



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1938010 B

(45) 授权公告日 2011.01.19

(21) 申请号 200580009782.4

(22) 申请日 2005.03.24

(30) 优先权数据

04007360.3 2004.03.26 EP

60/556,499 2004.03.26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.09.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/003176 2005.03.24

(87) PCT申请的公布数据

W02005/092313 EN 2005.10.06

(73) 专利权人 舒沃茨药物股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 C·劳施克尔布洛夫勒 B·考赫

(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 11038

代理人 任宗华

(51) Int. Cl.

A61K 31/165(2006.01)

A61P 25/02(2006.01)

(56) 对比文件

WO 0215922 A2, 2002.02.28, 说明书第15页
第26行至第17页第28行、第26页第24行至31
页第11行、第49页第15行至第50页第24行。

朱榆红. 糖尿病性感觉性多发性神经病与心
血管植物神经功能紊乱. 国外医学神经病学神经
外科学分册 21 3. 1994, 21(3), 161.

审查员 吕茂平

权利要求书 3 页 说明书 18 页

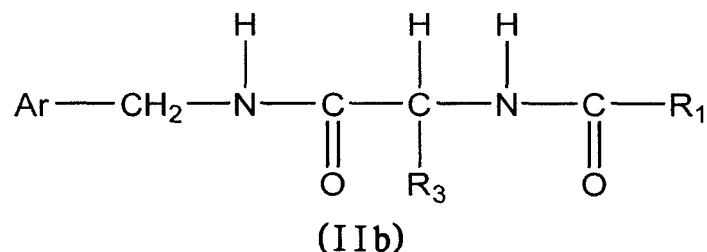
(54) 发明名称

肽化合物在疼痛性糖尿病神经病变中治疗疼
痛的用途

(57) 摘要

本发明涉及化合物在治疗疼痛性糖尿病神经
病变, 优选糖尿病性末梢感觉多发性神经病中的
疼痛的用途。

1. 式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物组合物的用途, 所述药物组合物用于预防或 / 和治疗与糖尿病性末梢感觉多发性神经病有关的疼痛:



其中

Ar 为苯基, 其未被取代或被至少一个卤素取代;

R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含有 1-6 个碳原子的烷氧基, 并且 R₁ 为含有 1-6 个碳原子的烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中 Ar 为未被取代的苯基。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中卤素为氟。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中 Q 为含有 1-3 个碳原子的烷氧基。

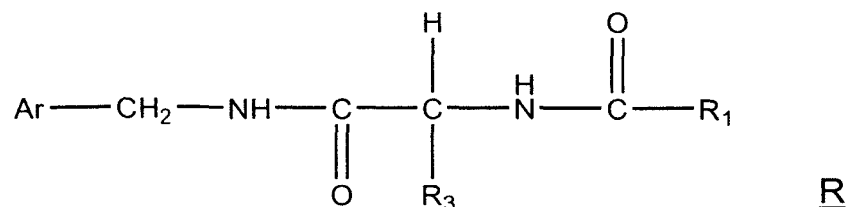
5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中式 (IIb) 化合物选自:

(R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺;

0-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间氟苄基酰胺;

0-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对氟苄基酰胺; 和其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐为 R 构型并具有下式结构



其中

Ar 为苯基, 其未被取代或被至少一个卤素取代;

R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含有 1-6 个碳原子的烷氧基, 并且 R₁ 为含有 1-6 个碳原子的烷基。

7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐基本上为对映体纯的。

8. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中 Ar 为未被取代的苯基。

9. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中卤素为氟。

10. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中 Q 为含有 1-3 个碳原子的烷氧基。

11. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中式 (IIb) 化合物为 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺。

12. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途, 其中制备的药物组合物以至少 100 毫克化合物 / 日的剂量用于治疗。

13. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中制备的药物组合物以至少 200 毫克化合物 / 日的剂量用于治疗。

14. 根据权利要求 12 所述的用途,其中制备的药物组合物以至少 300 毫克化合物 / 日的剂量用于治疗。

15. 根据权利要求 12 所述的用途,其中制备的药物组合物以至少 400 毫克化合物 / 日的剂量用于治疗。

16. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备的药物组合物以最多 6 克化合物 / 日的剂量用于治疗。

17. 根据权利要求 16 所述的用途,其中制备的药物组合物以最多 3 克化合物 / 日的剂量用于治疗。

18. 根据权利要求 16 所述的用途,其中制备的药物组合物以最多 1 克化合物 / 日的剂量用于治疗。

19. 根据权利要求 16 所述的用途,其中制备的药物组合物以最多 400 毫克化合物 / 日的剂量用于治疗。

20. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物以增加的日剂量用于治疗,直到达到预定日剂量,其在进一步治疗期间保持。

21. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物以每日三次剂量用于治疗。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中制备药物组合物以每日两次剂量用于治疗。

23. 根据权利要求 21 所述的用途,其中制备药物组合物以每日一次剂量用于治疗。

24. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物以用于给药,所述给药导致 0.1-15 微克 / 毫升的血浆波谷浓度和 5-18.5 微克 / 毫升的血浆峰值浓度,以多个治疗主体的平均值计算。

25. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物用于至少一周的治疗。

26. 根据权利要求 25 所述的用途,其中制备药物组合物用于至少两周的治疗。

27. 根据权利要求 25 所述的用途,其中制备药物组合物用于至少四周的治疗。

28. 根据权利要求 25 所述的用途,其中制备药物组合物用于至少八周的治疗。

29. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物用于口服给药。

30. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中疼痛性糖尿病神经病变与 I 型或 II 型糖尿病有关。

31. 根据权利要求 30 所述的用途,其中 I 型或 II 型糖尿病为 II 型糖尿病。

32. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中药物组合物进一步包括用于预防或 / 和治疗 I 型或 II 型糖尿病的活性剂。

33. 根据权利要求 32 所述的用途,其中 I 型或 II 型糖尿病为 II 型糖尿病。

34. 根据权利要求 31 所述的用途,其中药物组合物包括单一剂量形式,或者包括含有第一组分和用于预防或 / 和治疗 I 型或 II 型糖尿病的第二组分的分离剂量形式,其中第一组分包括权利要求 1-11 中任意一项所定义的化合物。

35. 根据权利要求 34 所述的用途,其中 I 型或 II 型糖尿病为 II 型糖尿病。

36. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,其中制备药物组合物用于对哺乳动物给药。

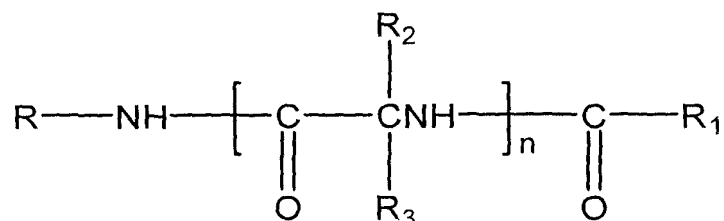
37. 根据权利要求 36 所述的用途,其中制备药物组合物用于对人给药。
38. 一种药物组合物,包括
- (a) 权利要求 1-11 中任意一项所定义的化合物,和
 - (b) 用于预防或 / 和治疗 I 型或 II 型糖尿病的活性剂。
39. 根据权利要求 38 的药物组合物,其中 I 型或 II 型糖尿病为 II 型糖尿病。
40. 根据权利要求 38 所述的药物组合物,其为单一剂量形式,或者包括含有第一组分和用于预防或 / 和治疗 I 型或 II 型糖尿病的第二组分的分离剂量形式,其中第一组分包括权利要求 1-11 中任意一项所定义的化合物。
41. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中 I 型或 II 型糖尿病为 II 型糖尿病。

肽化合物在疼痛性糖尿病神经病变中 治疗疼痛的用途

[0001] 本发明涉及一类肽化合物在疼痛性糖尿病神经病变, 优选在糖尿病性末梢感觉多发性神经病中治疗疼痛的用途。

[0002] 已知某些肽显示出中枢神经系统 (CNS) 活性并可用于治疗癫痫和其它 CNS 疾病。这些公开在美国专利 No. 5, 378, 729 中的肽具有式 (Ia) 结构:

[0003]



[0004] 式 (Ia)

[0005] 其中

[0006] R 为氢、低级烷基、低级烯基、低级炔基、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, 并且 R 未被取代或被至少一个吸电子基团或给电子基团取代;

[0007] R₁ 为氢或低级烷基、低级烯基、低级炔基、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, 其未被取代或被至少一个给电子基团或吸电子基团取代; 并且

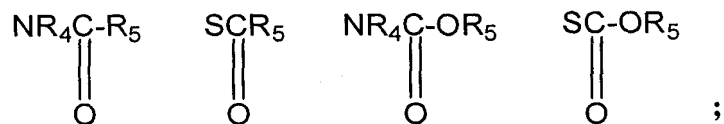
[0008] R₂ 和 R₃ 独立地为氢、低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中 R₂ 和 R₃ 未被取代或被至少一个吸电子基团或给电子基团取代;

[0009] Z 为 O、S、S(O)_a、NR₄、PR₄ 或化学键;

[0010] Y 为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基, 并且 Y 未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代, 条件是当 Y 为卤素时 Z 为化学键, 或

[0011] ZY 一起表示 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅ 或 PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆ 或 PR₄NR₅R₇、

[0012]



[0013] R₄、R₅ 和 R₆ 独立地为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烯基或低级炔基, 其中 R₄、R₅ 和 R₆ 未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代; 并且

[0014] R₇ 为 R₆、COOR₈ 或 COR₈;

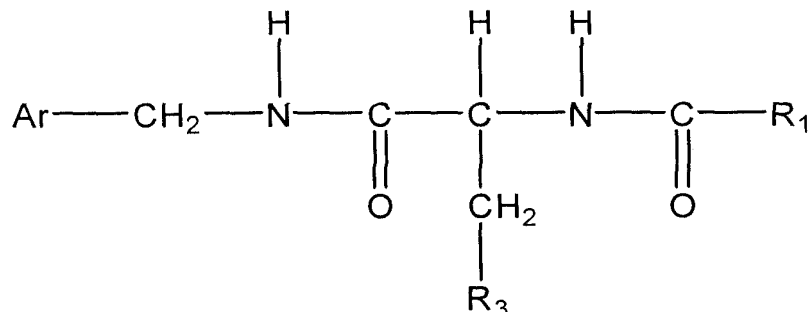
[0015] R₈ 为氢、低级烷基或芳基低级烷基, 并且芳基或烷基未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代; 并且

[0016] n 为 1-4 ;并且

[0017] a 为 1-3。

[0018] 美国专利 No. 5, 773, 475 还公开了用于治疗 CNS 疾病的其它化合物。这些化合物为具有式 (IIa) 的 N- 苄基 -2- 氨基 -3- 甲氧基 - 丙酰胺 :

[0019]



[0020] 式 (IIa)

[0021] 其中

[0022] Ar 为未被取代或被卤素取代的芳基 ;R₃ 为低级烷氧基 ;并且 R₁ 为甲基。

[0023] 因此将专利 US 5, 378, 729 和 US 5, 773, 475 引用于此作为参考。然而,这两篇专利中都没有公开这些化合物在疼痛性糖尿病神经病变,优选在糖尿病性末梢感觉多发性神经病中作为用于治疗疼痛的特定镇痛药的用途。

[0024] 神经性疼痛的临床原因比较广泛并且包括创伤和疾病。不同的神经病综合症(例如糖尿病神经病变、带状疱疹神经痛、三叉神经痛、术后疼痛、创伤后疼痛、HIV 疼痛、癌症疼痛等)具有不同的内在机制/病理生理学。因此,治疗例如创伤所致神经性疼痛的认知不能产生疾病所致神经性疼痛的治疗方法。

[0025] W002/074297 涉及式 (IIa) 化合物用于制备药物组合物的用途,其中 Ar 为可被至少一个卤素取代的苯基,R₃ 为含有 1-3 个碳原子的低级烷氧基,并且 R₁ 为甲基,所述药物组合物用于治疗与原发疾病特性无关、却通常与周围神经疼痛有关的、作为主要和独特疼痛综合症的异常性疼痛。

[0026] W002/074297 基于创伤所致周围神经性疼痛动物模型的结果 (Chung 模型, Bennett 模型)。W002/074297 没有公开疾病 (亦即糖尿病) 所致神经性疼痛的特定动物模型。周围神经性疼痛 Chung 模型涉及大鼠脊神经 (脊神经 L5 或 L5 和 L6) (Kim and Chung, 1992, Pain 50 :355-363) 或灵长类动物脊神经 (L7) 的紧密结扎线。在 Bennett 模型 (Bennett and Xie 1988, Pain 33 :87-107, Bennett 1993, MuscleNerve 16 :1040-1048) 中,通过在常规坐骨神经周围放置四个宽松压缩的结扎线产生单神经病。通过这个结扎线,根据毒热刺激、芥子油和机械刺激产生痛觉过敏。由于带状疱疹神经痛或创伤后神经痛的结果,与产生异常性疼痛的患者相比,患有异常性疼痛的患者的比例相当低。因此,例如在鉴定用于预防、减轻或 / 和治疗糖尿病性神经性疼痛时,W002/074297 中使用的动物模型并不适于疾病 (糖尿病) 所致神经性疼痛。特别地,这些模型并不适于在人体中预防、减轻或 / 和治疗糖尿病性神经性疼痛中鉴定有效剂量和血浆水平。

[0027] WO 02/15922 中公开了通过周围神经性疼痛 Chung 模型评价 (2R)-(2-乙酰基-氨基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-3-甲氧基丙酰胺。与 W002/074297 类似,该文献并没有公开

动物模型中疾病（糖尿病）所致神经性疼痛的特定研究。在 W002/15922 中没有公开可用于预防、减轻 或 / 和治疗糖尿病性神经性疼痛的化合物。

[0028] 本发明的发明人公开了 SPM 927 在治疗糖尿病神经病变中的初步结果，指出 SPM 927 在减少患者日常疼痛评价中优于安慰剂 (Hovinga, IDrugs 2003, 6(5) :479-485)。然而并没有公开有效处理程序和剂量。并且没有指出患者患有的糖尿病的种类和阶段。

[0029] 本发明的发明人还公开了开放标记 25 患者试验，主要使用 SPM927 对抗神经性疼痛，主要是根的疼痛 (McCleane et al., Neuroscience Letters 352(2003), 117-120)。实验结果表明，SPM927 还对人神经性疼痛具有止痛效果。由于该试验中不包括具有糖尿病神经病变的患者，没有收集到关于这种疾病种群的信息。如上所述，不同神经性疼痛种群具有不同的内在病理生理学。

[0030] WO 02/074784 涉及显示止痛性质的式 (Ia) 和 / 或式 (IIa) 化合物的用途，用于治疗不同种类和症状的急性和慢性疼痛，尤其是非神经性炎性疼痛，例如风湿病关节炎疼痛或 / 和次级炎性骨关节炎疼痛。

[0031] 疼痛为一种主观感觉并且疼痛的感受特别是在中枢神经系统 (CNS) 进行。通常有害的（周围）刺激预先传送到中枢神经系统 (CNS)，然而疼痛并非总是与痛觉相联系。存在各种不同种类的临床疼痛，这些疼痛源于不同内在生理病理学机制并且需要不同的治疗方法。

[0032] 疼痛感觉特征在于三种临床疼痛：

[0033] - 急性疼痛

[0034] - 慢性疼痛

[0035] - 神经性疼痛

[0036] 急性临床疼痛例如可由炎症或软组织损伤引起。这种疼痛是适应的并具有示警、启动治愈和对已受损害身体部分修复的与生理学有关的功能。通过使受损 / 发炎部位和周围组织对所有刺激敏感而避免与外界刺激接触，从而实现保护功能。这种临床疼痛的神经机制非常清楚，并且根据痛感的种类和程度可通过例如非甾体抗炎药 (NSAID) 直至鸦片类药物可有效进行这种急性临床疼痛的药理学控制。

[0037] 慢性临床疼痛表现为由当前周围病理学，例如癌症或慢性炎（例如 关节炎）引起的持续的感觉反常，或者其也可以与初始诱因无关。若与诱因无关则属适应不良的，因此不提供任何生存益处，并且经常是没有可用的有效疗法。

[0038] 人类神经病有多种病因，在症状和神经学缺陷方面差异很大。疼痛性神经病定义为以某一身体部位的持续疼痛和过敏为特征的神经系统紊乱，其中该部位的感觉神经支配受到损伤，但感觉神经的损伤并不总是产生神经性疼痛，通常观察到感觉的丧失而不是过敏或疼痛。

[0039] 神经性疼痛可分为周围和中枢神经疼痛。周围神经性疼痛通过周围感觉神经的损伤或感染引起，然而中枢神经性疼痛通过 CNS 或 / 和脊髓的损伤引起。周围和中枢神经性疼痛都可在无明显初步神经损伤时产生。

[0040] 由于不充分的效力或限制的副作用，常见镇痛药，例如鸦片类和非甾体抗炎药 (NSAID) 仅仅不充分地改善慢性异常疼痛综合症，例如周围和中枢神经性疼痛。在寻找能产生满意和持久镇痛效果的替代治疗方法过程中，皮质类固醇、传导阻滞、甘油、抗抑郁剂、局

部麻醉剂、神经节苷酯和电刺激全部试过,但主要发现抗惊厥剂能有效地抗各种类型的周围神经性疼痛病症。具有神经性疼痛的患者的亚组对鸦片作出反应。卡巴番定和普瑞巴林能够在患有糖尿病神经病变的患者中减少疼痛。然而,例如,普瑞巴林通过形成浮肿在 I 型或 II 型糖尿病患者中导致体重增加。体重增加产生心血管疾病的危险因素,在 II 型糖尿病患者中尤为如此。

[0041] 糖尿病患者中神经性疼痛的机制很少了解。当前治疗使用各种药理学、外科、物理和心理学方法。然而证据表明,这些治疗仍然有限。

[0042] 糖尿病感觉神经所致的疼痛为糖尿病神经病变的最常见形式。其通常隐性发作。主导的疼痛通常伴有温度和触觉丧失。疼痛通常为心痛 (aching)、刺痛或具有重叠剧痛的烧灼感,并且在晚上最为讨厌。疼痛主要在下肢感觉,然而也发生在上肢和躯干。

[0043] 如果感觉神经元的全面过度活化和未加铅低阈活化被认为是具有作为最致残临床症状的显著机械性刺激疼痛的神经病和神经性痛觉的主要综合症状,代替正常感觉伤害感觉高阈值有害刺激物(例如局部麻醉剂)的全面抑制的生理病理学事件的选择抑制提供了明显的优点。

[0044] 没有报道式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物在疼痛性糖尿病神经病变中治疗疼痛的用途。因此本发明涉及所述式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物在制备用于预防、减轻或 / 和治疗糖尿病性疼痛的药物组合物中的用途,例如与各种疼痛性糖尿病神经病变有关的疼痛,尤其并不限于预防、减轻或 / 和治疗与糖尿病性末梢感觉多发性神经病有关的疼痛。优选与 I 型或 II 型糖尿病有关,更优选与 II 型糖尿病有关的疼痛性糖尿病神经病变。

[0045] 意外的是,在随机双盲安慰剂对照试验中使用式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物,特别是 (R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺 (SPM 927),在减少主体 (object) 为疼痛性糖尿病神经病变的疼痛中显示出统计显著和临床有效的效果。糖尿病神经病变试验以前在动物或人中并没有进行。这是第一次在人类中评价 SPM 927 在糖尿病性神经性疼痛中的效力。试验中的患者已经在临床上诊断为疼痛是由于糖尿病性末梢感觉多发性神经病和糖尿病 (I 型或 II 型) 的诊断。在开始实验之前,患者已经进行至少 3 个月的良好或相当的糖尿病性控制,所述调节选择最佳条件。意外的是,SPM 927 没有在 I 型或 II 型糖尿病患者中导致体重增加,这对于给药于 I 型或 II 型糖尿病患者的药物特别重要。体重增加和 / 或肥胖 (其可能为药物所致) 在心血管疾病 (Schernthaner 1996, Diabetes Res. Clin. Pract 1996, 31 :S3-S13),特别是 II 型糖尿病患者中产生危险因素。

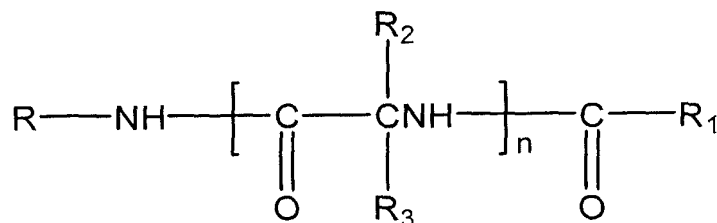
[0046] 特别是当与治疗糖尿病患者的安慰剂相比较时,化合物 (Ib) 或 / 和 (IIb),特别是 SPM 927 具有降低的日常疼痛、全面疼痛、睡眠时的疼痛强度和疼痛干扰。使用 SPM 927 能够改善干扰全身活动的主体疼痛感受、患者疼痛综合感觉改变、临床疼痛综合感觉改变、不同神经性疼痛品质的主体感受、生活质量和无疼痛期的比例。安全数据分析表明没有严重安全问题。特别是没有观察到干扰糖尿病的治疗。

[0047] 本发明适用于动物,特别是包括哺乳动物的人类。

[0048] 根据本发明的化合物用于预防、减轻或 / 和治疗与疼痛性糖尿病神经病变,尤其是与糖尿病性末梢感觉多发性神经病有关的疼痛,或 / 和用于预防、减轻或 / 和治疗与疼痛性糖尿病神经病变疼痛有关的疾病,其例如为一般日常疼痛、全身疼痛、当前疼痛强度、干扰睡眠的疼痛、干扰全身活动的主体疼痛感受、患者疼痛综合感觉改变、临床疼痛综合感

觉改变、不同神经性疼痛品质的主体感受、生活质量和无疼痛期的比例,该化合物具有通式 (Ib) :

[0049]



[0050] 式 (Ib)

[0051] 其中

[0052] R 为氢、低级烷基、低级烯基、低级炔基、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、低级环烷基或低级环烷基低级烷基,并且 R 未被取代或被至少一个吸电子基团和 / 或至少一个给电子基团取代 ;

[0053] R₁ 为氢或低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基,其未被取代或被至少一个给电子基团和 / 或至少一个吸电子基团取代 ;

[0054] 并且

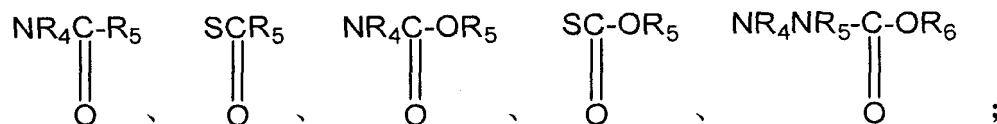
[0055] R₂ 和 R₃ 独立地为氢、低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中 R₂ 和 R₃ 未被取代或被至少一个吸电子基团和 / 或至少一个给电子基团取代 ;

[0056] Z 为 O、S、S(O)_a、NR₄、NR'₆、PR₄ 或化学键 ;

[0057] Y 为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基,低级烷基杂环基,并且 Y 未被取代或被至少一个给电子基团和 / 或至少一个吸电子基团取代,条件是当 Y 为卤素时 Z 为化学键,或

[0058] ZY 一起表示 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆、PR₄NR₅R₇ 或 N⁺R₅R₆R₇、

[0059]



[0060] R'₆ 为氢、低级烷基、低级烯基或低级炔基,其未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个给电子基团取代 ;

[0061] R₄、R₅ 和 R₆ 独立地为氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烯基或低级炔基,其中 R₄、R₅ 和 R₆ 未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个给电子基团取代 ;

[0062] R₇ 为 R₆、COOR₈ 或 COR₈, 其中 R₇ 未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个给电子基团取代 ;

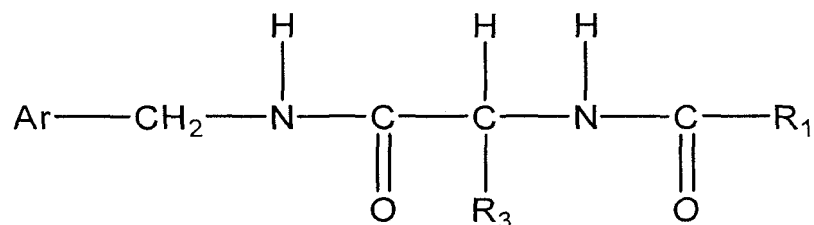
[0063] R₈ 为氢、低级烷基或芳基低级烷基,并且芳基或烷基未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个给电子基团取代 ;并且

[0064] n 为 1-4 ;并且

[0065] a 为 1-3。

[0066] 优选具有通式 (IIb) 的化合物

[0067]



[0068] 式 (IIb)

[0069] 其中

[0070] Ar 为芳基, 尤其是苯基, 其未被取代或被至少一个卤素取代; R_3 为 $-\text{CH}_2-\text{Q}$, 其中 Q 为低级烷氧基; 并且 R_1 为低级烷基, 尤其为甲基。

[0071] 本发明还涉及包括根据式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物的组合物, 用于预防、减轻或 / 和治疗与疼痛性糖尿病神经病变, 尤其是与糖尿病性末梢感觉多发性神经病有关的疼痛, 或 / 和用于预防、减轻或 / 和治疗与疼痛性糖尿病神经病变疼痛有关的疾病, 所述疾病例如为一般日常疼痛、全身疼痛、当前疼痛强度、干扰睡眠的疼痛、干扰全身活动的主体疼痛感受、患者疼痛综合感觉改变、临床疼痛综合感觉改变、不同神经性疼痛品质的主体感受、生活质量和无疼痛期的比例, 并且涉及所述药物组合物的制备。疼痛性糖尿病神经病变优选与 I 型或 II 型糖尿病有关, 更优选与 II 型糖尿病有关。

[0072] 式 (Ia) 化合物公开在美国专利 No. 5, 378, 729 中, 其内容通过引用的方式并入此处。

[0073] 术语“低级烷基”在单独或与其它基团结合使用时为含有 1-6 个碳原子, 尤其是 1-3 个碳原子的直链或支链低级烷基。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。

[0074] “低级烷氧基”为含有 1-6 个碳原子, 尤其是 1-3 个碳原子的直链或支链低级烷氧基。这些基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0075] “芳基低级烷基”包括例如苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基异丙基、苯基丁基、二苯基甲基、1,1-二苯基乙基、1,2-二苯基乙基等。

[0076] 术语“芳基”在单独或结合使用时是指含有 6-18 个环碳原子并且总共最多 25 个碳原子的芳族基团, 并且包括多环芳族基团。这些芳基可为单环、二环、三环或多环并且为稠合环。此处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体系。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 (azulenyl) 等。芳基还包括例如二茂铁基等。芳基可以未被取代或被如下所述的吸电子或 / 和给电子基团单或多取代。

[0077] “低级烯基”为含有 2-6 个碳原子以及至少一个双键的烯基。这些基团可以为直链或支链, 并且可以为 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。

[0078] 术语“低级炔基”为含有 2-6 个碳原子的直链或支链炔基。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。

[0079] 术语“低级环烷基”在单独或组合使用时为包含 3-18 个环碳原子并且总共最多 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 (hydroindanyl)、茛满基、葑基、蒎烯基、金刚烷基等。环烷基包括顺式或反式。环烷基可以未被取代或被如下所述的吸电子或 / 和给电子基团单或多取代。此外,取代基可以在桥接双环系的内位或外位。

[0080] 术语“吸电子和给电子”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。这些术语为本领域技术人员良好理解并且公开在 J. March, John Wiley and Sons 的 *Advanced Organic Chemistry*, New York, NY, pp. 16-18 (1985), 将其并入此处作为参考。吸电子基团包括卤素 (包括溴、氟、氯、碘等);硝基、羧基、低级烯基、低级炔基、甲酰基、羧基氨基 (carboxyamido)、芳基、季铵离子、例如三氟甲基的卤代烷基、芳基低级烷酰基、烷氧羰基等。给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、低级烷基巯基、低级烷基硫基、二硫化物 (低级烷基二硫基) 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给电子或吸引电子。此外,本发明意图包括选自上述基团的任何组合。

[0081] 术语“卤素”包括氟、氯、溴、碘等。

[0082] 术语“酰基”包括含有 1-6 个碳原子的直链或支链低级烷酰基。这些基团例如包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0083] 本文使用的杂环取代基包含至少一个硫、氮或氧环原子,但是环中也可包括几个上述原子。本发明杂环基包括杂芳族和饱和及部分饱和杂环化合物。这些杂环可为单环、双环、三环或多环并且为稠合环。它们优选含有最多 18 个环原子并且环碳原子总数最多可达 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。代表性的杂环包括呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、甲基吡咯基、咪唑基、吲哚基、噻唑基、𠔁唑基、异噻唑基、异𠔁唑基、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、苯并𠔁唑基、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、吡啶基、环氧基、氮杂环丙烷基、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 N-氧化物) 等。杂环基可以未被取代或被吸电子或 / 和给电子基团单或多取代。

[0084] 优选的杂环基为噻吩基、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。优选的杂环为 5 或 6-元杂环化合物。尤其优选的杂环基为呋喃基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基或哒嗪基。最优选的杂环基为呋喃基和吡啶基。

[0085] 优选化合物是其中 n 为 1 的那些,但是二 (n = 2)、三 (n = 3) 和四 (n = 4) 肽也包括在本发明的范围内。

[0086] 优选的 R 为芳基低级烷基, 尤其是苄基, 又尤其是其中的苯环未被取代或被给电子基团或吸电子基团 (例如卤素如 F) 取代的上述基团。

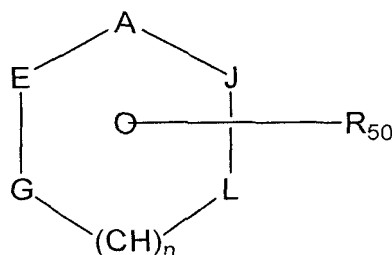
[0087] 优选的 R_1 为 H 或低级烷基。最优选的 R_1 为甲基。

[0088] 优选的给电子取代基或 / 和吸电子取代基为卤素、硝基、烷酰基、甲酰基、芳基烷酰基、芳酰基、羧基、烷氧碳基、甲酰胺基 (carboxamido)、氰基、磺酰基、亚砷、杂环基、胍、季铵、低级烯基、低级炔基、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。尤其优选的给电子取代基或 / 和吸电子取代基为卤素或低级烷氧基, 最优选的为氟或甲氧基。这些优选的取代基可位于式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 的任何基团上, 例如在如上所述的 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R_7 、 R_{50} 和 / 或 R_8 中任何一个上取代。

[0089] 代表 R_2 和 R_3 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、烷氧碳基胍基、芳烷氧羰基胍基、芳氧羰基胍基); 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]、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 独立地为低级烷基] 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)); 杂环基氨基 (例如吡啶基氨基)。

[0090] 代表 R_2 和 R_3 的优选杂环基团为下式的 5- 或 6- 元单环杂环基或其相应的部分或完全饱和形式:

[0091]



[0092] 其中 n 为 0 或 1, 并且

[0093] R_{50} 为 H、吸电子基团或给电子基团;

[0094] A、E、L、J 和 G 独立地为 CH, 或选自 N、O、S 的杂原子;

[0095] 然而当 n 为 0 时, G 为 CH, 或选自 NH、O 和 S 的杂原子, 条件是 A、E、L、J 和 G 中的最多两个为杂原子。

[0096] 当 n 为 0 时, 上述杂环部分为五元环, 当 n 为 1 时, 杂环部分为六元单环杂环部分。优选的杂环部分为单环的上述杂环。

[0097] 如果上述环中含有氮环原子, 则 N- 氧化物形式也包括在本发明范围内。

[0098] 当 R_2 或 R_3 为上式的杂环, 它可以通过环碳原子连接到主链。当 n 为 0 时, R_2 或 R_3 还可以通过环氮原子连接到主链。

[0099] R_2 和 R_3 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。

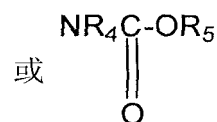
[0100] 应当理解的是, R_2 和 R_3 的优选基团可以未被取代或被给电子或 / 和吸电子基团单取代或多取代。优选 R_2 和 R_3 独立地为氢、未被取代或者被吸电子基团或 / 和给电子基团（例如低级烷氧基如甲氧基、乙氧基等、N- 羟基氨基、N- 低级烷基羟基氨基、N- 低级烷基 -O- 低级烷基和烷基羟基氨基）取代的低级烷基。

[0101] 优选 R_2 和 R_3 之一为氢。

[0102] 优选 n 为 1。

[0103] 更优选 $n = 1$ 并且 R_2 和 R_3 之一为氢。在此实施方案中尤其优选 R_2 为氢并且 R_3 为低

级烷基或 ZY ; Z 为 O、 NR_4 或 PR_4 ; Y 为氢或低级烷基 ; ZY 为 $NR_4NR_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、



[0104] 在另一尤其优选的实施方案中, $n = 1$, R_2 为氢, 并且 R_3 为未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代的低级烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。

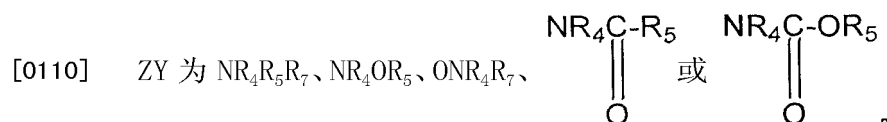
[0105] 在又一尤其优选的实施方案中, $n = 1$, R_2 为氢, 并且 R_3 为未被取代或被羟基或低级烷氧基取代的低级烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中 R_4 、 R_5 和 R_7 独立地为氢或低级烷基, R 为芳基低级烷基, 其中芳基未被取代或被吸电子基团取代, 并且 R_1 为低级烷基。在此实施方案中最优选 芳基为苯基, 其未被取代或被卤素取代。

[0106] 优选 R_2 为氢, 并且 R_3 为氢、未被取代或被至少一个给电子基团或吸电子基团取代的烷基或 ZY。在此优选的实施方案中, 更优选 R_3 为氢、例如甲基的烷基, 其未被取代或被给电子基团取代, 或 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中 R_4 、 R_5 和 R_7 独立地为氢或低级烷基。优选给电子基团为低级烷氧基, 并尤其优选甲氧基或乙氧基。

[0107] 优选 R_2 和 R_3 独立地为氢、低级烷基或 ZY ;

[0108] Z 为 O、 NR_4 或 PR_4 ;

[0109] Y 为氢或低级烷基, 或



[0111] 还优选 R 为芳基低级烷基。对于 R 最优选的芳基为苯基。最优选 R 基团为苄基。在优选的实施方案中, 芳基未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代。如果 R 中的芳环被取代, 其最优选被吸电子基团取代, 尤其优选在苯环上取代。对于 R 最优选的吸电子基团为卤素, 尤其是氟。

[0112] 优选的 R_1 为低级烷基, 尤其是甲基。

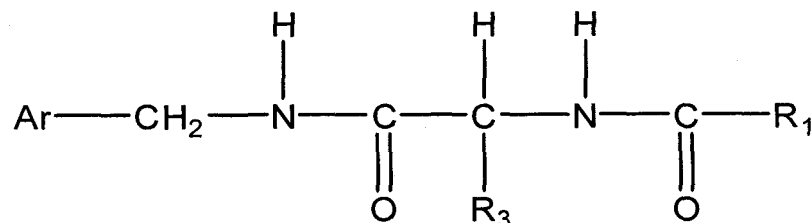
[0113] 更优选 R 为芳基低级烷基并且 R_1 为低级烷基。

[0114] 其它优选的化合物为式 (Ib) 中 n 为 1 ; R_2 为氢 ; R_3 为氢、低级烷基, 尤其甲基 (其未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代) 或 ZY ; R 为芳基、芳基低级烷基 (例如苄基), 其中芳基未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代, 并且 R_1 为低级烷基的化合物。在此实施方案中, 更优选 R_3 为氢、低级烷基, 尤其甲基 (其可以被给电子基团如低级烷氧基 (例

如甲氧基、乙氧基等)取代)、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中这些基团如上所定义。

[0115] 使用的最优选化合物为式 (IIb) 的那些化合物:

[0116]



[0117] 式 (IIb)

[0118] 其中

[0119] Ar 为芳基, 尤其苯基, 其未被取代或被至少一个给电子基团或吸电子基团取代, 尤其是被卤素取代,

[0120] R_1 为低级烷基, 尤其是含有 1-3 个碳原子的低级烷基; 并且

[0121] R_3 定义同上, 但是尤其为氢、未被取代或被至少一个给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, 甚至更优选 R_3 为氢、未被取代或被给电子基团取代的低级烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。最优选 R_3 为 $\text{CH}_2\text{-Q}$ (其中 Q 为低级烷氧基, 尤其是含有 1-3 个碳原子的低级烷氧基)、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中 R_4 为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基, R_5 为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基, 并且 R_7 为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基。

[0122] 最优选的 R_1 为 CH_3 。最优选的 R_3 为 $\text{CH}_2\text{-Q}$, 其中 Q 为甲氧基。

[0123] 最优选的芳基为苯基。最优选的卤素为氟。

[0124] 最优选的化合物包括:

[0125] (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺;

[0126] O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间氟苄基-酰胺;

[0127] O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对氟苄基-酰胺;

[0128] N-乙酰基-D-苯基甘氨酸苄基酰胺;

[0129] D-1,2-(N,O-二甲基羟基氨基)-2-乙酰胺乙酸苄基酰胺;

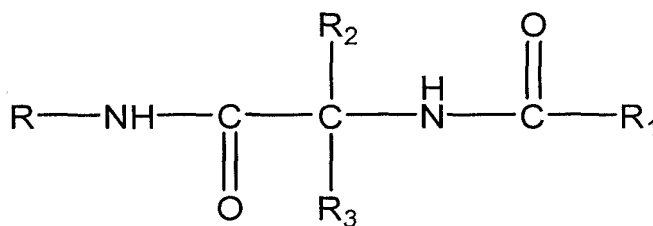
[0130] D-1,2-(O-甲基羟基氨基)-2-乙酰氨基乙酸苄基酰胺。

[0131] 应当理解的是, 此处所述的 R_1 、 R_2 、 R_3 、R 和 n 不同组合和变化的各种马库什 (Markush) 组合都包括在本发明范围内。此外, 本发明还包括包含 R_1 、 R_2 、 R_3 、n 和 R 的各个马库什组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。

[0132] 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形式存在。各不对称碳的构型可以为 D 型或 L 型。本领域中众所周知的是, 手性碳原子的构型在 Cahn-Prelog-Ingold 命名体系中还可被称为 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。

[0133] 在主链中, 基团 R_2 和 R_3 连接的碳原子存在不对称性。当 n 为 1 时, 本发明化合物为下式结构:

[0134]



[0135] 式 (III)

[0136] 其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R'₆、R₇、R₈、R₅₀、Z 和 Y 定义同上。

[0137] 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 R₂ 和 R₃ 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 R₂ 和 R₃ 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。

[0138] 本发明化合物是指所有旋光异构体,即本发明化合物为 L 型立体异构体或 D 型立体异构体(R₂ 和 R₃ 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。

[0139] 更优选为 R 构型的式 (III) 化合物,优选基本上为对映体纯的,其中取代基 R 为未被取代或被至少一个卤素基团取代的苄基,其中 R₃ 为 CH₂-Q,其中 Q 为含有 1-3 个碳原子的低级烷氧基,并且其中 R₁ 为甲基。优选 R 为未被取代的苄基,或被至少一个卤素基团取代的苄基,所述卤素基团为氟。

[0140] 取决于取代基,本发明化合物也可以形成加成盐。所有上述形式都包括在本发明范围内,包括立体异构体形式的混合物。

[0141] 所使用化合物的制备参见美国专利 No. 5, 378, 729 和 No. 5, 773, 475, 这两个专利的内容都通过引用结合到本文。

[0142] 本发明使用的化合物可以式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 所描述的使用,或者可以盐形式使用,所述盐是由于存在游离氨基导致的碱性形成的。因此,式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物与各种不同的无机酸和有机酸形成盐,所述无机酸和有机酸包括药学上可接受的酸。当然与治疗学上可接受的酸的形成的盐可用于制备制剂,其中增强的水溶性是最有利的。

[0143] 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:氢氯酸、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、琥珀酸、芳基磺酸(例如对甲苯磺酸、苯磺酸)、磷酸、丙二酸等。

[0144] 本发明另外涉及一种用于在包括人的哺乳动物中预防、减轻或 / 和治疗如上所述疾病或病症的方法,包括给药至少一种式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物。

[0145] 本发明使用的化合物优选以治疗有效量使用。

[0146] 医生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,口服给药组合物时,需要比肠胃外用药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。

[0147] 在优选的实施方案中,本发明的化合物以约 1 毫克至约 100 毫克 / 千克体重 / 日,更优选以约 1 毫克至约 10 毫克 / 千克体重 / 日的用量范围给药。医生可以调整此剂量方案以获得最佳治疗效果。需要治疗的患者可以至少 50 毫克 / 日,优选至少 200 毫克 / 日,更优选至少 300 毫克 / 日,并且最优选至少 400 毫克 / 日的剂量用本发明化合物治疗。需要治疗的患者可以 3 克 / 日,更优选 1 克 / 日,并且最优选 600 毫克 / 日的最大剂量治疗。

[0148] 在另一优选实施方案中,增加日剂量直到达到预定日剂量,其在进一步治疗期间维持。

[0149] 在又一优选实施方案中,每日可以分次剂量给药,或者根据治疗情况的需求根据需要按比例地减少剂量。例如可以每日给药三次,优选每日给药两次。更优选每日给药一次。

[0150] 在又一优选实施方案中,本发明化合物可以导致 0.1-15 微克 / 毫升 (波谷) 和 5-18.5 微克 / 毫升 (峰值) 的血浆浓度 (以多个治疗主体的平均值计算) 的量进行给药。

[0151] 式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物可以适当形式给药,例如通过口服、静脉内 (溶于水时)、肌肉内、鞘内或皮下途径给药。优选口服给药。

[0152] 本发明药物组合物可以按照如上所述治疗方案制备,特别是按照如上所述剂量治疗制备,以在如上所述本发明实施方案的给药周期或 / 和给药途径中达到如上所述血浆浓度。

[0153] 在另一优选实施方案中,如上所述本发明用于治疗包括需要治疗的人的哺乳动物的方法包括与用于预防、减轻或 / 和治疗 I 型或 II 型,优选 II 型糖尿病的活性剂一起给药本发明化合物。本发明化合物和用于预防、减轻或 / 和治疗糖尿病的活性剂可以同时给药 (亦即以单一剂量形式给药),或者分别给药 (亦即以分离剂量形式给药)。因此本发明药物组合物可包括如上所述的本发明化合物并且进一步包括用于预防、减轻或 / 和治疗 I 型或 II 型,优选 II 型糖尿病的活性剂。本发明药物组合物可包括单一剂量形式,或者可包括含有第一组分 (含有如上所述本发明化合物) 和第二组分 (用于预防、减轻或 / 和治疗 I 型或 II 型,优选 II 型糖尿病) 的分离剂量形式。

[0154] 用于预防、减轻或 / 和治疗 I 型或 II 型,优选 II 型糖尿病的活性剂优选为不会在需要治疗的患者中导致体重增加的药剂。

[0155] 本发明化合物可用于制备如上所述的药物组合物。

[0156] 式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物可以口服给药,例如用惰性稀释剂或可被吸收的可食用载体,或者可以封装在硬质或软质外壳明胶胶囊内,或者可以压制成片剂,或可以直接加入到食物甜点中。对于口服治疗性给药,式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 活性化合物可以与赋型剂混合,并以可吸收的片剂、口含片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等形式使用。所述组合物和制剂应该包含至少 1% 的式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 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 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 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 毫克 -6 克式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 活性化合物。

[0157] 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,例如硬脂酸镁;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。

[0158] 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。糖浆剂或酞剂可以包含所述活性化合物、甜味蔗糖、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。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。

[0159] 活性化合物还可肠胃外或腹膜内给药。分散剂还可在甘油、液体聚乙二醇、它们的混合物中和在油中制备。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。

[0160] 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及植物油。通过例如以下方式可以保持适当的流动性:使用例如卵磷脂的包衣、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。

[0161] 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。

[0162] 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。

[0163] 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肠胃外组合物。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;和(b) 如活性物质配制领域固有的限制,所述活性物质用于治疗具有疾病病症的活体患者的疾病,其中如本文详细公开的患者身体健康受损。

[0164] 主要活性组分以便于和有效给药的方式以有效量在如上所述的单位剂型中与合适的药学上可接受的载体配制。例如,单位剂量形式可以包含约 10 毫克至约 6 克的主要活性化合物。按比例表示,活性化合物通常以约 1 至约 750 毫克/毫升载体存在。在组合物包含补充活性成分时,通过参考所述成分的通常剂量和用药方式确定剂量。

[0165] 此处使用的术语“患者”或“主体”是指温血动物,并优选哺乳动物,例如猫、狗、马、母牛、猪、小鼠、大鼠和包括人的灵长类。优选的患者为人。

[0166] 术语“治疗”是指缓解与疾病或病症相关的疼痛或者减轻患者的疾病或病症。

[0167] 本发明化合物可以止痛有效量给药于遭受上述各种疼痛的患者。这些量相应于上述治疗有效量。

[0168] 以下实施例显示 SPM 927 在临床试验中减轻患有疼痛性糖尿病神经病变,特别是糖尿病性末梢感觉神经病的主体的疼痛的性质。

[0169] 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。SPM 927 的国际无产权名称为 lacosamide。

[0170] 实施例

[0171] 进行随机、双盲安慰剂对照实验,以评价 SPM 927 在疼痛性糖尿病神经病变中的安全性和有效性。

[0172] 目标:研究的主要目标是确定 SPM 927 在患有糖尿病性末梢感觉多发性神经病的主体中是否有效减轻疼痛。

[0173] 次要目标如下:

[0174] • 评价 SPM 927 怎样影响不同等级的神经性疼痛

[0175] • 评价 SPM 927 是否能够影响患有糖尿病性末梢感觉多发性神经病的主体的睡眠和活动

[0176] • 评价 SPM 927 是否影响生活品质和心情状态曲线

[0177] • 进一步评价 SPM 927 的耐受性和安全性

[0178] • 评价给药前后未改变的 SPM 927 的血浆浓度

[0179] 方法:在患有疼痛性糖尿病神经病变的主体中进行多通道、双盲安慰剂对照实验,以评价口服 SPM 927 的有效性、安全性和给药前后的血浆浓度。

[0180] 在四周的试运行阶段的最后一周收集基线数据以确保主体合格。然后合格主体随机接受最大剂量为 400 毫克/日的 SPM 927(开始 100 毫克/日 3 周,然后以 100 毫克间隔增加 3 周)或安慰剂。所得最高剂量在保持阶段维持 4 周,然后主体进入减少阶段并逐渐减少研究药物 1 周。减少阶段之后进行为期 2 周的安全后续检查阶段。

[0181] 主体数量(计划和分析):计划招收总共 140 个主体以达到 100 个可评价的主体。

[0182] 在此试验中筛选总共 438 个主体。由于严格的准入条件筛出 277 个主体,并且 42 个主体试运行失败。因此总共 119 个主体随机分布。所有 119 个随机分布的主体还接受至少一剂试验化合物并提及为安全组(SS)。所有随机主体还具有至少一个基线后有效性评价并被认为是完整分析组(FAS)的一部分。FAS 中 93 个主体完成保持阶段并且没有较大违反协议,并因此被认为是每一协议组(PPS)。总共 94 个主体完成试验的所有阶段。

[0183] 包含物(inclusion)的诊断和主要标准:主体为 18 岁或以上男性或女性。主体具有起因于糖尿病末梢感觉多发性神经痛的 1-5 年临床诊断疼痛并且诊断患有糖尿病(I 型或 II 型)。主体至少具有中等疼痛(11 点 Likert 量表上 10 个基线周中 ≥ 4 周期间的平均疼痛强度),其在随机选择之前已经稳定 4 周。此外主体具有良好或相当的糖尿病控制(糖基化血色素 [HbA_{1c}] < 10%),其在调查 1 之前最佳化(尽力以达到最好控制)至少 3 个月。

[0184] 实验产品、剂量和给药方式,批号:主体摄取 50 毫克和 100 毫克 SPM 927 片剂 (Schwarz Pharma AG, Germany)。

[0185] 治疗持续时间:完成筛选评价后,主体开始为期 4 周的试运行阶段。合格的主体在调查 3 中以与活性 SPM 927 或相应安慰剂 1:1 的比例从 100 毫克/日(每日 50 毫克两次 [BID]) 开始随机选择 3 周。进行增加方案后,以 100 毫克的周增量将剂量逐步增加到 400 毫克/日的最大剂量(条件是耐受性令人满意)。

[0186] 仅仅在前面剂量水平的耐受性令人满意时剂量才增加。如果主体感觉到不良作用,在研究人员评价中 SPM 927 的剂量水平将不再增加,主体将保持在当前剂量水平或降低到前面剂量水平。在测试中仅仅允许一次降低。一旦实验药物的剂量已经降低,则不能再次升高。

[0187] 一旦主体已经完成了增加阶段(即 5 周后),主体进入 4 周的保持阶段。

[0188] 如果主体使用少于 400 毫克/日的较低剂量达到全部或充分疼痛减轻,在研究人员小心考虑后,这些主体将被允许停留在保持阶段中所得的剂量水平。如果在增加阶段或保持阶段的第一周不良作用无法忍受(仅仅对于达到 400 毫克/日水平的那些主体),主体可以降低浓度,一度达到下一个最低剂量。主体在保持阶段中在 400 毫克/日(或达到的最高剂量)处理 4 周。

[0189] 在保持阶段的最后,主体进入降低阶段并以盲试方式(在 1 周内)逐步减少活性药物或安慰剂。在降低阶段期间,400 毫克/日的主体减少 200 毫克试验药物。在降低阶段期间,300 毫克/日的主体减少 100 毫克试验药物。在降低阶段期间,100 毫克/日和 200 毫克/日的主体接受安慰剂。

[0190] 参考治疗、剂量和给药方式:安慰剂以相配片剂提供。

[0191] 评价标准:

[0192] 有效性:基本参数为主体在从基线周到保持阶段之间的平均日常疼痛评价,所述评价使用 11-点 Likert 量表(0-10)进行。

[0193] 次要变量包括如下:

[0194] • 主体在从基线周到降低阶段第三周之间的平均日常疼痛评价变化

[0195] • 主体在从基线周到试验各周之间的平均日常疼痛评价变化

[0196] • 主体在从基线周到试验各周之间的平均表现疼痛强度变化

[0197] • 在调查 1、3、6、10、11 和 12 评价的主体不同神经性疼痛等级感受变化(神经性疼痛量表(NPS))

[0198] • 主体在从基线周到试验各周之间的影响睡眠和活动的疼痛感受变化。睡眠每日早上评价(Likert-简明疼痛调查表[BPI]),活动每日晚上评价(Likert-BPI)

[0199] • 各个临床调查中评价的主体疼痛感受变化,根据简明健康状况调查表-McGill 疼痛调查表(SF-MPQ)在 3 部分测量

[0200] • 绝对疼痛评价量表,从 0(没有疼痛)到 3(非常疼痛)

[0201] • 视觉模拟量表(VAS),在 100-毫米刻度评价疼痛

[0202] • 表现疼痛强度(PPI),在 6 点量表评价疼痛

[0203] • 在调查 6、10 和 12 完成的疼痛变化的患者综合感受(PGIC)

[0204] • 在调查 6、10 和 12 完成的疼痛变化的临床综合感受(CGIC)

[0205] 在调查 1、3、6、10 和 12 中完成的简明健康状况调查表-36(SF-36) 生活质量 (QOL) 调查表中的变化

[0206] • 在调查 1、3、6、10 和 12 中完成的心情状态曲线 (POMS) 调查表中的变化

[0207] • 在基线、增加阶段、保持阶段和降低阶段期间无疼痛期的比例

[0208] • 抢救药物的使用 (用量)

[0209] 药物动力学:评价了给药前 (波谷) 未改变 SPM 927 的血浆浓度和峰值 (即投药后 2-4 小时) 浓度。

[0210] 安全性:安全性评价包括不良作用、临床实验室评价、心电图 (ECG)、生命特征测量,以及物理和神经检查。

[0211] 统计方法:如果实际处理效果在具有 2.11 的常规标准偏差的 Likert 量表上为 1.25 单位,可以确定的是:在两面 5%显著水平检测显著差异时,各组实验中 46 个可评价主体将得到 80%的概率。在 4 周试运行阶段期间,各个实验组中总共 70 个主体将被计入到推出的主体,或者由于错过基线或跟踪观察而不能评价。为达到 120 个随机主体和 100 个评价主体以进行基本分析,据估计将需要 140 个主体。如果错过率比预期值低,在每个实验组总共 70 个主体计入之前将停止登记人数。

[0212] 对于基本有效性变量,具有用于治疗和研究者类型条件的协方差分析 (ANCOVA) 将用于比较积极疗法和安慰剂之间的差别,使用基线 Likert 疼痛评价作为协变量,并且平均基线到平均保持阶段 Likert 评价之间的变化作为相应。根据最小平方平均值 (LSMean) 评价治疗差异。计算用于治疗差异的两面 95%可信区间 (CI)。作为辅助分析,研究者治疗和 / 或其它潜在因素 (年龄、人种、性别和基线严重度) 用于 ANCOVA 模型。

[0213] 从基线到降低阶段的前三周、到完全降低阶段、治疗阶段和到各个调查,使用基线值作为协变量,将主要效应 ANCOVA 模型用于平均日常 Likert 疼痛评价方面的改变。

[0214] 结果

[0215] 有效性结果:

[0216] 在此试验中研究效果不断表明:在患有疼痛性糖尿病神经病变的主体中,SPM 927 和安慰剂在基本效果终点上统计上显著的差异。给药 SPM 927 后平均疼痛评价的降低被认为是临床上有意义的。辅助效果终点分析另外提供了统计学显著和临床相应结果 (例如,患者睡眠质量和日常活动水平临床上的有益改善)。

[0217] 该试验中基本有效性变量为基线周到保持阶段使用 11-点 Likert 量表 (0-10) 得到的患者平均日常疼痛评价变化,其中基线为调查 2 和 3 之间的 7 日时间。在全分析组 (最后的观察转下页) 中基于 LSmMean,使用 SPM 27 治疗从基线到保持阶段疼痛减少 3.11 点,而使用安慰剂治疗减少疼痛 2.21 点。两组之间 LSmMean 疼痛评价差异 (0.9) 统计上有显著意义 ($p = 0.0390$) 并具有临床意义。基线到保持阶段改变的 FAS (根据观察) 和 PPS 种群分析也显示,与安慰剂相比使用 SPM 927 治疗能够更大程度地降低疼痛;这些差异具有统计学意义和临床意义。

[0218] 对于 FAS (LOCF) 和甚至更大程度的 FAS (根据观察),与安慰剂相比 SPM 927 在降低疼痛方面更加有效。增加阶段的前三周的最后,与安慰剂治疗的主体相比,SPM 27 治疗的主体具有更低的平均日常疼痛评价。由于 SPM 927 的剂量在其余增加阶段逐步升高并且在保持阶段最终稳定,与安慰剂治疗的主体相比,SPM 927 治疗的主体的平均日常疼痛评价

更低。逐渐减少的 SPM 927 与随后平均日常疼痛评价增加有关。

[0219] 辅助有效性终点的改变与基本终点中观察的一致,并且为 SPM 927 在疼痛性糖尿病神经病变中的效果提供进一步支持。进行 SPM 927 和安慰剂治疗从基线到保持阶段统计学显著的差异根据如下得到:VAS(大鼠综合疼痛)和 SF-MPQ 的表现疼痛强度、主体在疼痛影响睡眠的感受、主体在疼痛影响一般活动的感受。统计学显著的差异也在使用 SPM 927 和安慰剂治疗时在保持阶段末尾(调查 10)由 CGIC 和 PGIC 评价得到。在试验的所有阶段与安慰剂相比,SPM 927 组中更大比例的主体感受到 2 点或以上的疼痛减少(基于 Likert 疼痛量表)。并且,使用 SPM 927 的治疗在其它疼痛指数(表现疼痛强度和不同神经疼痛品质的感受)、生活质量数据(SF-36 和 POMS)以及无疼痛期比例方面也比安慰剂具有更大改善。

[0220] 药物动力学:保持阶段期间的波谷和峰值血药浓度显示出较宽范围值,通过主体体重差异度和收集的样本数部分说明。在 400 毫克/日剂量,平均血药浓度由 7.7 微克/毫升增加到 11.4 微克/毫升(波谷到峰值,调查 9),和由 7.9 微克/毫升增加到 9.1 微克/毫升(调查 10)。

[0221] 安全性结果:

[0222] 安慰剂实验组的平均暴露时间为 62.7 日,并且 SPM 927 的平均暴露时间为 59.6 日,这表明 SPM 927 的较高耐受性。

[0223] 报告至少一次紧急不良作用治疗(TEAE)的主体的百分率在 SPM927 实验组中较高,SPM 927 实验组中 60 个主体 87%的总体发病率,安慰剂组中 59 个主体 75%的总体发病率。

[0224] 在所有主体中,TEAE 最常见于中央和周围神经系统,在该系中 46 个主体(119 个主体中的 39%)报告了至少一次不良作用。然而,通过比较各个实验组中主体的百分数记录了与中央和周围神经系统有关的不良作用(59 个安慰剂主体中 39%,60 个 SPM 927 主体中 38%)。不良作用曲线的观察并没有在任何特定体系提供副作用证据。

[0225] 通常头痛(119 个主体中的 20%)、头晕(12%)、不另行规定(NOS)的意外(11%)、上呼吸道感染(10%)和恶心(9%)为最通常的 TEAE。通常,报告特定 TEAE 或报告与特定体系有关的 TEAE 的主体在安慰剂和 SPM 927 实验组之间比较。

[0226] 与保持阶段和降低/安全后续检查阶段相比,通常更多的主体在增加阶段报告 AE。对于大多数体系,与保持阶段和降低/安全后续检查阶段相比,在增加阶段各个体系中报告 AE 的主体数量更多。

[0227] 在该研究中没有主体死亡。在此研究期间总共 2 个主体报告了 2 起严重不良反应:在安慰剂实验组(右臀的疼痛与研究药物无关)中一个主体具有一起严重的不良作用(SAE),SPM 927 实验组(经过异常心电图(ECG)判断,不太可能与研究药物有关)中一个主体具有一起 SAE。总共 8 个主体(119 个主体中的 7%)由于 AE 退出试验:安慰剂组中 3 个(59 个主体中的 5%),SPM 927 组中 5 个(60 个主体中的 8%)。

[0228] 基线在血液学、临床化学和凝结、尿分析、生命特征和 ECG 参数的平均和中值变化较小,处于正常范围之内,可以在实验组之间比较并且临床上并不重要。在研究期间,在 QT 或 PR 间隔方面没有观察到安全问题。对于两个实验组,从基线到调查 8 之间 HbA_{1c} 浓度仅仅轻微变化(对于安慰剂和 SP 927 组分别平均改变 -0.1%和 0.1%)。在两个实验组之

间,基线到治疗值递增中的参数中没有观察到显著差别。实验结果的神经学检查发现与基线相比并没有由于 SPM 927 而产生明显效果。

[0229] 使用 SPM 927 治疗期间体重变化较小(使用 SPM 927 体重变化 -0.5 千克,使用安慰剂变化 1.2 千克)。

[0230] 结论:

[0231] 总之,当增加到 400 毫克/日的保持剂量时,SPM 927 在降低糖尿病性末梢感觉多发性神经病引起的神经性疼痛中显示出统计显著和临床有意义的效果。具有疼痛性糖尿病神经病变的 60 个主体全部用 SP927 以 100-400 毫克/日处理 82 日;46 个主体完成了试验的所有阶段。安全资料(不良反应、临床实验室评价、ECG、生命特征和身体检查)分析表明没有严重的安全问题,并且支持 SPM 927 作为治疗患有末梢神经疼痛的糖尿病患者的药剂的进一步临床发展。

[0232] SPM 927 没有导致体重增加,这是给药于 II 性糖尿病患者药物的重要性质。某些抗糖尿病药剂例如胰岛素和磺酰脲类导致体重增加(UKPDS 1998)和肥胖症,产生心血管疾病危险因素(Schernthaner1996)。