

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 38/03 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480034464.9

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100496476C

[22] 申请日 2004.12.2

[21] 申请号 200480034464.9

[30] 优先权

[32] 2003.12.2 [33] EP [31] 03027742.0

[32] 2003.12.22 [33] EP [31] 03029632.1

[32] 2003.12.22 [33] US [31] 60/530,895

[86] 国际申请 PCT/EP2004/013729 2004.12.2

[87] 国际公布 WO2005/053667 英 2005.6.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.22

[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 T·斯托尔

[56] 参考文献

WO0215922A 2002.2.28

审查员 陈晏晏

[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 吴亦华

权利要求书 5 页 说明书 25 页 附图 2 页

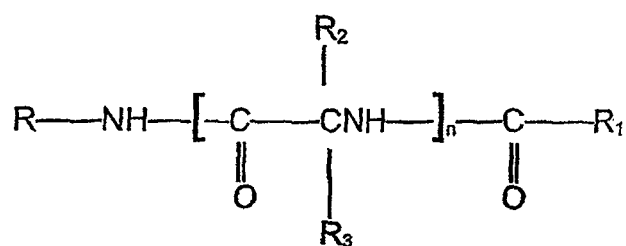
[54] 发明名称

肽化合物在制备治疗中枢神经性疼痛的药物
中的新用途

[57] 摘要

本发明涉及肽化合物治疗中枢神经性疼痛的用
途。

1. 式 (Ib) 化合物或其药学可接受的盐的用途



式 (Ib)

其中,

R 是氢、低级烷基、低级链烯基、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, 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;

R₁ 是氢或低级烷基、低级链烯基、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, 各自未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代;

R₂ 和 R₃ 独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、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 可未被取代或被至少一个吸电子基团或给电子基团取代; 其中, R₂ 和 R₃ 中的杂环基是呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、甲基吡咯基、咪唑基、吡啶基、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、吡唑基、嘌呤基、二氢吡啶基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡咯烷基、呋喃基、N-甲基吡啶基、甲基呋喃基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、环氧、氮丙啶并、氧杂环丁烷基、吡丁啶基, 或当杂环中存在 N 时, 其 N-氧化物;

Z 是 O、S、S(O)_a、NR₄、NR₆'、PR₄ 或化学键；

Y 是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基且 Y 可未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代，其中，杂环具有与 R₂ 或 R₃ 中相同的含义，且条件是当 Y 是卤素时，Z 是化学键，或

ZY 一起是 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆、PR₄NR₅R₇ 或 $\text{N}^+\text{R}_5\text{R}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 SCR_5 、 $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、

$\text{SC}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ ；

R₆' 是氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基，其可未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；

R₄、R₅ 和 R₆ 独立地是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级炔基，其中，R₄、R₅ 和 R₆ 可独立地未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；和

R₇ 是 R₆ 或 COOR₈ 或 COR₈，该 R₇ 可未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；

R₈ 是氢或低级烷基，或芳基低级烷基，且芳基或烷基可未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；和

n 是 1-4；和

a 是 1-3，

用于制备治疗哺乳动物中枢神经性疼痛，优选脊髓损伤疼痛的药物组合物。

2. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中，R₂ 和 R₃ 之一是氢。

3. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中，n 是 1。

4. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中，R₂ 和 R₃ 之一是氢，且 n 是 1。

5. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中，R 是芳基低级烷基，且 R₁ 是低级烷基。

6. 根据权利要求 1 的化合物的用途, 其中, R_2 和 R_3 独立地是氢、低级烷基或 ZY;

Z 是 O、 NR_4 或 PR_4 ;

Y 是氢或低级烷基或

ZY 是 $NR_4R_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 $NR_4\overset{\overset{||}{O}}{C}-R_5$ 或 $NR_4\overset{\overset{||}{O}}{C}-OR_5$ 。

7. 根据权利要求 4 的化合物的用途, 其中, R_2 是氢, 且 R_3 是低级烷基或 ZY;

Z 是 O、 NR_4 或 PR_4 ;

Y 是氢或低级烷基;

ZY 是 $NR_4R_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 $NR_4\overset{\overset{||}{O}}{C}-R_5$ 或 $NR_4\overset{\overset{||}{O}}{C}-OR_5$ 。

8. 根据权利要求 4 的化合物的用途, 其中, R_2 是氢, 且 R_3 是可未被取代或被给电子或吸电子基团取代的低级烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。

9. 根据权利要求 4 的化合物的用途, 其中, R_3 是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 独立地是氢或低级烷基, R 是芳基低级烷基, 该芳基可未被取代或被吸电子基团取代, 且 R_1 是低级烷基。

10. 根据权利要求 9 的化合物的用途, 其中, 芳基是苯基, 且未被取代或被卤素取代。

11. 根据权利要求 1 的化合物的用途, 其中, 化合物是

(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-氟苄酰胺;

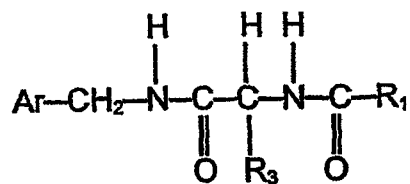
O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对-氟苄酰胺;

N-乙酰基-D-苯基甘氨酸苄酰胺;

D-1, 2-(N, O-二甲基羟氨基)-2-乙酰胺乙酸苄酰胺;

D-1, 2-(O-甲基羟氨基)-2-乙酰氨基乙酸苄酰胺。

12. 具有式 (IIb) 的权利要求 1 化合物或其药学可接受的盐的用途



式 (IIb)

其中

Ar 是苯基, 其未被取代或被至少一个卤素基团取代;

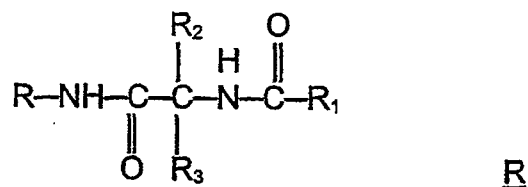
R₃ 是 CH₂-Q, 其中, Q 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基; 且 R₁ 是包含 1-3 个碳原子的低级烷基。

13. 根据权利要求 12 的化合物的用途, 其中, Ar 是未被取代的苯基。

14. 根据权利要求 12 和 13 的化合物的用途, 其中, 卤素是氟。

15. 根据权利要求 12-14 的化合物的用途, 其中 R₃ 是 CH₂-Q, 其中 Q 是包含 1-3 个碳原子的烷氧基且 Ar 是未被取代的苯基。

16. 具有下式的 R 构型的权利要求 1 化合物或其药学可接受的盐的用途



其中

R 是苄基, 其未被取代或被至少一个卤素基团取代;

R₃ 是 CH₂-Q, 其中 Q 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基; 且 R₁ 是甲基。

17. 根据权利要求 16 的化合物的用途, 其是基本纯的对映异构体。

18. 根据权利要求 16 和 17 的化合物的用途, 其中, R 是未被取代的苄基。

19. 根据权利要求 16-18 的化合物的用途, 其中, 卤素是氟。

20. 根据权利要求 16-19 的化合物的用途, 其中 R₃ 是 CH₂-Q, 其中 Q 是包含 1-3 个碳原子的烷氧基且 R 是未被取代的苄基。

21. 根据权利要求 1 的化合物的用途, 其中, 式 (Ib) 化合物是 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺或其药学可接受的盐。

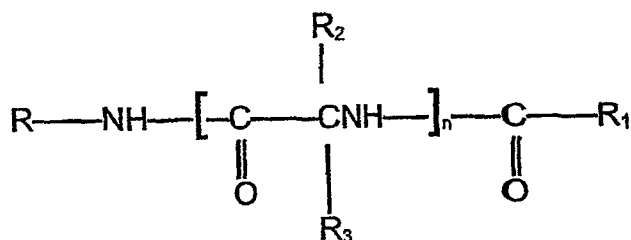
22. 根据权利要求 21 的化合物的用途, 其是基本纯的对映异构体。

23. 根据权利要求 1-21 任一项的化合物的用途, 所述药物组合物特别用于减轻患者对脊髓损伤疼痛的感受性和一般用于减轻患者对中枢介导的神经性疼痛的感受性。

肽化合物在制备治疗中枢神经性疼痛的药物中的新用途

本发明涉及一类肽化合物治疗中枢神经性疼痛的新用途。

已知某些肽具有中枢神经系统 (CNS) 活性, 用于治疗癫痫和其它 CNS 障碍。在美国专利第 5, 378, 729 号中描述的这些肽具有式 (Ia) 结构:



式 (Ia)

其中,

R 是氢、低级烷基、低级链烯基、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, 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;

R₁ 是氢或低级烷基、低级链烯基、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, 各自未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代; 和

R₂ 和 R₃ 独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、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 可未被取代或被至少一个吸电子基团或给电子基团取代;

Z 是 O、S、S(O)₂、NR₄、PR₄ 或化学键;

Y 是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基, 且 Y 可未被取代或被给电子基团或吸电子基团取代, 条件是当 Y 是卤素时, Z 是化学键, 或

ZY 一起是 $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 OPR_4R_5 、 PR_4OR_5 、 SNR_4R_7 、 NR_4SR_7 、 SPR_4R_5 或 PR_4SR_7 、 $\text{NR}_4\text{PR}_5\text{R}_6$ 或 $\text{PR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 SCR_5 、 $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{OR}_5$;

R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级炔基，其中， R_4 、 R_5 和 R_6 可未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；和

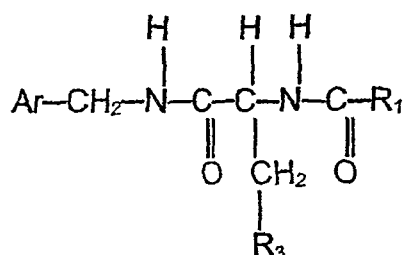
R_7 是 R_6 或 COOR_8 或 COR_8 ;

R_8 是氢或低级烷基，或芳基低级烷基，芳基或烷基可未被取代或被吸电子基团或给电子基团取代；和

n 是 1-4；和

a 是 1-3。

美国专利第 5,773,475 号还公开了用于治疗 CNS 障碍的其它化合物。这些化合物是具有式 (IIa) 结构的 N-苄基-2-氨基-3-甲氧基-丙酰胺：



式 (IIa)

其中，

Ar 是未被取代或被卤素取代的芳基； R_3 是低级烷氧基；和 R_1 是甲基。

专利 US 5.378.729 和 US 5.773.475 因此被引入作为参考。然而，这两篇专利中没有一篇描述了这些化合物作为特效镇痛药用于治疗中枢神经性疼痛，尤其是脊髓损伤疼痛的用途。

WO 02/074297 涉及式 (IIa) 化合物在制备用于治疗与周围神经性疼痛有关的异常性疼痛的药物组合物中的用途，其中， Ar 是可被至少一个卤素取代的苯基， R_3 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基，和 R_1 是

甲基。

WO 02/074784 涉及显示出抗感受伤害性质的式 (Ia) 和/或式 (IIa) 化合物用于治疗各种类型和症状的急性痛和慢性痛，尤其是非神经性炎性痛，例如类风湿性关节炎痛和/或继发炎性骨关节炎痛的用途。

疼痛是主观体验，疼痛感是在中枢神经系统 (CNS) 的特定部位中进行的。通常，有害 (周围) 刺激提前传输给中枢神经系统 (CNS)，但疼痛并不总是伴随着伤害感受。存在很多种类不同类型的临床疼痛，它们来自不同的潜在病理生理学机制，需要不同的治疗方法。

疼痛感可以三种主要类型的临床疼痛为特征：

- 急性痛
- 慢性痛
- 神经性疼痛

急性临床疼痛可由例如炎症或软组织损伤引起。这种类型的疼痛是自适应的，具有生物学相关的警告和促进愈合和修复已经受损的身体部分至恢复原状的功能。通过使受损/发炎区和周围组织对所有刺激超敏感以避免与任何外界刺激接触来实现保护功能。产生这类临床疼痛的神经元机制被相当完善地了解，根据感觉的类型和范围，通过例如非甾体抗炎药 (NSAID) 直至阿片类，可以提供有效的急性临床疼痛的药理学控制。

慢性临床疼痛表现为由进行性周围病理学例如癌症或慢性炎症 (例如关节炎) 导致的持续感觉异常，或者它可以不依赖于起动触发因素。后者是不利于适应的，它没有提供生存优势，而且经常没有可提供的有效治疗。

在症状和神经学缺陷方面有显著差异的人神经病变存在数种原因。疼痛的神经病变被定义为以身体区域疼痛和超敏感的持续为特征的神经障碍，其中，感觉神经分布已经受损，但是感觉神经的损伤并不总是引起神经性疼痛，通常观察到感觉缺失而不是超敏感或疼痛。

特别的躯体感觉异常指的是异常性疼痛 (通常无害的躯体感觉刺激象触发器引起具有爆发性、放射性特征的异常激烈的疼痛感受，通

常比刺激持续时间更长久)、痛觉过敏(伤害性刺激引起更激烈和持久的痛觉)、感觉异常(自发的厌恶, 但非疼痛感, 描述为麻刺感或“钉和针”感)、感觉迟钝(被诱发以及自发的感觉异常)。

神经性疼痛可以分为周围和中枢神经性疼痛。周围神经性疼痛是由周围感觉神经损伤或感染引起的, 而中枢神经性疼痛是由 CNS 和/或脊髓损伤引起的。就算没有明显的最初神经损伤, 周围和中枢神经性疼痛也都可以发生。

国际疼痛研究协会(IASP, 西雅图, WA, USA)给出了类似的定义: 周围神经性疼痛是由周围神经系统中的原发损害或机能障碍触发或引起的疼痛。中枢神经性疼痛是由中枢神经系统中的原发性损害或机能障碍触发或引起的疼痛。

周围性损害可为周围神经的损害, 例如糖尿病性神经病变, 药物引起的神经病变, 例如通过化学疗法, 神经根和脊神经节(*posterior gangli*)损害, 例如带状疱疹后神经痛或神经根撕脱, 由于周围神经、神经丛和神经根等的压迫造成的神经性癌痛。中枢损害可以是由于例如在丘脑或脑中梗塞、压迫性肿瘤或脓肿造成的损害, 或由于帕金森氏病造成的损害, 或可为由于损伤或手术造成的脊髓损害(Jain KK, *Emerging Drugs*, 2000, 5: 241-257; McQuay, 2002, *European Journal of Pain* 6 (Suppl. A): 11-18)。

以上周围和中枢神经性疼痛的例子证明了周围和中枢神经性疼痛的区别不仅仅在于损害或机能异常的解剖学定位, 还证明了周围和中枢神经性疼痛可以根据它的机制来区分(McQuay, 在前)。因此, 在不同的疼痛状况下或者对于单个药物种类与不同疼痛状况而言药物作用机制与效果之间没有明显联系(Sindrup SH, Jensen TS, *Pain* 1999, 83: 389-400)。

由于效力不足或副作用的限制, 普通镇痛药如阿片类和非甾体抗炎药(NSAID)仅仅是不充分地改善了慢性异常疼痛综合征如周围和中枢神经性疼痛。在对替代疗法产生令人满意和持续的疼痛缓解所进行的研究中, 已经尝试了皮质甾类、传导阻滞、甘油、抗抑郁药、局麻

药、神经节苷酯和电刺激疗法，但已经发现了大部分抗惊厥剂对各种类型的周围神经性疼痛状况有用。小部分神经性疼痛患者响应阿片类。

中枢神经性疼痛是神经性疼痛的一种类型，它是特别难于治疗的类型 (Yeziarski 和 Burchiel, 2002)。由于脊髓丘脑皮层通路的损害，在脊髓和脑的不同神经元中可以出现异位神经元发放。中枢神经系统受损区域的兴奋过度在中枢神经性疼痛的发展中起着主要作用。患有中枢性疼痛的患者几乎总有不依赖于刺激的疼痛。在脊髓损伤的情况下，也可存在例如刺激依赖性疼痛，这通常因为损害下的皮肤区域或内脏是异常性疼痛的。因此，部分脊髓损害可比完全损害产生更大程度的疼痛。

存在中枢神经性疼痛或与中枢神经性疼痛有关疾病的其它被接受的形式。实例包括炎性 CNS 疾病，例如多发性硬化，脊髓炎或梅毒，局部缺血，位于丘脑、脊髓丘脑通路或丘脑皮质投射的出血或星穴静脉畸形 (例如中风后神经性疼痛)，和脊髓空洞症 (Koltzenburg, Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus ; IASP 出版社，西雅图，2002)。

基本不了解中枢神经性疼痛的机制。目前治疗使用各种药理学的、外科的、物理的和心理学的方法。然而，很多治疗的证据仍然是有限的。

如果把感觉神经元的一般过度活动和非诱导的低阈激活看作神经病变和具有显著机械异常性疼痛的神经性疼痛感如大多数病废临床症状的主要综合症之一，该病理生理学现象的选择性抑制代替对正常感觉伤害感受的高阈有害刺激的一般抑制 (通过例如局麻药) 提供了明确的优点。

中枢神经性疼痛的治疗需要具有不同药理学性能的活性物质，所述活性物质用于治疗由于中枢和周围神经性疼痛中原发损害或机能障碍的不同机制和不同位置造成的周围神经性疼痛。另一方面，用于治疗周围神经性疼痛的化合物对中枢神经性疼痛没有任何效果，例如 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Sindrup 和 Jensen, 在前)。另一方面，治疗中

中枢神经性疼痛的化合物需要穿过血脑屏障，该特性限制了有可能用于治疗中枢神经性疼痛的化合物的数量。结论是仍然需要预防、减轻或/和治疗中枢神经性疼痛的新方法和新化合物。

例如 Tjølsen 和 Hole 综述了用于区分中枢和(周围)神经性疼痛的动物模型(1997, Handbook of Experimental Pharmacology, 第 130 卷, The Pharmacology of Pain, A. Dickensen and J. M. Besson (编辑) Springer Verlag Berlin Heidelberg)。这些模型基于特定的实验损害，这些损害位于动物的中枢或周围神经系统，产生了如下举例说明的不同疼痛综合征。

中枢神经性疼痛的一个模型是 Xu 等人描述的大鼠脊髓损伤模型(1992, Pain 48: 279-290)。在该模型中，缺血性脊髓损伤由 5 到 20 分钟的激光照射引起，导致持续数天的异常性疼痛样现象，这可能涉及 GABA_B 系统功能障碍。在某些动物中，损伤后慢性异常性疼痛样症状持续 1 周到 1.5 个月，这用作慢性中枢疼痛模型。在慢性脊椎损伤大鼠中观察到的异常性疼痛与脊髓损伤或中风后患者的疼痛症状相似。

周围神经性疼痛的一个模型是大鼠的去除神经支配的后爪的神经瘤模型(Wall 等人, 1979, Pain 7: 103-113)，其通过坐骨和隐神经的切开，导致神经横断侧的后爪的自身致残，该行为被称为“自残”，解释为响应自发性疼痛或感觉迟钝。

另一个周围神经性疼痛模型是 Bennett 模型(Bennett and Xie 1988, Pain 33: 87-107, Bennett 1993, Muscle Nerve 16: 1040-1048)，其中，通过在总坐骨神经周围放置四个松弛收束的结扎线产生单神经病变。通过该结扎线，痛觉增敏响应有害热刺激、芥子油和机械刺激而发展。在该模型中，损伤相关的放电被讨论为痛觉增敏的发展因素。Hovinga (Idrugs : The investigational drugs journal 2003, 6: 479-485)和 EP 1243 263 A1 描述了用 Bennett 模型评价化合物 SPM 927。

周围神经性疼痛的 Chung 模型包括在大鼠脊神经 L5 或 L5 和 L6

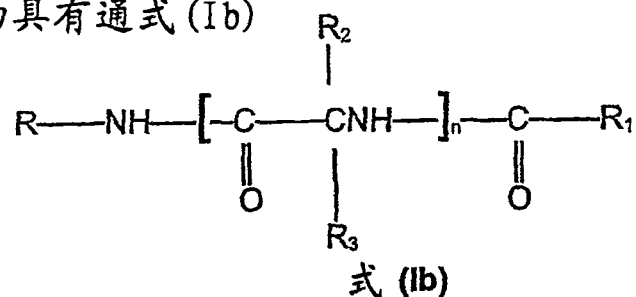
中 (Kim and Chung, 1992, Pain 50: 355-363) 或在灵长类 (L7) 中的脊神经绷紧结扎线。该模型导致与 Bennett 模型相似的神经病变症状。WO 02/15922 描述了用 Chung 模型评价肽化合物。

总之, 中枢与周围神经性疼痛的症状和治疗存在根本区别。因此, 从周围神经性疼痛模型获得的数据中不能得出对于中枢神经性疼痛治疗的有益效果的直接结论。

还没有报道过式 (Ib) 或/和式 (IIb) 化合物治疗中枢神经性疼痛的应用。因此, 本发明关注于所述式 (Ib) 或/和式 (IIb) 化合物在制备治疗所有类型中枢神经性疼痛, 尤其是但不限于治疗脊髓损伤疼痛的药物组合物中的应用。

令人惊奇的是, 单次剂量给药后, 化合物 (Ib) 或/和 (IIb), 尤其是 (R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺 (SPM 927) 的应用可对脊髓损伤大鼠 (中枢神经性疼痛的公认动物模型) 产生剂量依赖性的抗异常性疼痛作用。更令人惊奇的是, 发现长期 (例如至少一周) 给药后试验动物慢性异常性疼痛行为减轻了, 而没有耐受性发展的迹象。在长期 SPM 927 给药过程中, 给药停止后异常性疼痛的消除特别令人关注, 因为这在该模型试验的其它镇痛药中都没有观察到, 包括吗啡 (Yu 等人, 1997a, b)、加巴喷丁 (Hao 等人, 2000) 和腺苷类似物 r-苯异丙基腺苷 (von Heijne 等人, 1998)。这很有可能是由于重复给药的累积效应, 导致基础敏感性的正常化, 而没有耐受性迹象。因此, 本发明化合物, 尤其是 SPM 927 特别地适合于治疗脊髓损伤疼痛和一般地适用于治疗中枢介导的神经性疼痛。此外, 该化合物特别适合于降低患者对脊髓损伤疼痛的敏感性和一般地适用于缓解中枢介导的神经性疼痛。本发明适用于人类或兽医。

因此, 用于治疗中枢神经性疼痛、优选适用于治疗脊髓损伤疼痛的本发明化合物具有通式 (Ib)



其中,

R 是氢、低级烷基、低级链烯基、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,且 R 未被取代或被至少一个吸电子基团或/和给电子基团取代;

R₁ 是氢或低级烷基、低级链烯基、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,各自未被取代或被给电子基团或/和吸电子基团取代;

和

R₂ 和 R₃ 独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、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 可未被取代或被至少一个吸电子基团或/和给电子基团取代;

Z 是 O、S、S(O)_a、NR₄、NR₆'、PR₄ 或化学键;

Y 是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基且 Y 可未被取代或被给电子基团或/和吸电子基团取代,条件是当 Y 是卤素时, Z 是化学键, 或

ZY 一起是 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆、PR₄NR₅R₇ 或 $N^+R_5R_6R_7$ 、 $NR_4\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_5$ 、 SCR_5 、 $NR_4\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_5$ 、 $SC\overset{\overset{O}{\parallel}}{-}OR_5$ 、 $NR_4NR_5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_6$;

R₆' 是氢、低级烷基、低级链烯基或低级链烯基,其可未被取代或被吸电子基团或/和给电子基团取代;

R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级炔基，其中， R_4 、 R_5 和 R_6 可独立地未被取代或被吸电子基团或/和给电子基团取代；

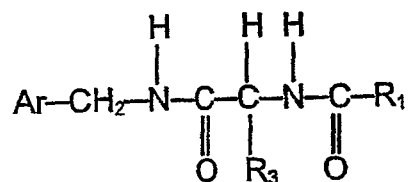
R_7 是 R_6 或 COOR_8 或 COR_8 ，该 R_7 可未被取代或被吸电子基团或/和给电子基团取代；

R_8 是氢或低级烷基，或芳基低级烷基，且芳基或烷基可未被取代或被吸电子基团或/和给电子基团取代；和

n 是 1-4；和

a 是 1-3。

此外，本发明化合物具有通式 (IIb)



式 (IIb)

其中，

Ar 是芳基，尤其是苯基，其未被取代或被至少一个卤素取代； R_3 是 $-\text{CH}_2-\text{Q}$ ，其中，Q 是低级烷氧基；且 R_1 是低级烷基，尤其是甲基。

本发明也涉及用于治疗中枢神经性疼痛，优选脊髓损伤疼痛的包含式 (Ib) 和/或式 (IIb) 化合物的药物组合物的制备。

此外，本发明涉及用于治疗中枢神经性疼痛，优选脊髓损伤疼痛的包含式 (Ib) 和/或式 (IIb) 化合物的药物组合物。

式 (Ia) 化合物在美国专利第 5,378,729 号中描述，其内容被引入作为参考。

当单独或与其它基团联合使用时，“低级烷基”基团是包含 1 至 6 个碳原子，尤其是 1 至 3 个碳原子的低级烷基，可为直链或分支的。这些基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基等。

“低级烷氧基”基团是包含 1 至 6 个碳原子，尤其是 1 至 3 个碳

原子的低级烷氧基，可为直链或分支的。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、戊氧基和己氧基等。

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

当单独或联合使用时，术语“芳基”指的是芳香基团，它包含6直至18个环碳原子且直至总共25个碳原子，包括多核芳香烃。这些芳基可为单环、二环、三环或多环，和稠环。本文所用的多核芳香烃指的是包含10-18个环碳原子并且直至总共25个碳原子的双环和三环稠合芳环系。芳基包括苯基和多核芳香烃，例如萘基、蒽基、菲基、蒹基等。芳基也包括例如ferrocenyyl的基团。

“低级链烯基”是包含2至6个碳原子和至少一个双键的链烯基。这些基团可为直链或分支的，可为Z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“低级炔基”是包含2至6个碳原子的炔基，可为直链和分支的。它包括这些基团如乙炔基、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-己炔基和3-己炔基等。

当单独或联合使用时，术语“低级环烷基”是包含3至18个环碳原子直至总共25个碳原子的环烷基。所述环烷基可为单环、二环、三环或多环且环是稠合的。所述环烷基可为完全饱和或部分饱和的。例子包括环丙基、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、氢化茚满基、茚满基、茛基、蒾烯基、金刚烷基等。环烷基包括顺式或反式型。环烷基可未被取代或被下述吸电子基团或/和给电子基团单或多取代。此外，取代基可在桥接二环系的内或外位置。

术语“吸电子和给电子”分别指的是取代基吸电子和给电子的能力，如果氢原子占据分子中的相同位置，是相对于氢原子而言的。这

些术语被本领域技术人员充分理解并在 Advanced Organic Chemistry, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, 第 16-18 页 (1985) 中讨论, 其中的讨论被引入本文以作参考。吸电子基团包括卤素, 包括溴、氟、氯和碘等; 硝基, 羧基, 低级链烯基, 低级炔基, 甲酰基, 羧基酰氨基 (carboxyamido), 芳基, 季铵, 卤代烷基例如三氟甲基, 芳基低级烷酰基和烷氧羰基等。给电子基团包括这些基团如羟基, 低级烷氧基, 包括甲氧基和乙氧基等; 低级烷基, 例如甲基和乙基等; 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, 二硫化物(低级烷基二硫)等。本领域普通技术人员将会理解, 在不同化学条件下, 一些上述取代基可看作是给电子或吸电子。而且, 本发明关注选自上述基团的取代基的任何组合。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘等。

术语“酰基”包括包含 1 至 6 个碳原子的低级烷酰基, 可为直链或分支的。这些基团包括例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、戊酰基和己酰基。

当用于本文中时, 杂环取代基包含至少一个硫、氮或氧环原子, 但在环中还可包括一个或数个所述原子。本发明关注的杂环取代基包括杂芳族化合物和饱和及部分饱和的杂环化合物。这些杂环可为单环、二环、三环或多环, 和稠环。它们可包含至多 18 个环原子, 和至多总共 17 个环碳原子, 和总共至多 25 个碳原子。所述杂环也意图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、甲基吡咯基、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、吡啶基、环氧、氮丙啶并 (aziridino)、氧杂环丁烷基、吡丁啶基、含氮杂环的 N-氧化物, 例如吡啶基、吡嗪基和嘧啶基。

等的 N-氧化物。杂环基团可未被取代或被吸电子或/和给电子基团单或多取代。

优选的杂环是噻吩基、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。优选的杂环是 5 或 6 元杂环化合物。特别优选的杂环是呋喃基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基或哒嗪基。最优选的杂环是呋喃基和吡啶基。

优选的化合物是那些其中 n 是 1 的化合物，但二 ($n=2$)、三 ($n=3$) 和四肽 ($n=4$) 也包括在本发明范围内。

R 的优选值是芳基低级烷基，尤其是苄基，尤其是那些其中苯环未被取代或被给电子基团或吸电子基团例如卤素 (例如 F) 取代的。

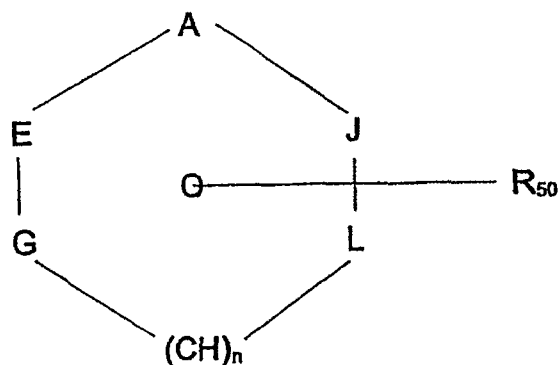
优选的 R_1 是 H 或低级烷基。最优选的 R_1 基团是甲基。

优选的给电子取代基或/和吸电子取代基是卤素、硝基、烷酰基、甲酰基、芳基烷酰基、芳酰基、羧基、烷氧羰基、酰氨基、氰基、磺酰基、亚砷、杂环基、胍、季铵、低级链烯基、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、烷硫基和烷基二硫。术语“硫化物”包括巯基、巯基烷基和烷硫基，而术语二硫化物包括烷基二硫。特别优选的给电子或/和吸电子基团是卤素或低级烷氧基，最优选的是氟或甲氧基。这些优选的取代基可在本文定义的 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 或/和 R_{50} 中任一之上发生取代。

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；烷氨基，例如甲氨基、乙氨基；芳氨基，例如苯胺基；低级二烷氨基，例如二甲氨基；三烷基铵盐，胍基；烷基胍基和芳基胍基，例如 N-甲基胍基、N-苯基胍基、烷氧羰基胍基、芳烷氧羰基胍基、芳氧羰基胍基，羟氨基，例如 N-羟氨基 ($-NH-OH$)、低级烷氧基氨基 [$(NHOR_{18})$ ，其中 R_{18} 是低级烷基]、N-低级烷基羟氨基 [$(NR_{18})OH$ ，其中 R_{18} 是低级烷基]、N-低级烷基-O-低级烷基

羟氨基, 即 $[N(R_{18})OR_{19}]$, 其中 R_{18} 和 R_{19} 独立地是低级烷基], 和 O-羟氨基 ($-O-NH_2$); 烷酰氨基例如乙酰氨基; 三氟乙酰氨基; 低级烷氧氨基, 例如 $NH(OCH_3)$; 和杂环氨基, 例如吡唑氨基。

代表 R_2 和 R_3 的优选的杂环基团是下式的单环 5-或 6-元杂环部分



或其相应的部分饱和或完全饱和形式, 其中, n 是 0 或 1; 和 R_{50} 是 H 或吸电子基团或给电子基团;

A、E、L、J 和 G 独立地是 CH, 或选自 N、O、S 的杂原子;

但当 n 是 0 时, G 是 CH, 或选自 NH、O 和 S 的杂原子, 条件是最多两个 A、E、L、J 和 G 是杂原子。

当 n 是 0 时, 以上杂芳基部分是 5 元环, 而如果 n 是 1, 杂环部分是 6 元单环杂环部分。优选的杂环部分是那些属于单环的上述杂环。

如果上文描述的环包含氮环原子, 那么 N-氧化物形式也包括在本发明范围内。

当 R_2 或 R_3 是上式的杂环时, 它可通过环碳原子与主链键合。当 n 是 0 时, R_2 或 R_3 还可通过氮环原子与主链键合。

其它优选的 R_2 和 R_3 部分是氢, 芳基, 例如苯基, 芳烷基, 例如苄基, 和烷基。

可以理解的是, 优选的 R_2 和 R_3 基团可未被取代或被给电子或/和吸电子基团取代。优选 R_2 和 R_3 独立地是氢、低级烷基, 其未被取代或被吸电子基团或/和给电子基团, 例如低级烷氧基 (例如甲氧基和乙氧基等)、N-羟氨基、N-低级烷基羟氨基、N-低级烷基-O-低级烷基和烷基羟氨基取代。

优选 R_2 和 R_3 之一是氢。

优选 n 是 1。

更优选 $n=1$, R_2 和 R_3 之一是氢。特别优选的是, 在该实施方案中, R_2 是氢, R_3 是低级烷基或 ZY ; Z 是 O 、 NR_4 或 PR_4 ; Y 是氢或低级烷基; ZY 是 $NR_4NR_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 $NR_4\overset{\overset{O}{||}}{C}-R_5$ 或 $NR_4\overset{\overset{O}{||}}{C}-OR_5$ 。

在另一个特别优选的实施方案中, $n=1$, R_2 是氢, R_3 是可未被取代或被给电子或吸电子基团取代的低级烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。

在另一个特别优选的实施方案中, $n=1$, R_2 是氢, R_3 是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 独立地是氢或低级烷基, R 是芳基低级烷基, 该芳基可未被取代或被吸电子基团取代, R_1 是低级烷基。在该实施方案中, 最优选地, 芳基是苯基, 其未被取代或被卤素取代。

优选 R_2 是氢, R_3 是氢、未被取代或被至少一个给电子或吸电子基团取代的烷基、或 ZY 。在该优选实施方案中, 最优选 R_3 是氢、未被取代或被给电子基团取代的烷基例如甲基、或 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 , 其中 R_4 、 R_5 和 R_7 独立地是氢或低级烷基。优选给电子基团是低级烷氧基, 尤其是甲氧基或乙氧基。

优选 R_2 和 R_3 独立地是氢、低级烷基或 ZY ;

Z 是 O 、 NR_4 或 PR_4 ;

Y 是氢或低级烷基或

ZY 是 $NR_4R_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 $NR_4\overset{\overset{O}{||}}{C}-R_5$ 或 $NR_4\overset{\overset{O}{||}}{C}-OR_5$ 。

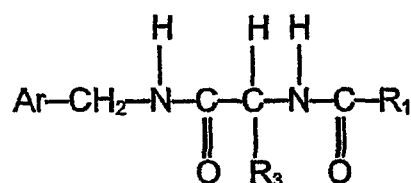
还优选 R 是芳基低级烷基。对于 R 而言, 最优选的芳基是苯基。最优选的 R 基团是苄基。在优选的实施方案中, 芳基可未被取代或被给电子或吸电子基团取代。如果 R 中的芳基环被取代了, 最优选它被吸电子基团取代, 尤其是在芳基环上。对于 R 而言, 最优选的吸电子基团是卤素, 尤其是氟。

优选的 R_1 是低级烷基, 尤其是甲基。

最优选地，R 是芳基低级烷基，R₁是低级烷基。

其它优选化合物是式 (Ib) 化合物，其中 n 是 1；R₂是氢；R₃是氢，低级烷基，尤其是甲基，其被给电子或吸电子基团取代，或 ZY；R 是芳基，芳基低级烷基，例如苄基，其中芳基未被取代或被给电子或吸电子基团取代，R₁是低级烷基。在该实施方案中，更优选 R₃是氢，可被给电子基团如低级烷氧基（例如甲氧基和乙氧基等）取代的低级烷基，尤其是甲基，NR₄OR₅或 ONR₄R₇，其中，这些基团如上文定义。

所用的最优选的化合物是式 (IIb) 化合物：



式 (IIb)

其中

Ar 是芳基，尤其是苯基，其未被取代或被至少一个给电子基团或吸电子基团，尤其是卤素取代，

R₁是低级烷基，尤其包含 1-3 个碳原子；和

R₃ 如上文定义，但尤其是氢，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，或 ZY。更优选的，在该实施方案中，R₃是氢、未被取代或被给电子基团取代的烷基、NR₄OR₅或 ONR₄R₇。最优选的，R₃是 CH₂-Q，其中 Q 是低级烷氧基，尤其包含 1-3 个碳原子；NR₄OR₅或 ONR₄R₇，其中 R₄是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基，R₅是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基，R₇是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基。

最优选的 R₁是 CH₃。最优选的 R₃是 CH₂-Q，其中 Q 是甲氧基。

最优选的芳基是苯基。最优选的卤素是氟。

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-苯基甘氨酸苄酰胺;

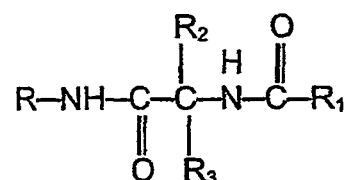
D-1, 2-(N, O-二甲基羟氨基)-2-乙酰胺乙酸苄酰胺;

D-1, 2-(O-甲基羟氨基)-2-乙酰氨基乙酸苄酰胺。

可以理解的是, 本文描述的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R 和 n 的马库什基团的各种组合和排列都在本发明范围之内。而且, 本发明还包括化合物和组合物, 其包含 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 和 R 中的马库什基团之一的一个或多个元素及其各种组合。因此, 例如, 本发明关注的是 R_1 可为上文所列的一个或多个取代基, 联合任何和所有 R_2 、 R_3 和 R 取代基, 就 n 的各个值而论。

用于本发明的化合物可包含一个或多个不对称碳原子, 可存在外消旋体和旋光活性形式。围绕各个不对称碳原子的构型可以是 D 或 L 型。现有技术已知, 在 Cahn-Prelog-Ingold 命名体系中, 围绕手性碳原子的构型也可以描述成 R 或 S。本发明也关注围绕各个不对称碳原子的所有各种构型, 包括各种对映异构体和非对映异构体以及外消旋混合物, 和对映异构体、非对映异构体或两者的混合物。

在主链中, 在基团 R_2 和 R_3 连接的碳原子处存在不对称。当 n 是 1 时, 本发明化合物是下式



式 (III)

其中, R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_{50} 、 Z 和 Y 如先前所定义的。

当用于本文中时, 尽管分子内可存在其它手性中心, 术语构型将指代围绕 R_2 和 R_3 连接的碳原子的构型。因此, 当指代特定构型例如 D 或 L 时, 可以理解指的是 R_2 和 R_3 连接的碳原子的 D 或 L 立体异构体。然而, 也包括可能存在于化合物中的其它手性中心的所有可能的对映

异构体和非对映异构体。

本发明化合物涉及所有旋光异构体，即本发明化合物是 L-立体异构体或 D-立体异构体(在 R_2 和 R_3 连接的碳原子处)。这些立体异构体可为 L 和 D 立体异构体的混合物，例如外消旋混合物。优选 D 立体异构体。

更优选的是 R 构型的式 (III) 化合物，优选基本纯的对映异构体，其中取代基 R 是未被取代或被至少一个卤素基团取代的苄基，其中 R_3 是 $\text{CH}_2\text{-Q}$ ，其中 Q 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基，和其中 R_1 是甲基。优选 R 是未被取代的苄基，或被至少一个卤素基团(氟基团)取代的苄基。

根据取代基，本发明化合物也可形成加成盐。所有这些形式都在本发明范围之内，包括立体异构体形式的混合物。

所用化合物的制备描述在美国专利第 5,378,729 号和第 5,773,475 号中，这两者的内容被引入作为参考。

用于本发明的化合物，正如式 (Ib) 或/和 (IIb) 所描述的，以其自身的形式被使用，因其由于游离氨基的存在而具有碱性，可以以盐的形式使用。因此，式 (Ib) 或/和 (IIb) 化合物与大量不同无机酸和有机酸，包括药学可接受的酸形成盐。与治疗可接受的酸形成的盐当然可用于制剂的制备，其中提高了的水溶解度是最有利的。

这些药学可接受的盐也具有治疗效力。这些盐包括无机酸例如盐酸、氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐，以及有机酸例如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、高氯酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸、芳磺酸(例如对甲苯磺酸、苯磺酸)、磷酸和丙二酸等的盐。

本发明还涉及预防、减轻或/和治疗包括人类在内的哺乳动物上述疾病或病况的方法，包括施用至少一种式 (Ib) 或/和 (IIb) 化合物。

优选本发明所用的化合物以治疗有效量使用。

医师会确定该治疗剂最合适的剂量，它根据给药类型和所选的特定化合物而变化，此外，它还根据所治疗的患者、患者年龄、所治疗

的疾病类型而变化。医师通常希望以基本低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗，以小增量提高剂量，直至达到这种情况下的最佳效果。当口服给药组合物时，将需要较大量的活性剂来产生与较小量胃肠外给药相同的效果。以与可同等治疗剂相同的方式，该化合物是有用的，剂量水平与这些其它治疗剂通常采用的是相同的数量级。

在优选实施方案中，所用化合物以约 1 mg 到约 100 mg 每千克体重每天的量给药。该给药方案可由医师调整，以提供最佳治疗应答。

有这种需求的患者可用至少 50 mg/天、优选至少 200 mg/天、更优选至少 300 mg/天、最优选至少 400 mg/天的本发明化合物剂量进行治疗。一般的，有这种需求的患者可用最大 6 g/天、更优选最大 1 g/天、最优选最大 600 mg/天的剂量进行治疗。然而在某些情况下，可能需要较高或较低的剂量。

在另一个优选实施方案中，提高日剂量直至达到预定日剂量，在进一步的治疗过程中保持该预定的日剂量。

在另一个优选实施方案中，可每日施用数个分份剂量，或剂量可按比例减少，如治疗情形的紧急情况所指示。例如，可每日施用三次剂量，优选每日两次。更优选每日施用单次剂量。

在另一个优选实施方案中，可施用本发明化合物的量，其导致 0.1-15 $\mu\text{g/ml}$ (谷)和 5-18.5 $\mu\text{g/ml}$ (峰)的血浆浓度，以多数被治疗患者计算的平均数。

式 (Ib) 或/和 (IIb) 化合物可以适宜的方式给药，例如通过口服、静脉内 (水溶性的)、肌内、鞘内或皮下途径给药。优选口服或/和静脉内给药。

可制备本发明药物组合物用于上述治疗方案，尤其以上述剂量用于治疗，以影响上述血浆浓度，以上述本发明实施方案中详细说明了给药周期或/和给药途径。

在另一个优选实施方案中，上述本发明治疗有需求的哺乳动物包括人类的方法包括施用本发明化合物联合施用其它活性剂以预防、减轻或/和治疗中枢神经性疼痛。本发明化合物和其它活性剂可一起给

药，即以单次剂量形式，或可分别给药，即以分离剂量形式。因此，本发明药物组合物可包含上述本发明化合物，且还可包含其它活性剂用以预防、减轻或/和治疗中枢神经性疼痛。药物组合物可包含单次剂量形式，或可包含分离剂量形式，其包括包含上述本发明化合物的第一组合物和包含其它活性剂的第二组合物。

式(Ib)或/和(IIb)化合物可例如与惰性稀释剂或与可吸收的食用载体一起口服给药，或它可包入硬或软壳明胶胶囊，或它可压制成片，或它可直接掺入食物的奶油拌水果中。对于口服治疗给药来说，式(Ib)或/和(IIb)活性化合物可与赋形剂合用，以可摄取片、颊含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂和华夫饼干等形式使用。该组合物和制剂应当包含至少1%的式(Ib)或/和(IIb)活性化合物。组合物和制剂的百分数当然可改变，可适宜地介于单位重量的约5至约80%之间。在该治疗有用的组合物中，式(Ib)或/和(IIb)活性化合物的量是将获得适当剂量的量。本发明的优选组合物或制剂包含约10 mg到6 g的式(Ib)或/和(IIb)活性化合物。

片剂、锭剂、丸剂和胶囊等也可包含以下成分：粘合剂，例如西黄蓍胶、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、马铃薯淀粉和海藻酸等；润滑剂，例如硬脂酸镁；和甜味剂，可加入例如蔗糖、乳糖或糖精；或调味剂例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当单位剂型是胶囊时，它除了以上类型材料外可包含液体载体。

可存在各种其它材料，如包衣，或调节剂量单位的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊可用虫胶、糖或这两者进行包衣。糖浆剂或酏剂可包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂例如樱桃或橙子香料。当然，制备任何单位剂型所用的任何材料应当是药学纯的，所用的量是基本无毒的。另外，活性化合物可掺入缓释制剂和剂型。例如，被关注的缓释剂型，其中活性成分与离子交换树脂结合，该树脂可以任选用扩散膜(diffusion barrier)涂层进行涂覆以调节树脂的释放特性。

活性化合物还可胃肠外或腹膜内给药。也可以在甘油、液体、聚乙二醇及其混合物中和在油中制备分散体。在普通储存和使用条件下，这些制剂包含防腐剂以预防微生物的生长。

适合于可注射使用的药物形式包括用于临时制备无菌注射用溶液或分散体的无菌水溶液(水溶性的)或分散体和无菌粉末。在所有情况下，剂型必须是无菌的，必须是流动性的，流动性要达到易于注射的程度。在制造和储存条件下，制剂必须是稳定的，必须防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适当的混合物和植物油。可以例如通过使用包衣如卵磷脂，对于分散体来说通过维持所需的粒径，和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞等来达到抑制微生物作用。在很多情况下，优选包括等渗剂，例如蔗糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收剂，例如单硬脂酸铝和明胶，可以实现可注射组合物的延迟吸收。

通过将所需量活性化合物掺入具有以上列举的各种其它成分的适当溶剂中，如需要，接着通过过滤除菌，制备无菌注射用溶液。一般来说，通过将各种无菌活性成分掺入包含碱性分散介质和选自以上列举的所需其它成分的无菌载体中，制备分散体。对于用于制备无菌注射用溶液的无菌粉末来说，优选的制备方法是真空干燥冻干技术加上任何来自先前它的无菌过滤溶液中的其它所需成分。

当用于本文中时，“药学可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和药学活性物质的吸收延迟剂，如现有技术所熟知的。除了任何与活性成分不相容的常规介质或试剂以外，在治疗组合物中它的使用是受关注的。增补的活性成分也可以掺入组合物。

配制单位剂型或易于给药和剂量均匀的胃肠外组合物是特别有利的。文本所用的单位剂型指的是以单一剂量适合于受治疗的哺乳动物患者的物理分离单位；各个单位包含计算好了产生所需治疗效果的预

定量的活性原料，联合所需的药学载体。本发明新单位剂型的特性根据和直接取决于：(a)活性原料的独特特性和要达到的特定治疗效果，和(b)配制例如活性原料的技术领域自身的局限性，这种活性原料用于治疗患有疾病病况的活体患者疾病，所述患者的身体健康如本文所详细公开的那样受到损害。

将主要活性成分以有效量与适当药学可接受载体在上文描述的单位剂型中混和，以方便和有效给药。单位剂型可以例如包含约 10 mg 至约 6 g 量的主要活性化合物。按比例表述，活性化合物通常存在于约 1 至约 750 mg/ml 载体中。对于包含增补活性成分的组合物来说，参考常用量和所述成分的给药方式来决定剂量。

当用于本文中时，术语“患者”或“受试者”指的是温血动物，优选哺乳动物，例如猫、狗、马、奶牛、猪、小鼠、大鼠和灵长类，包括人。优选的患者是人。

术语“治疗”指的是缓解与疾病或病况有关的疼痛或减轻患者的疾病或病况。

本发明化合物以镇痛有效量给遭受前述疼痛类型的患者施用。这些量等于上文所述的治疗有效量。

下列操作实施例显示了在定义明确的中枢神经性疼痛、尤其是脊髓损伤疼痛动物模型中的性质。

所用的物质是 SPM 927，它是 Harkoseride 的同义词。标准化学命名是 (R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。

附图说明

图 1 显示了载体(空心圆圈)、10 (空心方格)、15 (实心圆圈)和 20 mg/kg (实心方格)的 SPM 927 对用弗莱氏毛(A)、掸拂 (brushing) (B)和冷(C)刺激的脊椎损伤大鼠嘶叫阈的效果。用威氏符号等级检验(A-C)，相对于 0 时的基线， $p < 0.05$ 。

图 2 显示了 20 mg/kg SPM 927 每日注射两次，对用弗莱氏毛(A)、掸拂(B)和冷(C)刺激的脊椎损伤大鼠嘶叫阈的效果。大鼠在早晨给药

之前和之后进行试验。显示了给药前阈值(空心圆圈)和给药 1 h 后阈值(实心圆圈)。虚线表示 SPM 927 给药中止。每日相对于给药前的值, * = $p < 0.05$ 和 ** = $p < 0.01$ 。相对于第 1 天基线值, † = $p < 0.05$ 和 †† = $p < 0.01$ 。用威氏符号等级检验(A-C)进行比较。

本发明还通过下列实施例进行说明。

实施例 1

SPM 927 减轻中枢神经性疼痛动物模型的神经性疼痛样行为。

材料和方法

实验开始时使用体重 200-250 g 的雄性和雌性斯-道鼠(Möllegård, Denmark)。

光化学诱导的缺血性脊髓损伤

根据先前描述的方法在雌性大鼠中制造缺血性脊髓损伤(Xu 等人, 1992)。简而言之, 用水合氯醛(300 mg/kg, 腹膜内)麻醉大鼠, 在覆在脊椎节段 T12-L1 上的皮肤上作中线切开。将动物放置在氩激光器光束下, 用光束直接对脊椎节段 T12 或 T13(脊髓节段 L3-5)照射 10 分钟。在照射即将开始前和开始后 5 分钟, 通过尾静脉以 32.5 mg/kg 的剂量静脉内注射溶于 0.9 % 盐水中的赤藓红 B (红色第 3 号, Aldrich-Chemie, Steinheim, 德国)。使用在 514 nm 处工作的可调谐氩离子激光器(Innova model 70, Coherent Laser Product Division, Palo Alto, CA)。平均光束输出强度是 160 mW。射线覆盖全部椎骨宽度, 射线长度是 1-2 mm。照射以后以多层缝合伤口, 允许大鼠恢复。手工清空膀胱 1 周。

脊髓损伤后机械和寒冷敏感性评估

用弗莱氏毛测试分等级的机械接触/压力刺激的嘶叫阈。在试验期间将大鼠温和的限制成站立位, 用弗莱氏毛在皮肤上推压, 直至细丝变弯。刺激频率大约是 1 次/秒, 每个强度的刺激进行 5-10 次。把导

致连贯发声 (> 75%应答率) 的刺激强度看成是疼痛阈。

用铅笔的钝头轻轻地敲击吻-尾方向的躯干皮肤, 测试大鼠对掸拂刺激的响应。刺激频率大约是 1 次/秒, 响应用得分分级如下: 0 = 没有可观察到的响应; 1 = 短暂发声和中度努力以避免探测物; 2 = 连贯发声和厌恶反应; 和 3 = 持续和延续的发声和攻击行为。正常大鼠对掸拂刺激没有反应 (0 分)。

用喷在剃了毛的异常疼痛皮肤区域上的氯乙烷喷涂测试对冷的响应。响应用得分分级如下: 0 = 没有可观察到的响应; 1 = 局限响应 (皮肤抽搐和收缩), 无发声; 2 = 短暂发声, 中度挣扎; 和 3 = 持续发声和攻击。

药物和统计

将 SPM 927 溶于生理盐水中, 向腹膜内注射。弗莱氏毛、掸拂和冷的数据表示为中位数 $\pm$ 中位数绝对偏差 (M. A. D.), 用威氏符号等级检验或配对 t-检验进行分析。

结果

SPM 927 的单次剂量对脊椎损伤大鼠异常性疼痛样行为的影响

10 mg/kg 的 SPM 927 没有效果, 然而 15 mg/kg 部分减轻了大多数但不是全部大鼠的机械和冷异常性疼痛 (图 1)。15 mg/kg 给药后, 对弗莱氏毛刺激的阈值的增加是明显的, 但没有回复到正常水平 (图 1a)。在该剂量下也观察到了对掸拂和冷的显著效果 (图 1B, C)。20 mg/kg 的 SPM 927 完全逆转了所有大鼠的机械和冷异常性疼痛约 2 h (图 1)。

SPM 927 反复给药对脊椎损伤大鼠的影响

动物每日注射 20 mg/kg SPM 927 两次。在早晨期间评价给药前的响应和注射后 1 h 的响应。在第 1-3 天, SPM 927 对弗莱氏毛刺激的嘶叫阈产生了增加, 类似于单次注射实验 (图 2A)。有趣的是, 在第 4

天，对弗莱氏毛刺激的给药前响应正常化了(图 2A)。从第 2 天到第 6 天，对掸拂(图 2B)和冷(图 2C)的基线响应也分别正常化了。基础敏感性的正常化持续了至少 8 而没有耐受性的迹象。7 天后中止 SPM 927 的给药，对弗莱氏毛和冷刺激的异常性疼痛在第 9 天再次出现了，但对掸拂刺激的影响维持到直至第 11 天(图 2)。

参考文献

Hao, J.-X., Xu, X.-J., Urban, L. And Wiesenfeld-Hallin, Z., Repeated administration of systemic gabapentin alleviates allodynia-like behaviours in spinally injured rats, *Neurosci. Lett.*, 2000, 280, 211-214.

von Heijne, M., Hao, J.-X., Yu, W., Sollevi, A., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z., Tolerance to the anti-allodynic effect of intrathecal r-phenylisopropyladenosine in a rat model of ischemic spinal cord lesion: lack of cross-tolerance with morphine, *Anesth Analg.*, 1998; 87:1367-1371.

Xu, X.-J., Hao, J.-X., Aldskogius, H., Seiger, Å., Wiesenfeld-Hallin, Z. Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. *Pain*, 1992; 48: 279-290.

Yeziarski RP and Burchiel, KJ (Eds), *Spinal Cord Injury Pain: Assessment, Mechanisms, Management*. IASP Press, Seattle.

Yu, W., Hao, J.X., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z. The development of morphine tolerance and dependence in rats with chronic pain. *Brain Res* 1997a; 756:141-146.

Yu, W., J.-X., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z. Comparison of the anti-allodynic and antinociceptive effects of systemic, intrathecal and intracerebroventricular morphine in a rat model of central neuropathic pain, *Europ J Pain* 1997b; 1:17-29.

图1

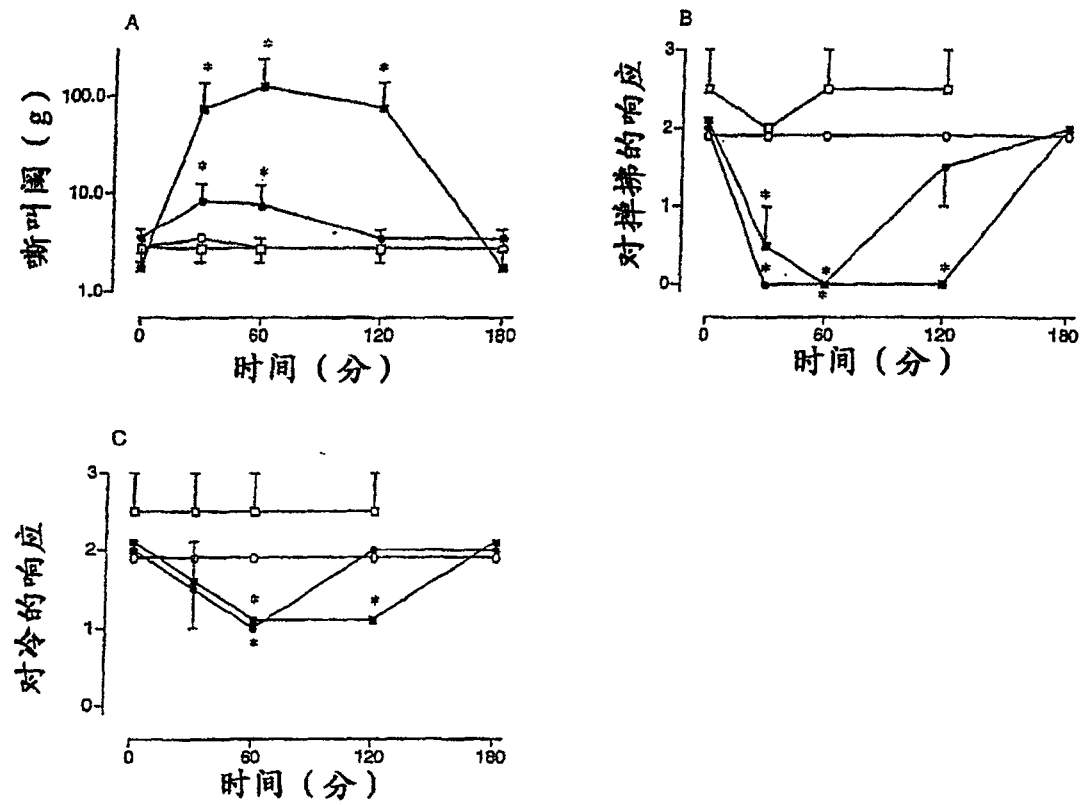


图2

