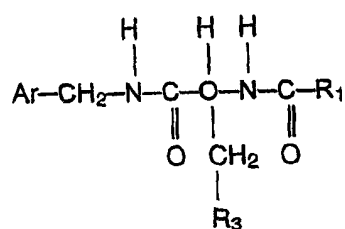
R₇ 独立为 R₆、COOR₈ 或 COR₈;

R₈ 为氢、低级烷基或芳基低级烷基, 而该芳基或烷基可以未被取代或者被吸电子基团或供电子基团取代;

n 为 1-4;

a 为 1-3。

此外, 一种根据本发明的化合物具有通式(II)结构



式(II)

其中 Ar 为未取代或被卤素取代的芳基; R₃ 为低级烷氧基; R₁ 为低级烷基、尤其是甲基。

本发明还涉及制备用于治疗类风湿性关节炎疼痛的药用组合物, 所述药用组合物包括根据式(I)和/或式(II)的化合物。

发明的具体说明

如以上说明，式 I 化合物可用于治疗疼痛、尤其是非神经性炎性疼痛。这类疼痛包括慢性炎性疼痛例如类风湿性关节炎疼痛和/或继发性骨关节炎疼痛。它们具有抗伤害作用。

5 这些化合物在美国专利第 5,378,729 号中介绍，该专利内容通过引用结合到本文。

“烷基”在单独或与其它基团结合使用时在本文中的定义均为包含 1-6 个碳原子的低级烷基，并且可以为直链或支链。这些基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

“芳基低级烷基”包括例如苄基、苯乙基、苯丙基、苯异丙基、苯丁基、二苯基甲基、1,1-二苯基乙基，1,2-二苯基乙基等。

术语“芳基”在单独或结合使用时均是指包含 6-18 个环碳原子并且总共最多 25 个碳原子的芳族基团，包括多环芳族基团。这些芳基可以为单环、双环、三环或多环并且为稠合环。本文使用的多环芳族化合物是指包括含 10-18 个环碳原子并且总共最多 25 个碳原子的双环和三环稠合的芳族环系。芳基包括苯基以及多环芳族基团如萘基、蒽基、菲基、甘菊环基等。芳基还包括如二茂铁基等。

“低级链烯基”为包含 2-6 个碳原子以及至少一个双键的链烯基。上述基团可以为直链或支链，可以为 Z 型或 E 型。这样的基团包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、(Z)-2-戊烯基、(E)-2-戊烯基、(Z)-4-甲基-2-戊烯基、(E)-4-甲基-2-戊烯基、戊二烯基(例如 1,3 或 2,4-戊二烯基)等。

术语低级“链炔基”包含 2-6 个碳原子的链炔基，可以为直链和支链。它包括这样的基团如乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

术语低级“环烷基”在单独或结合使用时均为包含 3-18 环碳原

子并且总共可达 25 个碳原子的环烷基。环烷基可以为单环、双环、三环或多环并且为稠合环。环烷基可以为完全饱和或部分饱和。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环己烯基、环戊烯基、环辛烯基、环庚烯基、萘烷基、氢化茛满基、茛满基、葑基、蒾烯基、金刚烷基等。环烷基包括顺式或反式。此外，取代基可以在桥接双环系的内位或外位。

术语“吸电子和供电子”分别是指取代基相对于在分子中占据相同位置的氢原子而吸引电子或供给电子的能力。本领域技术人员非常了解这些术语，在 Advanced Organic Chemistry, J. March、John Wiley 和 Sons 编著，New York, NY, pp. 16-18(1985)中阐述了这些术语，将其中的阐述通过引用结合到本文。吸电子基团包括卤素(包括溴、氟、氯、碘等)；硝基、羧基、低级链烯基、低级链炔基、甲酰基、羧基酰氨基、芳基、季铵离子、三氟甲基、芳基低级烷酰基(alkylanoyl)、烷酯基等。供电子基团包括这样的基团如羟基、低级烷氧基(包括甲氧基、乙氧基等)；低级烷基(例如甲基、乙基等)；氨基、低级烷基氨基、二(低级烷基)氨基、芳氧基(例如苯氧基)、巯基、低级烷巯基、低级烷基巯基、二硫(低级烷基二巯基)等。本领域普通技术人员知道，部分上述取代基在不同化学条件下可以提供电子或吸引电子。此外，选自以上指出的基团的任何组合包括在本发明内。

术语“卤基”包括氟、氯、溴、碘等。

术语“酰基”包括低级烷酰基。

本文使用的杂环取代基包含至少一个硫、氮或氧环原子，但是环中也可包括一个或几个上述原子。本发明设想的杂环取代基包括杂芳族和饱和及部分饱和杂环基。这些杂环可以为单环、双环、三环或多环并且为稠环。它们可以包含达 18 个环原子并且环碳原子总数最高可达 17 个，而碳原子总共最多可达 25 个。所述杂环还包括所谓的苯并杂环。典型的杂环包括呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吲哚基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、哌

啖基、吡咯啉基、哌嗪基、喹啉基、三唑基、四唑基、异喹啉基、
苯并呋喃基、苯并噻吩基、吗啉基、苯并噁唑基、四氢呋喃基、吡
喃基、吲唑基、嘌呤基、二氢吲唑基、吡唑烷基(pyrazolindinyl)、咪
唑啉基、咪唑烷基(imadazolindinyl)、吡咯烷基、呋咱基、N-甲基吲
5 哌基、甲基呋喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、环氧化物、
环乙亚胺基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、含氮杂环的N-氧化物(例
如吡啶基、吡嗪基和嘧啶基的氮氧化物)等。优选的杂环为噻吩基、
呋喃基、吡咯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、甲基吡咯基、
吗啉基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基或哒嗪基。优选的杂环
10 为5或6-元杂环。尤其优选的杂环为呋喃基、吡啶基、吡嗪基、咪
唑基、嘧啶基或哒嗪基。最优选的杂环为呋喃基和吡啶基。

本发明的优选化合物中n为1,但是二、三和四肽也包括在本发
明权利要求书的范围。

R的优选基团为芳基低级烷基,尤其是苄基,又尤其是其中的
15 苯环未被取代、或被供电子基团或吸电子基团取代(例如卤基如F)的
上述基团。

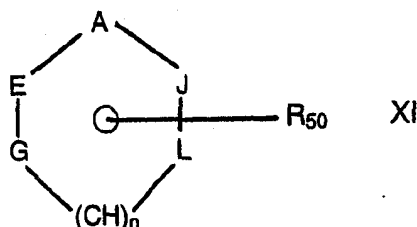
R₁优选H或低级烷基。R₁最优选甲基。

最优选的供电子取代基和吸电子取代基为卤基、硝基、烷基、
甲酰基、芳基烷基、芳酰基、羧基、烷基酯基、羧酰胺基、氰基、
20 磺酰基、亚砷、杂环基、胍、季铵、低级链烯基、低级链炔基、铊
盐、羟基、低级烷氧基、低级烷基、氨基、低级烷基氨基、二(低级
烷基)氨基、氨基低级烷基、巯基、巯基烷基、烷基硫基和烷基二硫基。
术语“硫化物”包括巯基、巯基烷基和烷基硫基,而术语二硫化物包
括烷基二硫基。上述优选取代基可以在本文定义的R₁、R₂、R₃、R₄、
25 R₅、R₆、R₇或R₈中任何一个上取代。

代表R₂和R₃的ZY基团包括羟基、烷氧基(例如甲氧基、乙氧
基)、芳氧基(例如苯氧基);硫代烷氧基(例如硫代甲氧基、硫代乙氧
基);硫代芳氧基(例如硫代苯氧基);氨基;烷基氨基(例如甲氨基、乙

氨基); 芳氨基(例如苯氨基); 低级二烷基氨基(例如二甲氨基); 三烷基铵盐、胍基; 烷胍基和芳胍基(例如 N-甲胍基、N-苯胍基、烷酯基胍基、芳烷氧基羰基胍基、芳氧基羰基胍基; 羟基氨基(例如 N-羟基氨基(-NH-OH)、低级烷氧基氨基[(NHOR₁₈), 其中 R₁₈ 为低级烷基]、
 5 N-低级烷基羟基氨基[(NR₁₈)OH, 其中 R₁₈ 为低级烷基]、N-低级烷基-O-低级烷基羟基氨基[即 N(R₁₈)OR₁₉, 其中 R₁₈ 和 R₁₉ 独立为低级烷基]和 O-羟基氨基(-O-NH₂); 烷酰氨基例如乙酰氨基; 三氟乙酰氨基; 低级烷氧基氨基(例如 NH(OCH₃)); 杂环氨基(例如吡唑氨基)。

R₂ 和 R₃ 的优选杂环基团为下式的单环杂环基或其相应的部分或
 10 完全饱和形式:



其中 n 为 0 或 1;

R₅₀ 为 H、吸电子基团或供电子基团;

A、Z、L 和 J 独立为 CH 或选自 N、O 和 S 的杂原子;

15 G 为 CH 或选自 N、O 和 S 的杂原子,

但是当 n 为 0 时, G 为 CH 或选自 NH、O 和 S 的杂原子, 前提是 A、E、L、J 和 G 中最多两个基团为杂原子。

当 n 为 0 时, 上述杂环为五元环, 如果 n 为 1, 杂环为六元单环杂环。优选杂环为前述单环杂环。

20 如果上述环中包含氮原子, 则其 N-氧化物形式也包括在本发明范围内。

当 R₂ 或 R₃ 为上式结构的杂环, 它可以通过环碳原子连接到主链。当 n 为 0 时, R₂ 或 R₃ 还可以通过环氮原子连接到主链。

R₂ 和 R₃ 的其它优选基团为氢、芳基(例如苯基)、芳烷基(例如苄基)和烷基。
 25

应当明确的是, R_2 和 R_3 的优选基团可以未被取代或被供电子或吸电子基团取代。优选 R_2 和 R_3 独立为氢、未被取代或者被吸电子基团或供电子基团(例如低级烷氧基如甲氧基、乙氧基等)取代的低级烷基、N-羟基氨基、N-低级烷基羟基氨基、N-低级烷基-O-低级烷基或烷基羟基氨基。

更优选 R_2 和 R_3 之一为氢。

优选 n 为 1。

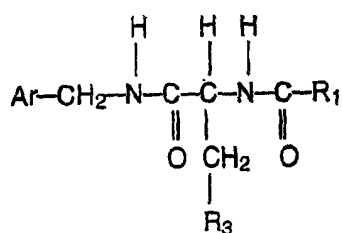
优选 R_2 为氢并且 R_3 为氢、未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代的烷基或为 ZY。在本优选实施方案中, 更优选 R_3 为氢、未被取代或被供电子基团取代的烷基例如甲基、或者 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中 R_4 、 R_5 和 R_7 独立为氢或低级烷基。优选供电子基团为低级烷氧基, 尤其为甲氧基或乙氧基。

还优选 R 为芳基低级烷基。 R 最优选芳基为苯基。最优选的 R 基团为苄基。在最优选的实施方案中, 芳基可以未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代。如果 R 中的芳环被取代, 最优选其被吸电子基团、尤其是在芳环上取代。 R 的最优选吸电子基团为卤基, 尤其是氟。

优选 R_1 为低级烷基, 尤其是甲基。

式(I)化合物的更优选化合物中, n 为 1; R_2 为氢; R_3 为氢、烷基(尤其是被供电子基团或吸电子基团取代的甲基)或 ZY; R 为芳基、芳基低级烷基(例如苄基), 其中芳基为未取代或取代的基团, R_1 为低级烷基。在本实施方案中, 最优选 R_3 为氢、被供电子基团(例如低级烷氧基如甲氧基、乙氧基等)取代的烷基(尤其是甲基)、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中这些基团定义同上。

使用的最优选化合物为式 (II)化合物:



式(II)

其中

Ar 为芳基, 尤其是苯基, 它未被取代或被至少一个供电子基团或吸电子基团取代,

R₁ 为低级烷基;

R₃ 定义同上, 但是尤其为氢、未被取代或被至少一个供电子基团或吸电子基团取代的低级烷基、或 ZY。在本实施方案中, 更优选 R₃ 为氢、未被取代或被供电子基团取代的低级烷基、NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇。最优选 R₃ 为 CH₂-Q(其中 Q 为低级烷氧基)、NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇, 其中 R₄ 为氢或 1-3 个碳原子的烷基, R₅ 为氢或 1-3 个碳原子的烷基, R₇ 为氢或 1-3 个碳原子的烷基。

R₁ 优选 CH₃。最优选的 R₃ 为甲氧基。

最优选的芳基为苯基。

最优选的化合物包括:

(R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺;

O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间氟苄基-酰胺;

O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对氟苄基-酰胺;

N-乙酰基-D-苯基甘氨酸苄基酰胺;

D-1,2-(N,O-二甲基羟基氨基)-2-乙酰胺乙酸苄基酰胺;

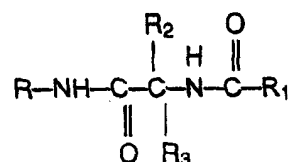
D-1,2-(O-甲基羟基氨基)-2-乙酰氨基乙酸苄基酰胺。

应当知道的是, 本文所述的 R₁、R₂、R₃、R 和 n 不同组合和变化的各种 Markush 集合都包括在本发明范围内。此外, 本发明还包括包含 R₁、R₂、R₃、n 和 R 的各个 Markush 集合中的一种或多种要素及其不同组合的化合物及组合物。因此, 例如本发明包括每个 n

值时, R_1 均可以为一个或多个上述取代基与 R_2 、 R_3 和 R 取代基任意组合。

5 本发明使用的化合物可以包含一个或多个不对称碳并可以外消旋和旋光性形式存在。各不对称碳的构型可以为 D 型或 L 型。众所周知手性碳原子的构型可以按照顺序命名规则系统描述为 R 或 S。每个不对称碳的所有不同构型包括各种对映异构体和非对映异构体以及外消旋混合物以及对映异构体、非对映异构体或两者的混合物都已包括在本发明内。

10 在主链中, 基团 R_2 和 R_3 连接的碳原子存在不对称。当 n 为 1 时, 本发明化合物为下式结构:



其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Z 和 Y 定义同上。

15 尽管分子中可能存在其它手性中心, 但是本文使用的术语构型应该是指 R_2 和 R_3 连接的碳原子的构型。因此, 当涉及具体构型时, 例如 D 或 L, 应该理解是指 R_2 和 R_3 连接的碳原子的 D 或 L 型立体异构体。但是, 本发明也包括所述化合物存在(如果存在的话)的其它手性中心所有可能的对映异构体和非对映异构体。

20 本发明化合物是指所有旋光性异构体, 即本发明化合物为 L 型立体异构体或 D 型立体异构体(R_2 和 R_3 连接的碳原子)。上述立体异构体可以为 L 和 D 型立体异构体的混合物, 例如外消旋混合物。优选 D 型立体异构体。

根据取代基, 本发明化合物也可以生成加成盐。

所有上述形式都包括在本发明范围内, 包括立体异构体的混合物。

25 所使用化合物的制备参见美国专利第 5,378,729 和 5,773,475 号, 两个专利的内容都通过引用结合到本文。

本发明使用的化合物可如式 I 描述原样使用或者可使用由于游离氨基而存在的碱性的盐形式。因此，式 I 化合物与各种不同酸生成盐，包括药学上可接受的无机酸和有机酸。当然与治疗学上可接受的酸的盐可用于制备制剂，其中水溶性增强最有利。

5 上述药学上可接受的盐也具有治疗效果。上述盐包括例如以下无机酸的盐：盐酸、氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸；以及例如以下有机酸的盐：酒石酸、醋酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、高氯酸、乙醇酸、葡糖酸、丁二酸、芳基磺酸(例如对甲苯磺酸、苯磺酸)、磷酸、丙二酸等。

10 优选本发明使用的化合物以治疗有效量使用。

主治医师能够确定最适合的本发明治疗药物的剂量，剂量将根据给药方式和选择的具体化合物变化，此外还将根据接受治疗的患者、患者年龄、治疗的疾病类型变化。通常治疗医师将首先使用大大小于本发明化合物最优剂量的小剂量治疗，然后以小增量提高治疗剂量直到在这种情况下达到最优的效果。一般认为，口服给予组
15 合物时，需要比胃肠外用更大剂量的活性药物才能产相同的效果。本发明化合物可按照类似治疗药物的相同方式使用，剂量水平也与其它治疗药物通常使用的剂量相同。

在最优选的实施方案中，本发明使用化合物的剂量范围为约 1
20 至约 100 mg/kg 体重/天。主治医师可以调整此剂量方案以获得最佳治疗效果。例如，每天可以给予若干分剂量或者所述剂量可以根据治疗情况实际需要适当减少。本发明式 I 化合物可以常规方式用药，例如口服、静脉内(水溶性时)、肌内或皮下。

式(I)化合物可以口服用药，例如用惰性稀释剂或可被吸收的食用载体，或者可以封装在硬质或软质外壳明胶胶囊，或者可以压制
25 成片剂，或可以直接加入到食物甜点中。对于口服治疗性给药，式 I 活性化合物可以加入赋型剂并使用可吸收的片剂、口含片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等。所述组合物和制

剂应该包含至少 1%式 I 活性化合物。当然，组合物和制剂的百分比可以变化，可适合为所述单位的约 5%至约 80%重量。在所述治疗有效组合物中的式 I 活性化合物用量就是能够获得合适剂量的用量。根据本发明的优选组合物或制剂包含约 10 mg~6 g 式 I 活性化合物。

5 片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等还可包含：粘合剂，例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，例如硬酯酸镁；甜味剂，例如蔗糖、乳糖或糖精；或调味剂例如薄荷、冬清油或樱桃调味剂。当剂量单位形式为胶囊时，除上述类型物质外，它还可以包含液体载体。

10 含液体载体。

 各种其它材料可以是包衣或改变剂量单位的物理形式。举例来说，片剂、丸剂或胶囊剂可以用虫胶、糖或这两者来包衣。糖浆剂或酏剂可以包含所述活性化合物、甜味剂蔗糖、防腐剂对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、着色及调味剂例如樱桃或橙色调味剂。

15 当然，用于制备任何剂量单位形式的任何原料应该为药学上可接受的纯度和在用量范围内基本无毒。此外，本发明活性化合物可以掺入制成持续释放制剂。例如设想的持续释放剂型中活性成分结合到离子交换树脂，离子交换树脂可任选包被扩散屏障包衣以改善树脂释放性质。

20 活性化合物还可胃肠外或腹膜内用药。分散剂还可用甘油、液体聚乙二醇、它们的混合物和油制备。在常规贮存和使用条件下，上述制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

 适合注射用的药用剂型包括无菌水性溶液(水溶性时)或分散剂以及临用前制备为无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下，所述剂型必须为无菌的并且必须可达到易于注射的流动性。在制备和贮存环境下必须稳定，必须防腐以防止微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。所述载体可以为溶剂或分散媒介，包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、它们的适当混合物以

25

及植物油。通过例如以下方式可以保持适当的流动性：使用包衣例如卵磷脂、分散体时保持需要的粒径以及使用表面活性剂。使用各种抗菌剂和杀真菌剂可以防止微生物作用，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫汞撒等。在许多情况下，优选包括等渗剂例如糖或氯化钠。注射组合物的延长吸收作用可通过在组合物中使用延迟吸收剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现。

5 无菌注射溶液如下制备：将需要量的活性化合物加入适当溶剂，根据需要加入以上列举的各种其它成分，接着过滤灭菌。通常分散剂如下制备：将各种灭菌的活性成分加入无菌溶媒，无菌溶媒包含基本的分散介质和所需的以上列举其它成分。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末时，优选的制备方法是将真空冷冻干燥技术用于其前述无菌过滤溶液的任何其它所需成分。

10 本文使用的“药学上可接受的载体”包括本领域众所周知的任何溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和杀真菌剂、等渗剂和用于药用活性物质的吸收延迟剂。除了与活性成分不相容的任何常规媒介或试剂外，它们在治疗组合物中的用途均考虑在内。补充活性成分也可以加入组合物中。

尤其有利的是以剂量单位形式或容易给药形式以及均匀剂量配制胃肠外组合物。本文使用的剂量单位形式是指与需要治疗的哺乳动物剂量单位一致的物理性独立单位；各单位包含适合产生所需的治疗效果的预定剂量活性成分和需要的药用载体。本发明的新型剂量单位形式特效药受限于或直接取决于以下两点：(a) 活性物质的独特性状和需要实现的具体治疗效果；(b) 例如活性物质调剂配制领域本身的限制，所述活性物质用于治疗疾病活体患者而患者健康受损，见本文详细公开。

25 对于常规有效用药，将有效量本发明主要的活性物质与合适的药学上可接受的载体调剂配制为上述剂量单位形式。举例来说，单位剂量形式可以包含主要活性化合物的剂量范围为约 10 mg 至约 6 g。

按比例表示，活性化合物通常使用约 1 至约 750 mg/ml 载体。在组合
物包含补充活性成分时，剂量参考所述成分的通常剂量和用药方式
确定。

5 本文使用的术语“患者”是指温血动物、优选哺乳动物，例如
猫、狗、马、母牛、猪、小鼠、大鼠和灵长目，包括人。优选患者
为人。

术语“治疗”是指减轻疾病或病症伴有的疼痛或者减缓患者的
疾病或病症。

10 本发明化合物可用于治疗慢性疼痛。本文使用的术语“慢性疼
痛”定义为疼痛延续一段时期，例如 3-6 个月以上，但是下述特征性
体征在这段时间前后存在。可出现植物神经功能紊乱体征，例如倦
怠、睡眠紊乱、食欲降低、味觉丧失、体重减轻、性欲降低和便秘。

15 本发明化合物尤其可治疗的疼痛类型为急性和慢性疼痛，特别
是非神经性炎性疼痛。包括慢性炎性疼痛，例如类风湿性关节炎疼
痛和/或继发性骨关节炎疼痛。

将止痛有效量本发明化合物给予患有前述类型疼痛的患者。该
止痛有效量相当于前述的治疗有效量。

以下指导性实施例显示，在明确定义的急性和慢性疼痛动物模
型中具有抗伤害性感受性质。

20 使用的物质为 SPM 927，即 Harkoseride。标准化学名称为(R)-2-
乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。

1. 实施例 1

福尔马林测试，大鼠

25 持续性炎性疼痛

SPM 927 的显著剂量依赖性效果可以在大鼠福尔马林测试后期
得到证实。

福尔马林测试为化学诱导性紧张性(tonic)疼痛模型，该模型评价

伤害性感受行为的两相变化，伤害性感受的脊髓/脊髓可塑性视为神经性疼痛特别是在测试第二阶段(后期)的分子基础，大部分临床使用的药物在第二阶段发挥作用。上述特征使得福尔马林测试成为公认的持续疼痛的有效模型。

- 5
- 使用加权行为评分方法测试化合物的抗伤害性感受性质：观测自由活动的大鼠，根据左后爪的位置分为 0-3 级评分，在脚掌背面皮下注射 0.05 ml 无菌 2.5%福尔马林前以及注射后 10、20、30 和 40 分钟评分。正好在注射福尔马林前 i.p.给予 SPM 927 产生剂量依赖性减轻福尔马林诱导性强直性炎性的伤害性感受行为，参见表 1(疼痛加权分数 ± SEM, n = 11-12/组)。
- 10

表 1：疼痛加权分数，福尔马林测试，大鼠

			注射福尔马林和 SPM 927 后的时间			
剂量 [mg/kg]	大鼠 数量	基础值	10 分钟	20 分钟	30 分钟	40 分钟
0	11	0.00±0.00	0.30±0.16	0.93±0.21	1.84±0.19	2.10±0.24
5	12	0.01±0.01	0.31±0.11	0.78±0.23	1.47±0.20	1.46±0.19*
10	11	0.00±0.00	0.42±0.17	0.33±0.16*	1.02±0.27*	1.05±0.19*
20	12	0.00±0.00	0.48±0.18	0.57±0.14	0.78±0.18*	1.02±0.24*
40	12	0.00±0.00	0.12±0.05	0.10±0.04*	0.09±0.06*	0.12±0.06*

*=与溶媒相比具有显著差异性(ANOVA 用于多重比较修正, P ≤ 0.05。

- 15
- 术语 ANOVA 表示方差分析。

2. 实施例 2

慢性缩窄型伤害(CCI, Bennett-模型)

- 20
- 用外周神经慢性缩窄型伤害(CCI)模型测试 SPM 927 减轻自发性慢性疼痛、机械性痛性感觉异常以及热性痛觉过敏的效果，该模型为用于研究因为外周神经损伤引起的慢性疼痛的最佳特征化体内动

物模型之一。此模型中，松散结扎坐骨神经，坐骨神经产生轴突肿胀，部分传入神经阻滞在表现为显著但不完全的外周神经末梢部分的轴突损伤。坐骨神经结扎后看到的一个显著行为是出现保护后爪，这被认为指示存在自发慢性疼痛。由以下报告支持此观点：脊髓神经活性提高，脊髓丘脑束神经元以及丘脑腹侧基底在没有明显外周刺激下自发性神经元放电增加。除了出现自发性疼痛行为外，刺激引起疼痛时若干异常是由 CCI 引起的，包括热性痛觉过敏和机械性痛性感觉异常。已经报道上述异常刺激引起的疼痛出现在损害的神

经范围以外的区域、未受损害神经支配的区域。

进行热性痛觉过敏和机械性痛性感觉异常的行为测试以评估神经性疼痛的不同因素。各试验的基础数据在所有试验步骤以前收集；此外，测试所有大鼠慢性疼痛行为的发生，在 CCI 手术后 13-25 天，溶媒(0.04 ml 无菌水/10 g 体重)或药物给予前 1 天以及溶媒/药物给予后进行测试。为了最小化一个测试对另一测试结果的影响，测试顺序为疼痛相关行为：(1) 热性痛觉过敏，(2) 机械性痛性感觉异常。慢性疼痛各方面的测试步骤和结果分别介绍。SPM 927(n=7-23/组)以 0(溶媒，0.04 ml/10g 体重)、5、10、20 或 40 mg/kg 在第一次行为测试前 15 分钟 i.p. 给药。

(1) 热性痛觉过敏通过大鼠对热辐射的缩回反应时间评价，根据 Hargreaves 将热辐射应用于结扎大鼠后爪的足底表面。与基础反应时间(s)比较，大鼠对热刺激脚缩回(手术后)反应时间显著减少，其解释是说明在慢性缩窄型伤害后出现热性痛是过敏。

SPM 927 剂量依赖性减少慢性缩窄型伤害引起的热性痛觉过敏，见表 2[反应时间(s) ± SEM]。显著效果只有在最高测试剂量(20 和 40mg/kg i.p.)时观测到，最大效果早已在 20 mg/kg I.p.观测到。

表 2：热性痛觉过敏，CCI 模型，大鼠

剂量 [mg/kg]	大鼠数量	基础值	手术后	手术后+SPM 927
0	13	9.7±0.73	6.9±0.28	7.3±0.42
5	7	10.5±0.68	8.1±0.59	9.1±0.97
10	7	9.2±0.68	7.0±0.60	8.0±0.58
20	8	9.9±0.69	6.9±0.56	9.7±0.95*
40	8	8.3±0.57	7.4±0.47	10.2±0.77*

*=与溶媒相比具有显著差异性(ANOVA 修正用于多重比较, P≤0.05。

5 结扎大鼠后爪的机械敏感性和痛性感觉异常通过大鼠对上述常
规无害机械刺激做出敏捷的脚缩回定量。用校准的电子 Von Frey 压
力痛觉计测试对机械刺激的反应，痛觉计连接到在线计算机数据收
集系统。手术后与基准相比，手术后上述机械刺激引起敏捷脚缩回
所必须的压力明显减小，此结果解释为机械痛性感觉异常。

10 (2) SPM 927 剂量依赖性减小单侧神经结扎诱导的机械痛性感觉
异常的强度，见表 3[压强(g/mm²)±SEM]。回归分析显示 SPM 927 剂
量和产生脚缩回所需的压力增量之间为线性关系。

表 3 机械性痛性感觉异常，CCI 模型，大鼠

剂量 [mg/kg]	大鼠数量	基准	手术后	手术后+SPM 927
0	20	41.6±2.20	18.7±2.08	20.2±1.89
5	11	53.6±3.34	16.4±2.56	21.8±2.33
10	17	42.9±2.54	21.1±2.12	29.2±2.84*
20	8	46.0±2.62	24.6±2.78	39.5±3.62*
40	9	48.3±3.83	23.8±2.23	42.9±5.47*

*=与溶媒相比具有显著差异性(ANOVA 修正用于多重比较, P≤0.05。

3. 实施例3

Randall-Selitto 爪压力测试，大鼠

用急性炎症大鼠试验模型(改良的 Randall-Selitto 方法)评价 SPM 927 的更多潜在抗伤害性感受效能。注射一种非特异性炎性剂 s.c. 角叉菜胶(1.0 mg 的 0.1 ml 盐水溶液/爪)到大鼠一只后爪的足底表面诱发急性炎症。机械敏感性

5 及伤害性感受的阈值用痛觉计测定，该仪器在发炎的后爪施加恒定增加的机械压力(10mm Hg/sec)。机械伤害性感受阈值定义为大鼠发声、挣扎或缩回爪时的压强(mm Hg)。自从其最初介绍以来，Randall-Selitto 机械爪压力测试已成为测试新化合物减缓急性炎性疼痛效能的标准方法。

10

在给予角叉菜胶 1.75 小时后,即开始行为测试前 15 至 20 分钟 i.p. 给予 SPM 927 或溶媒(无菌水, 0.04 ml/10g 体重)。与溶媒处理对照的反应阈值相比，产生行为反应需要的压力增大，此结果解释为抗伤害性感受作用。Randall-Sellito 爪压力测试中急性角叉菜胶诱发炎症时，i.p.注射 20 和 40 mg/kg SPM 927 的试验中引起爪缩回所需的压力显著增加，这说明减少了机械性痛觉过敏，见表 4[压强(mm Hg)±SEM, N=12/组]。

15

表 4：机械性痛觉过敏，改良的 Randall-Selitto，大鼠

剂量[mg/kg]	基准	角叉菜胶	角叉菜胶+SPM927
0	101.5238±14,9666	40.85714±9,319	45.07143±5,569
20	142.5694±12.834	108.222±10.180	164.7639±13.533*
40	164.8889±18.360	89.963±7.457	232.741±22.034*

20 *=与溶媒相比具有显著差异性(ANOVA 修正用于多重比较，P ≤ 0.05)。

由于基准反应和在注射角叉菜胶后机械性痛觉过敏的变化很大，直接比较引起行为反应所需的绝对爪压强是不适当的。但是，溶媒(0 mg/kg, 无菌水, 0.04ml/10g 体重)对行为反应几乎没有影响，

25

但是 i.p.注射剂量为 20 和 40 mg/kg SPM 927 显著减少角叉菜胶诱导的机械性痛觉过敏。

测试结果

5 在几个反映疼痛的不同类型和症状的动物实验模型中，证实 Harkoseride 具有抗伤害性感受效能。结果显示大鼠福尔马林测试中产生的持续炎性伤害性感受和大鼠 CCI 模型的机械性痛性感觉异常对 SPM 927 作用最敏感，伤害性感受行为测试中显示了显著剂量依赖性减轻疼痛，甚至在 10 mg/kg i.p.注射剂量也能减轻疼痛。此外，
10 统计学上显示较高剂量的 SPM 927 对伤害性感受的其它类型即热性痛觉过敏(爪弹开 Hargreaves 测试，大鼠 CCI 模型)以及由于急性炎症引起的机械性痛觉过敏(改良大鼠 Randall-Selitto 测试)显著减轻疼痛具有统计学意义。

因此，SPM 927 的抗伤害性感受特征与典型镇痛药(如鸦片类)以及 NSAID 型抗炎药(非甾族抗炎药)不同，此外令人惊奇的是从表 1-4
15 的数据获得和描述的抗伤害性感受特征甚至有别于用于缓解疼痛的其它抗惊厥药。

对热性痛觉过敏和机械性痛觉过敏的微弱但并不显著的作用使得进行以下的研究：

20

4. 实施例 4

harkoseride 对类风湿性关节炎动物模型的抗伤害作用

在以下研究中，harkoseride 在下文称为 SPM 927。

25 试验方法：

试验使用雌性 Wistar 大鼠，试验开始时体重 80-90g。一只后爪足底皮内注射弗氏完全佐剂(FCA, 0.1 ml)诱发关节炎。在大鼠注射 FCA 后 11 天，视觉检查形成了系统性继发性关节炎症状，给予药物。然后通过爪压力测试(Randall-Selitto 法)急性应用并检测机械性痛觉

过敏，脊髓上发声作为伤害性感受反应的生物学终点。在 0 min(注射药物前)以及注射药物后 15min、30min、60min 和 24h 检测，所有数据表示为最大镇痛效率(% MPE)。

每组 15 只的 10 组大鼠接受如下处理：

编号	FCA	药物[剂量 mg/kg]/次	备注
1	否	否	健康对照组
2	是	否	关节炎对照组
3	是	SPM 927 [5] 急性	处理组(抗伤害作用)
4	是	SPM 927 [10] 急性	处理组(抗伤害作用)
5	是	SPM 927 [20] 急性	处理组(抗伤害作用)
6	是	SPM 927 [30] 急性	处理组(抗伤害作用)
7	是	SPM 927 [40] 急性	处理组(抗伤害作用)
8	是	SPM 927 [30]早期(FCA)	处理组(抗炎效果)
9	否	吗啡 [10]	阳性对照组(正常状态)
10	是	吗啡 [10]	阳性对照组(疾病状态)

试验结果:

组别	处理方式	% MPE			
		15min	30min	60min	24h
1	对照	-5	-2	+2	-5
2	FCA/VEH	+12	+2	0	+3
3	FCA/SPM 5	-5	-5	-12	-14
4	FCA/SPM 10	+7	-2	0	-5
5	FCA/SPM 20	+1	-20	-9	-20
6	FCA/SPM 30	+58	+33	+16	-8
7	FCA/SPM 40	+100	+100	+14	-7
8	FCA/SPM 30 (早期)	-14	-7	-3	-11
9	MOR 10	+100	+100	+100	+2
10	FCA/MOR 10	+100	+100	+100	-7

SPM 927 呈剂量依赖性抗伤害作用, 但无抗炎效果。抗伤害作用出现在剂量 30mg/kg 并且在测试最初 30min 效果最显著。作为阳性对照的吗啡在关节炎和正常大鼠上都具有明显抗伤害性感受的效果。

结 论:

在存在弗氏完全佐剂诱导性关节炎的大鼠上, SPM 927 呈现令人惊奇的并且意想不到的剂量依赖性抗伤害作用(在剂量为 30 和 40mg/kg 效果特别显著)。这种抗伤害性感受作用并不是因为潜在的抗炎性作用。在这种慢性炎性疼痛状态下, SPM 927 的抗伤害作用(参见附图 1)呈现完全内在活性, 说明 SPM 927 可有效用于类风湿性关节炎疼痛以及继发性炎性骨关节炎。

图 1

弗氏完全佐剂诱导性关节炎：
SPM 927 的镇痛效果

