



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101346144 B

(45) 授权公告日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200680048682. 7

(22) 申请日 2006. 11. 17

(30) 优先权数据

0523550. 2 2005. 11. 18 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 06. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2006/004305 2006. 11. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02007/057691 EN 2007. 05. 24

(73) 专利权人 亨特-弗莱明有限公司

地址 英国布里斯托尔

(72) 发明人 E·武尔费特 J·R·默里

D·温尼克

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 周建秋 王凤桐

(51) Int. Cl.

A61K 31/568 (2006. 01)

A61K 31/573 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 09151197 A, 1997. 06. 10, 3.

审查员 肖西祥

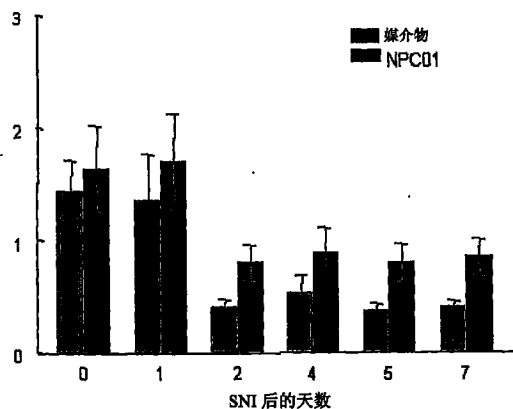
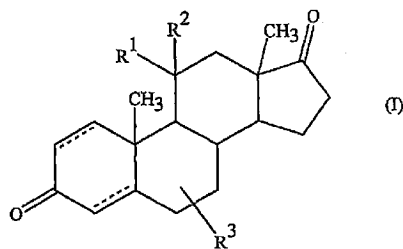
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 1 页

(54) 发明名称

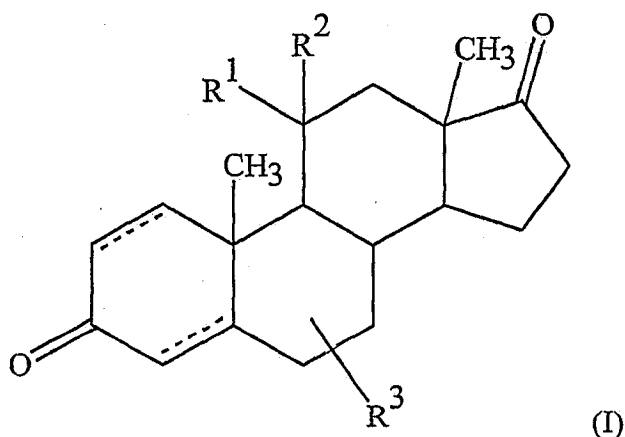
类固醇化合物衍生物在制备药物中的用途

(57) 摘要

一种式 (I) 的类固醇化合物衍生物及其药学上可接受的盐和酯, 可用于预防或治疗疼痛、促进神经损伤或损害或者疾病后的神经再生、预防或治疗脑受损伤或损害或者疾病以及神经保护, 其中, R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>中的一个表示羟基, 另一个表示氢原子; 或者 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>一起表示桥氧基; R<sup>3</sup>为氢或羟基; 以及点划线表示碳碳单键或碳碳双键。特别有用的化合物是 11-羟基-Δ<sup>4</sup>-雄烯-3, 17-二酮和 11-氧-Δ<sup>4</sup>-雄烯-3, 17-二酮或它们的衍生物。



1. 式 (I) 的类固醇化合物衍生物或者它们的药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗神经病理性疼痛的药物中的用途,



其中,

$R^1$  和  $R^2$  中的一个表示羟基, 另一个表示氢原子;

$R^3$  表示氢原子或羟基; 以及

点划线表示碳碳单键或碳碳双键;

所述衍生物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述神经病理性疼痛为中枢神经系统介导的神经病理性疼痛。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述神经病理性疼痛为慢性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏疼痛或幻觉疼痛。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述神经病理性疼痛为中风后疼痛、与脊髓损伤有关的疼痛、维生素 B12 缺陷和糖尿病性神经病中的一种。

## 类固醇化合物衍生物在制备药物中的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及类固醇化合物衍生物在治疗或者预防疼痛的治疗用途,所述疼痛尤其是但不限于是神经病性或发炎性疼痛、神经伤害和神经保护。特别是,本发明涉及某些羟基类固醇化合物衍生物如 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮的用途。更具体地,本发明涉及这些化合物特别是 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮在治疗或预防疼痛和 / 或促进神经再生或修复和 / 或神经保护方面的用途。

### 背景技术

[0002] 对周围神经的伤害导致位于背根神经节 (DRG) 的感觉神经元的细胞体内的变化,这种变化促进生存和轴突再生。在有利条件下,例如在受到挤压伤害后,大部分神经纤维成功再生。然而,在许多临床相关条件下,外伤或疾病诱发神经伤害的结果很不好,仅有有限的功能得到恢复,且常常滞后相当长的时间。在这种情况下,可能发展成神经病性或慢性疼痛。

[0003] 疼痛通常伴随着伤害或损害,并导致被影响部位的防护和固定。虽然触发不愉快的感觉和情绪体验,但受伤感受(神经元信号传导引起疼痛感)能因此产生保护和促进快速愈合。在许多病理条件下,受伤感的信息能导致功能的改变,这种改变对器官有极大的损害。

[0004] 慢性炎症或神经伤害导致初级传入神经元的许多性质和在脊髓中初级传入神经元的中枢连接发生改变,从而导致异常性疼痛(通常是对无害刺激的疼痛的感觉)、痛觉过敏(对受到的任何疼痛刺激的夸大反应)和感受区域(即施加刺激时感觉“疼痛的”的区域)的扩大。由于对中枢神经组织或周围神经组织的伤害,导致多数慢性疼痛疾病的出现。

[0005] 神经病理性疼痛可以定义为中枢神经系统或周围神经系统受到伤害或发炎所引起的疼痛。疼痛综合症的例子和这类疼痛的原因包括疼痛的糖尿病感觉神经病、酒精性神经病变、三叉神经痛、由于肿瘤入侵神经导致的与癌症相关疼痛、带状疱疹后神经痛、颞下颌疾病、肌筋膜疼痛、背痛(坐骨神经痛)、周围神经或脊髓损伤或横切(包括手术)、截肢和残肢疼痛、动静脉畸形、维生素 B12 缺陷、由抗癌症和抗艾滋治疗副作用引起的疼痛、中风后疼痛、复杂性区域疼痛综合症、与肌纤维痛相关的神经病理性疼痛、反射性交感神经营养不良、幻肢综合症、多发性硬化症疼痛、与 HIV 相关的神经病理性疼痛、与腕管相关的神经病理性疼痛、与牙齿发炎或感染相关的疼痛(牙疼)或内脏疼痛。

[0006] 类似地,疼痛(“炎症性疼痛”)也可以被炎症性疾病如结缔组织疾病所诱发。所述结缔组织疾病包括但不限于类风湿性关节炎、瓦伦贝里综合症、系统性红斑狼疮、多发性硬化症和结节性多动脉炎。此外,炎症性疼痛可能由各种化学灼伤与各种局部和系统感染所引发。

[0007] 身体的各个部位都可能出现神经病理性疼痛。灼伤性伤害也通常导致受影响身体部位的神经性痛觉过敏。对于人类,神经病理性疼痛趋于成为慢性疼痛。临床医生一般都认为神经病理性疼痛经常对用类阿片镇痛药治疗具有抵抗性、无响应或者仅仅部分响应。因

此,广泛探索神经病理性疼痛治疗的替代疗法。这些替代疗法包括使用抗抑郁剂和抗癫痫剂 (anti-epileptics),以及最近大多数使用加巴喷丁和普瑞巴林 (pregabalin) 药。各种药物都仅对 25-35% 的病例有效。此外,这些药物的有益效果维持时间短,很少能维持几周或几个月的,并且通常具有严重的副作用。这些种类的药物的副作用包括镇静、精神错乱、腹痛、腹泻、呕吐、肾毒性和肝毒性。类似地,目前对炎症性疼痛的治疗包括非类固醇化合物抗炎药和环加氧酶 II (cox-2) 抑制剂类型的药物。这些种类的药物都具有包括胃肠不适、恶心和呕吐、胃肠出血 和胃炎在内的副作用。最近发现 cox-2 抑制剂也涉及包括心脏病发作和中风在内的心血管病。

[0008] 近年来,已确定许多化合物具有调节神经病性和 / 或炎症性疼痛的行为。例如:

[0009] WO-A-03/007963 涉及氨基甲酸盐化合物的用于预防和治疗神经病理性疼痛的用途;

[0010] WO-A-03/011289 和 US-A-2003/0087965 涉及 3- 杂环和 3- 环烷氧基 -3- 苯基丙胺在治疗包括神经病理性疼痛在内的慢性疼痛中的用途;

[0011] WO-A-03/032910 涉及甲醇在治疗神经病理性疼痛中的用途;以及

[0012] EP-A-1243262 涉及已知类型的化合物在治疗炎症性疼痛如类风湿性关节炎疼痛中的用途。据说这些化合物还显示防感受伤害的效果。

[0013] 对神经病理性疼痛涉及的病理生理机理及其与紊乱的周围神经再生之间的关系知之甚少,留下了重要临床和科学课题。许多研究组已经试图通过研究已知其水平和表达模式在受伤害后的初级感觉神经元中发生变化的因子和 / 或受体来进一步阐明周围神经系统对伤害的适应性反应的机理,例如,神经营养蛋白、转化生长因子  $\beta$  超家族和各种神经肽和它们的受体。这种神经肽中的一种是甘丙肽 (galanin)。

[0014] 甘丙肽是二十九氨基酸神经肽,最早在 1983 年从猪肠分离出来 [K. Tatemoto, A. Rokaeus, H. Jornvall, T. J. McDonald and V. Mutt. Galanin—a novel biologically active peptide from porcine intestine. FEBS Lett. 164:124-128, (1983)]。甘丙肽在 < 5% 的完整的 (未损害) 成体 DRG 神经元中以低水平表达,成体 DRG 神经元主要是小直径 C- 纤维伤害感受器 [T. Hokfelt, Hallin Z. Wiesenfeld, M. Villar and T. Melander. Increase of galanin-like immunoreactivity in rat dorsal root ganglion cells after peripheral axotomy. Neurosci. Lett. 83:217-220, (1987)]。在神经切断 (轴索切断) 后,甘丙肽 mRNA 和肽水平 上升了高达 120 倍,并且在 40-50% 的所有 DRG (背根神经节) 神经元中大量表达 [T. Hokfelt, Hallin Z. Wiesenfeld, M. Villar and T. Melander. Increase of galanin-like immunoreactivity in rat dorsal root ganglion cells after peripheral axotomy. Neurosci. Lett. 83:217-220, (1987)]。肽的水平维持上升,同时神经进行再生 [T. Hokfelt, X. Zhang and Hallin Z. Wiesenfeld. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. Trends. Neurosci. 17:22-30, (1994)]。

[0015] 为了进一步研究甘丙肽在神经系统对伤害的适应性反应中所起的作用,产生了各种新的转基因小鼠品系,在所述转基因小鼠中,甘丙肽定向到 DRG 中过度表达 (Gal-OE) [F. E. Holmes, A. Bacon, R. J. Pope, P. A. Vanderplank, N. C. Kerr, M. Sukumaran, V. Pachnis and D. Wynick, Transgenic overexpression of galanin in the dorsal root

ganglia modulates pain-related behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(10) :6180-6185, (2003) and A. M. Mazarati, J. G. Hohmann, A. Bacon, H. Liu, R. Sankar, R. A. Steiner, D. Wynick and C. G. Wasterlain. Modulation of hippocampal excitability and seizures by galanin. J. Neurosci. 20(16) :6276-6281, (2000) and K. H. Blakeman, K. Holmberg, J. X. Hao, X. J. Xu, U. Kahl, U. Lendahl, T. Bartfai, Z. Wiesenfeld-Hallin and T. Hokfelt. Mice over-expressing galanin have elevated heat nociceptive threshold. Neuroreport 12(2) :423-425, (2001)]. 这些过度表达品系的小鼠中的许多对在成年小鼠中进行的机械试验和热试验的潜伏期已明显提高 [F. E. Holmes, A. Bacon, R. J. Pope, P. A. Vanderplank, N. C. Kerr, M. Sukumaran, V. Pachnis and D. Wynick. Transgenic overexpression of galanin in the dorsal root ganglia modulates pain-related behaviour. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(10) : 6180-6185, (2003) and K. H. Blakeman, K. Holmberg, J. X. Hao, X. J. Xu, U. Kahl, U. Lendahl, T. Barfai, Z. Wiesenfeld-Hallin, and T. Hokfelt. Mice over-expressing galanin have elevated heat nociceptive threshold. Neuroreport 12(2) :423-425(2001) and K. Hygge-Blakeman, P. Brumovsky, J. X. Hao, X. J. Xu, T. Hokfelt, J. N. Crawley, and Z. Wiesenfeld-Hallin. galanin over-expression decreases the development of neuropathic pain-like behaviours in mice after partial sciatic nerve injury. Brain Research 1025(1-2) :152-158, (2004)]. 在多种不同的神经病理性疼痛模型中, 它们在机械异常性疼痛 (神经病理性疼痛行为) 方面也显示明显的降低 [F. E. Holmes, A. Bacon, R. J. Pope, P. A. Vanderplank, N. C. Kerr, M. Sukumaran, V. Pachnis and D. Wynick. Transgenic overexpression of galanin in the dorsal root ganglia modulates pain-related behaviour. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(10) :6180-6185, (2003) and K. Hygge-Blakeman, P. Brumovsky, J. X. Hao, X. J. Xu, T. Hokfelt, J. N. Crawley, and Z. Wiesenfeld-Hallin. galanin over-expression decreases the development of neuropathic pain-like behaviours in mice after partial sciatic nerve injury. Brain Research 1025(1-2) : 152-158, (2004)]. 这些数据支持甘丙肽在完整的动物疼痛处理特别是随后的神经伤害中起到抑制作用的假设。这些分析结合使用大量的甘丙肽药理学工具, 产生了大量的数据, 这些数据表明在受到神经伤害后, 当甘丙肽的内源水平很高时, 甘丙肽在疼痛传递中起到抑制作用。

[0016] 甘丙肽除了起疼痛调节作用外, 已经表明甘丙肽刺激周围神经的再生并刺激培养的成年小鼠的 DRG 神经元长出神经突。在甘丙肽敲除的成年动物中, 挤压伤害坐骨神经后的周围神经再生速度降低了 35%, 并且伴随长期的感觉运动功能缺陷 [F. E. Holmes, S. Mahoney, V. R. King, A. Bacon, N. C. H. Kerr, V. Pachnis, R. Curtis, J. V. Priestley, and D. Wynick. Targeted disruption of the galanin gene reduces the number of sensory neurons and their regenerative capacity. Proc Natl Acad Sci USA 97(21) :11563-11568, (2000)]. 此外, 这些折衷的体内再生容量表现为体外神经突发生 (neuritegenesis) 缺陷, 所述神经突发生由解离的 DRG 细胞在培养中延长神经突的

能力来确定。与野生型对照相比,成体的甘丙肽敲除的产生神经突的细胞的数量减少三分之一,而神经突的平均长度被减半 [F. E. Holmes, S. Mahoney, V. R. King, A. Bacon, N. C. H. Kerr, V. Pachnis, R. Curtis, J. V. Priestley, and D. Wynick. Targeted disruption of the galanin gene reduces the number of sensory neurons and their regenerative capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(21):11563-11568, (2000)]。为了确定这些神经突长度的减短是由于成年动物中甘丙肽的缺乏而不是发育的变化导致的,将甘丙肽加入到来自成年的野生型动物和成年的甘丙肽敲除动物的培养物中。甘丙肽的加入明显促进了野生型感觉神经元的神经突生长,并充分弥补了甘丙肽敲除培养物的观察的缺陷 [S. A. Mahoney, R. Hosking, S. Farrant, F. E. Holmes, A. S. Jacoby, J. Shine, T. P. Iismaa, M. K. Scott, R. Schmidt, and D. Wynick. The second galanin receptor GalR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons. *J. Neurosci.* 23(2):416-421, (2003)]。这些结果表明,对于神经突延长和周围神经再生,成体感觉神经元依赖于甘丙肽。

[0017] 类似于甘丙肽在周围感觉神经元中起到的营养和促进生长的作用,不断有数据表明甘丙肽在中枢神经元系统中起到类似的作用。在许多体内体外伤害模型中,甘丙肽对海马起到内源神经保护因子的作用,这意味着甘丙肽或甘丙肽激动剂将在各种形式的脑疾病和脑伤害中具有治疗用途 [C. R. Elliott-Hunt, B. Marsh, A. Bacon, R. Pope, P. Vanderplank, and D. Wynick, "galanin acts as a neuroprotective factor to the hippocampus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:5105-5110, (2004); and S. Pirondi, M. Fernandez, R. Schmidt, T. Hokfelt, L. Giardino, and L. Calza "The galanin-R2 agonist AR-M 1896 reduces glutamate toxicity in primary neural hippocampal cells" *Journal of Neurochemistry* 95(3):821-833, (2005)], 所述脑疾病和脑伤害包括阿尔茨海默氏病 [PCT/GB2005/000188; and S. E. Counts, S. E. Perez, S. D. Ginsberg, S. De Lacalle, and E. J. Mufson "galanin in Alzheimer disease" *Molecular Interventions* 3(3):137-156, (2003); and Xiling Ding, David Mac Tavish, Satyabrata Kar, and Jack H. Jhamandas, "galanin attenuates beta-amyloid(A[ $\beta$ ]) toxicity in rat cholinergic basal forebrain neurons", *Neurobiology of Disease* In Press] 和多发性硬化症 [PCT/GB2005/000188]。

[0018] 红藻氨盐在甘丙肽敲除动物的海马区诱导的海马细胞死亡大于在野生型对照中诱导的海马细胞死亡。将培养物暴露在谷氨酸盐或十字孢碱中,谷氨酸盐或十字孢碱在甘丙肽敲除的器官型和分散型原代海马培养物中比在 WT(野生型)对照中诱导明显更多的神经元细胞死亡。相反地,在甘丙肽过度表达的转基因动物注射红藻氨盐后,在其海马区观察到较少的细胞死亡,在暴露于十字孢碱的甘丙肽过度表达的转基因动物的器官型培养物中观察到较少的细胞死亡。而且,当外源甘丙肽与谷氨酸盐或十字孢碱共同给予到野生型培养物中时,外源甘丙肽减少细胞死亡 [C. R. Elliott-Hunt, B. Marsh, A. Bacon, R. Pope, P. Vanderplank, and D. Wynick, "Galanin acts as a neuroprotective factor to the hippocampus" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 101:5105-5110, (2004)]。甘丙肽还降低由 A- $\beta$  肽(在 AD(阿尔茨海默氏病)中的病因试剂)在野生型小鼠中诱导的海马伤害,在甘丙肽敲除的动物中导致更大的伤害而在甘丙肽过度表达的动物中导致较小的伤害 [PCT/GB2005/000188]。此外,使用 MS(多发

性硬化症) 的实验性变态反应性脑脊髓炎 (EAE) 模型, 甘丙肽敲除的动物在早期发展比对照动物更多的严重疾病, 而甘丙肽过度表达的动物对 EAE 模型中的任何疾病的发展都有抵抗力 [PCT/GB2005/000188]。这些数据再一次表明甘丙肽对处于多种不同疾病状态的脑和脊髓都起到神经保护作用。

[0019] WO/92/12997 公开了人类甘丙肽序列及其在疼痛中的用途。

[0020] WO/92/20709 公开了许多推定的甘丙肽拮抗剂。描述的这些拮抗剂均基于甘丙肽的最前端的 12 氨基酸后为其它肽的部分序列, 即嵌合肽, 并且这些拮抗剂可用于止痛。

[0021] JP-A-6172387 公开了一种能有效抑制甘丙肽的胰岛素分泌抑制作用的合成肽和衍生物, 预期所述肽能够用作预防和治疗阿尔茨海默氏病的甘丙肽 - 拮抗物质。

[0022] WO92/15681 公开了具有人类甘丙肽氨基酸序列的肽和编码该肽的 DNA 克隆。该专利表明甘丙肽可能在胰腺活动中起作用, 并要求保护调节胰腺活动的方法或刺激生长激素产生的方法, 以及包括公开的肽的使用方法。

[0023] WO92/15015 公开了编码人类甘丙肽的 DNA 以及鉴别甘丙肽拮抗剂的方法。

[0024] EP-A-0918455 公开了受挤压伤害后的恢复 (表示坐骨神经中感觉轴突的再生能力), 与野生型小鼠相比, 在发育和长时程增强 (LTP) 期间存活神经元在缺乏甘丙肽基因的小鼠中减少了。EP-A-0918455 还公开了一种缺乏甘丙肽基因的基因工程小鼠。

[0025] WO02/096934 公开了一系列可以用于治疗如在以癫痫症中发生的痉挛性发作的甘丙肽激动剂化合物。这些甘丙肽激动剂化合物是复合有机化合物, 并且这些化合物中的一种, 即“甘诺” (“galnon”) [Wu et. al. (2003) Eur. J. Pharmacol. 482 133-137] 能同等地激活 GALR1 和 GALR2 并且对 GALR1 和 GALR2 都具有激动活性, 能够用于治疗疼痛。

[0026] 因而, 上述数据表明, 在给予啮齿动物外源甘丙肽或通过转基因上调内源甘丙肽水平都明显抑制神经病理性疼痛的行为, 并刺激周围神经的再生和轴突生长。类似地, 甘丙肽在包括中风、脑损伤、AD 或 MS 在内的许多疾病模型中对脑和脊髓起到神经保护作用。

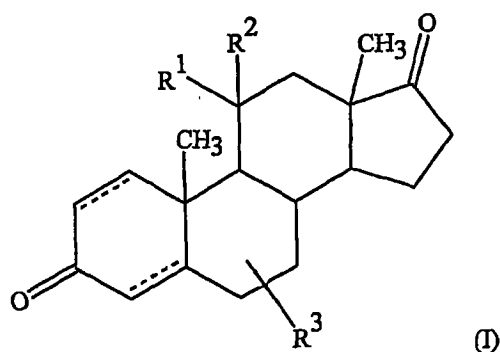
[0027] 到目前为止, 在神经系统特别是成体的 DRG 或脊髓中调节甘丙肽表达以及对神经伤害的反应的机理还不清楚。类似地, 还没有鉴定出化合物或药物能够调节甘丙肽在 DRG 或脊髓中的表达, 这与与脑下垂体中的甘丙肽表达形成对比, 脑下垂体中的甘丙肽表达被雌激素慢性暴露刺激 [M. E. Vrontakis and H. G. Friesen. Galanin an estrogen regulated hormone of the anterior pituitary gland. Proceedings of the 4<sup>th</sup> Meeting of the European Neuroendocrine Association; 25-33 (1989)]。

## 发明内容

[0028] 上述讨论的化合物没有一个是类固醇化合物。本发明的发明人意外地发现某些类固醇化合物衍生物对能有效减轻坐骨神经分支损伤 (SNI, spared nerve injury) 模型中疼痛。

[0029] 因而, 本发明的一个方面为式 (I) 化合物以及它们的药学上可接受的盐和酯在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途:

[0030]



[0031] 其中，

[0032]  $R^1$  和  $R^2$  中的一个表示羟基，另一个表示氢原子；或者

[0033]  $R^1$  和  $R^2$  一起表示桥氧基 (oxo group)；

[0034]  $R^3$  表示氢原子或羟基；以及

[0035] 点划线表示碳碳单键或碳碳双键。

[0036] 在本发明的化合物中，其中， $R^1$  或  $R^2$  表示羟基，优选  $\beta$  构型。

[0037] 这些化合物的例子为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮和 11-氧- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮。这些是由雄烯二酮 ( $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮) 通过存在于机体中的肾上腺皮质的 11 $\beta$  羟化酶以及通过糖皮质激素皮质醇的 17 位的侧链清除合成的生理物质。优选的化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮 (11 $\beta$ -OH-A)。

[0038] 式 (I) 的类固醇衍生物或它们的药学上可接受盐或酯可以单独使用，或者与其它已知疼痛治疗剂如加巴喷丁或普瑞巴林结合供给。

[0039] 根据本发明的另一方面，提供了一种预防或治疗受试者疼痛的方法，该方法包括给予有效量的式 (I) 的类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯。优选情况下，所述化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮和 11-氧- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物。尤其最优选的化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮 (11 $\beta$ -OH-A)。类固醇衍生物可以单独使用，或者与其它已知疼痛治疗剂如加巴喷丁或普瑞巴林结合供给。

[0040] 所述疼痛可以是神经病理性疼痛，优选中枢神经系统介导的神经病理性疼痛。疼痛可以是慢性疼痛、异常性疼痛（来自于正常无害刺激的疼痛感觉）、痛觉过敏（对任何受到的疼痛刺激的夸大反应）和感受区域（即当施加刺激时“疼痛的”的部位）的扩大、幻觉疼痛或炎症性疼痛。

[0041] 在进一步的选择中，疼痛可以是疼痛的糖尿病性周围神经病、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、中风后疼痛、多发性硬化症疼痛、与神经病相关的疼痛如特发性或外伤后神经病和单神经炎、与 HIV 相关的神经病理性疼痛、与癌症相关的神经病理性疼痛、与腕管相关的神经病理性疼痛、与脊髓伤害相关的疼痛、复杂区域疼痛综合症、与肌纤维痛相关的神经病理性疼痛、腰椎和颈椎疼痛、反射性交感神经营养不良、幻肢综合症或周围神经或脊髓外伤、嵌压性神经病、包含神经横切的手术、利索厄束横切、截肢和残肢疼痛、神经瘤 / 肿瘤压迫、动静脉畸形、维生素 B12 缺乏、糖尿病性神经疼痛、酒精性神经病变、由抗癌剂和抗艾滋治疗的副作用引起的疼痛、与牙齿发炎或感染相关的疼痛（牙疼）、内脏疼痛、由化学灼伤引起的疼痛、由局部或系统感染引起的疼痛、或者由结缔组织疾病引起的疼痛中的一种。所述结缔组织疾病可以是类风湿性关节炎、瓦伦贝里综合症、系统性红斑狼疮、多发性硬化

症或结节性多动脉炎。

[0042] 所述疼痛可以与癌症、外科手术、内脏损坏、头疼或外伤相关。

[0043] 根据本发明的另一方面,提供了式 (I) 类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯用于制备预防或治疗脑损伤、脑伤害或脑疾病,或者改善已经还原这种脑损伤、脑伤害或脑疾病的个体的疾病的药的用途。优选情况下,所述化合物为 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物。尤其最优选的化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮 (11 $\beta$ -OH-A)。可以预期其它合适的衍生物也可以用于本发明的用途。

[0044] 根据本发明的另一方面,提供了一种预防或治疗脑损伤、脑伤害或脑疾病或者改善已经患有这种脑损伤、脑伤害或脑疾病的个体疾病的方法,该方法包括给予有效量的式 (I) 的类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯。优选情况下,所述化合物为 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮和 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物。尤其最优选的化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮。

[0045] 所述脑伤害或脑损伤可以由栓塞中风、血栓性中风或者出血性中风、对脑或脊髓直接或间接的外伤或手术、在心肺旁路手术或肾透析期间使脑缺血或使脑栓塞损伤、心肌梗死之后的再灌注脑损伤、脑疾病、免疫性损伤、化学损伤或辐射损伤中的一种引起。所述免疫性损伤可以是细菌或病毒感染的结果。所述化学损伤可以是过度摄入酒精或过度施用治疗癌症的化疗剂导致的结果。辐射损伤可以是癌症的辐射治疗导致的结果。

[0046] 所述脑疾病优选为阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森症 (PD)、多发性硬化症 (MS) 或变体克罗伊茨费尔特-雅各布病 (CJD) 中的一种。

[0047] 根据本发明的又一方面,提供了一种式 (I) 类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯在制备用于促进神经再生、神经修复或神经保护的药物中的用途。优选情况下,所述化合物为 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮和 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物。尤其最优选的化合物为 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮。

[0048] 有利地,这些化合物可以促进例如遭受包括 AD、PD 和 MS 在内的神经伤害、疾病或损伤之后的神经再生和 / 或修复。

[0049] 根据本发明的另一方面,提供了一种促进受试者中的神经再生、神经修复或神经保护的方法,该方法包括给予受试者有效量的式 (I) 的类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯。优选情况下,所述化合物选自 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮和 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物。

[0050] 本发明的化合物可以用于修复任何情况下的神经损伤、伤害或疾病,其中如由于缺血或缺氧导致了神经损伤或神经缺失。神经损伤或缺失可能由于慢性神经退化疾病如在阿尔茨海默氏病或帕金森症导致的。类似地,本发明的化合物可以用于治疗多发性硬化症。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于治疗或预防疼痛的药物组合物,该组合物含有有效量的至少一种式 (I) 的类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯。优选情况下,该组合物含有 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物,以及合适的赋形剂。最优选情况下,所述组合物含有 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮。

[0052] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于治疗或预防脑损伤、脑伤害或脑疾病或

者改善患有这种脑损伤、脑伤害或脑疾病的个体的疾病的药物组合物,该组合物含有有效量的式 (I) 类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯。优选情况下,所述组合物含有 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物中的至少一种以及合适的赋形剂。最优选情况下,所述组合物含有 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮。

[0053] 方便的是,这些化合物可以预防或减少细胞死亡。

[0054] 本发明还提供了一种用于促进神经再生或神经修复和神经保护的药物组合物,该组合物含有有效量的式 (I) 的类固醇衍生物或者它们的药学上可接受的盐或酯以及合适的赋形剂。优选情况下,所述组合物含有 11-羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或 11-氧- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮或者它们的衍生物中的至少一种。

[0055] 本发明的药物组合物可以含有一种或多种式 (I) 类固醇衍生物和它们的药学上可接受的盐或酯,或者它们与任何药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的组合。

[0056] 可以用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括,例如离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质、如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态硅石、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。这些酯中的一种或多种可以用作前体药物。

[0057] 本发明的药物组合物可以通过口服、肠胃外、注射、无针设备、喷雾吸入、局部、直肠、鼻内、口腔、阴道或埋置的储器给予。口服给药或通过注射或无针设备给药是优选的。本文中使用的术语“肠胃外的”包括皮下的、皮内的、静脉内的、肌肉内的、关节内的、滑膜内的、胸骨内的、鞘内的、损害内的和颅内的注射或输注技术。

[0058] 当所述药物组合物通过注射或无针设备给予时,可以是水性悬浮液或油质悬浮液的灭菌注射制剂的形式或者是水性悬浮液或油质悬浮液的适合通过无针设备送药的形式。该悬浮液可以通过本领域公知技术使用合适的分散剂或润湿剂(如吐温 80)和悬浮剂进行配制。所述灭菌注射制剂或者适合通过无针设备送药的形式也可以是在无毒的可接受的注射稀释剂或溶剂中的溶液或悬浮液,例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受媒介物和溶剂可以为甘露醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常使用灭菌、固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,任何温和的固定油都可以使用,包括合成的单或二甘油酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙基(polyoxyethylated)形式,由于是天然的药学上可接受的油,可用于制备可注射制剂。这些油性溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂如水杨酸苯酯(Ph. Helv)或类似醇。

[0059] 本发明的药物组合物可以以任何可接受的口服剂量型给予,所述口服剂量型包括但不限于胶囊、片剂和水性悬浮液和水溶液。当以片剂用于口服时,通常被使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂入硬脂酸镁通常也可以加入。当以胶囊型用于口服时,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当以水性悬浮液用于口服时,活性成分与乳化剂和悬浮剂结合使用。如果需要的话,可以加入甜味剂和/或风味剂和/或着色剂。

[0060] 本发明的组合物也可以以栓剂的形式通过直肠给药栓剂的形式给予。这些组合物可以通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合制得,所述赋形剂在室温下为固

体但在直肠温度下为液体,从而能够在直肠中熔解释放出活性组分。这种材料包括但不限于可可油、蜂蜡和聚乙二醇。

[0061] 当所希望的治疗涉及通过局部施用容易到达的部位或器官时,本发明药物组合物的局部给予特别有用。对于局部施用于皮肤时,该药物组合物应当用含有悬浮或溶解在载体中的活性组分的合适的软膏配制。用于本发明的组合物局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体石蜡、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯复合物、乳化蜡和水。可选择地,所述药物组合物可以用含有悬浮或溶解在载体中的活性组分的合适的乳液或膏配制。合适的载体包括,例如,矿物油、山梨聚糖单硬脂酸酯、多乙氧基醚 60 (polysorbate 60)、鲸蜡酯蜡 (cetyl esters wax)、鲸蜡醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。本发明的药物组合物也可以通过直肠栓剂或合适的灌肠剂局部施用于较低肠道。局部的透皮贴剂 (transdermal patch) 也包括在本发明中。

[0062] 本发明的药物组合物可以通过鼻用气化喷雾剂 (nasal aerosol) 或吸入剂给予。这种组合物根据本领域公知的药物制剂技术进行制备,并且可以使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、吸收促进剂以提高生物利用度、碳氟化合物、和 / 或本领域已知的其它加溶剂或分散剂,将该组合物制成在盐水中的溶液。

#### 附图说明

[0063] 通过参考以下非限定性实施例和附图对本发明进行进一步的阐述。其中:

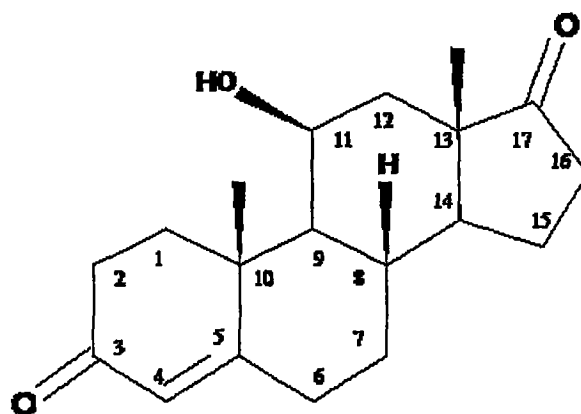
[0064] 图 1 为说明每天口服  $11\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮 7 天对完整的成年小鼠机械性伤害感受的效果和对随后处于神经病理性疼痛的坐骨神经分支损伤 (SNI) 模型 7 天以上的小鼠的机械异常性疼痛的效果的实验结果的柱状图。

#### 具体实施方式

[0065] 实施例

[0066] A、 $11\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮的制备方法

[0067]



[0068]  $11\beta$ -羟基- $\Delta^4$ -雄烯-3,17-二酮通过氢化可的松氧化反应的一步法合成。将原材料溶解在乙酸中,并与铊酸钠在黑暗中反应过夜。然后过滤混合物,并用二氯甲烷洗涤。分离出有机相,用水洗涤,用碳酸氢钠中和 (至 pH8)。再次分离出有机相,然后洗涤、干燥和过滤。最后,减压除去有机溶剂。通过用乙酸乙酯 / 庚烷重结晶得到纯品。

[0069] B、生物学方法

[0070] 动物

[0071] 所有动物均为标准饲料喂养和自由饮水。在英国动物住所管理 (United Kingdom Home Office) 草案和指南范围内进行动物护理和处理。用成年小鼠 (10-12 周, 25-30 克) 进行所有实验 (n = 8/ 基因型)。

[0072] 外科手术

[0073] 使用芬太尼 (Hypnorm) (0.315 毫克 / 毫升的柠檬芬太尼 (Fentanyl citrate) 酸盐 + 10 毫克 / 毫升的氟氨雷司 (Fluanisone), Jansson) : 速眠安 (Hypnovel) (5 毫克 / 毫升的咪唑安定 (Midazolam), Roche) : 水的比例为 1 : 1 : 2 以 4 微升 / 克的量麻醉小鼠。使用最近描述的坐骨神经分支损伤 (SNI) 模型神经病理性疼痛 (Holmes et. al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 1006180-6185)。在坐骨神经分成三叉后, 通过结扎两支坐骨神经并使另一支保持完整进行坐骨神经分支损伤模型。这种方法使得坐骨神经发生部分去神经支配, 这导致感受疼痛域的异常性疼痛和扩展。在这些模型中的疼痛行为非常接近许多人神经病理性疼痛疾病, 例如与糖尿病、酒精中毒和外伤相关的那些疾病 [Decoster and Woolf (2000) Pain 87149-158 ; Woolf and Doubell (1994) Curr. Opin. Neurobiol. 4525-534]。在右腿紧接膝盖的上方的侧后部切个切口, 暴露坐骨神经的三个终端支 : 腓总神经、胫骨神经和腓肠神经。腓总神经和腓肠神经用 7/0 丝紧紧绑住, 并切割末梢至捆绑处以除去约 2 毫米的末梢神经残干。在操作过程不改变胫骨支。缝合上层肌肉和皮肤, 使动物康复。在假手术动物中, 坐骨神经支被暴露但未被损害。

[0074] 行为测试

[0075] 在所有的测试中, 观察者不能分辨出小鼠的基因型。使用重 0.005 克至最大 3.63 克的一系列校准机械痛超敏检测仪 (von Frey filaments (Stoeling)) 测量机械极限。将动物放在置于提升的栅格中的塑料围栏 (Perspex enclosure) (Ugo Basile) 内, 并在测试前适应至少 2 小时。使用上-下测试范例评价各个后掌的机械敏感性, 以确定对 50% 的刺激引起缩回反应所需的极限力 [F. E. Holmes, A. Bacon, R. J. Pope, P. A. Vanderplank, N. C. Kerr, M. Sukumaran, VPachnis, and D. Wynick. Transgenic overexpression of galanin in the dorsal root ganglia modulates pain-related behaviour. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(10) :6180-6185, (2003)]。

[0076] 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮对小鼠中的机械感受伤害感受的效果

[0077] 在每天的上午 9 点通过口服强饲法对 8 只 10-12 周的成年雄性小鼠给予 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮 2 周。在第 8 天进行 SNI 损害。当测试发生时, 在每天的下午 2 点测试机械感受极限。结果表明, 当在 SNI 手术后的 7 天的每天 (或每隔一天) 的下午 2 点进行测试时, 11 $\beta$ -羟基- $\Delta$ 4-雄烯-3,17-二酮明显和显著地削弱机械感受异常性疼痛 (慢性疼痛行为)。结果示于图 1 中。

[0078] 令人意外的是, 本发明的化合物对疼痛是由过度机械刺激引起的简单疼痛模型没有作用。然而, 它们对神经病理性疼痛型的 SNI 模型能起作用, 由此表明这些化合物对治疗神经病理性疼痛有效。

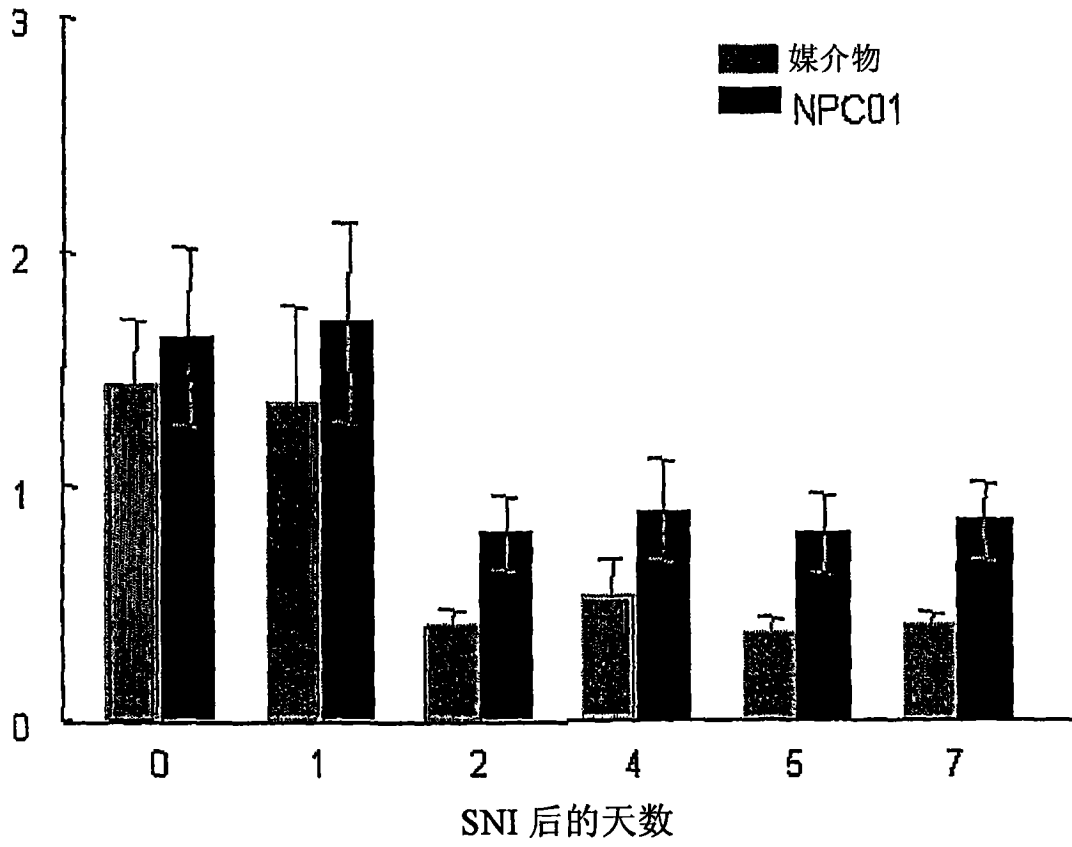


图 1