



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102497864 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201080036098. 6

(22) 申请日 2010. 08. 12

(30) 优先权数据

09382144. 5 2009. 08. 14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/061720 2010. 08. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/018487 EN 2011. 02. 17

(73) 专利权人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 何塞·曼努埃尔·贝延斯-卡夫雷拉

赫尔穆特·海因里希·布施曼

何塞·米格尔·贝拉·埃纳德斯

丹尼尔·萨马尼略-卡斯塔涅多

弗朗西斯卡-拉斐尔·涅托-洛佩斯

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

A61P 25/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101010302 A, 2007. 08. 01, 说明书第 4-5 页式 I 化合物, 第 7 页 24-25 行, 第 9 页 19-21 行, 第 14 页实施例化合物 61, 第 62-63 页.

CN 101395157 A, 2009. 03. 25, 说明书 41-42 页, 实施例化合物 4-12.

ROH D-H et al. Intrathecal injection of the $\sigma 1$ receptor antagonist BD1047 blocks both mechanical allodynia and increases in spinal NR1 expression during the induction phase of rodent neuropathic pain. 《ANESTHESIOLOGY》. 2008, 第 109 卷 (第 5 期), 879-889.

审查员 段洁

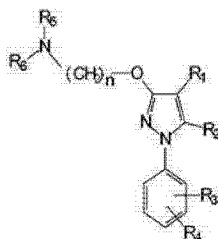
权利要求书1页 说明书25页 附图17页

(54) 发明名称

用于预防或治疗由化疗诱发的疼痛的 σ 配体

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的 σ 配体在预防或治疗由化疗剂诱发的疼痛, 特别是由紫杉烷类、长春花生物碱或含铂化疗药物诱发的疼痛中的用途。



1. 一种组合物在制备预防或治疗由化疗诱发的疼痛的药物中的用途,其中所述组合物包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐和选自紫杉醇、奥沙利铂或顺铂的化疗药物。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述组合物包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉的盐酸盐和选自紫杉醇、奥沙利铂或顺铂的化疗药物。

3. 根据权利要求 1 所述的用途,其中疼痛选自异常性疼痛、感觉过敏和神经病变。

4. 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防由化疗诱发的疼痛的药物中的用途,其中该化疗药物选自紫杉醇、奥沙利铂、顺铂。

5. 根据权利要求 4 所述的用途,其中 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉的药学上可接受的盐为其盐酸盐。

6. 根据权利要求 4 所述的用途,其中疼痛选自异常性疼痛、感觉过敏和神经病变。

7. 根据权利要求 3 所述的用途,其中所述神经病变包括外周神经性疼痛、神经痛和神经炎。

8. 根据权利要求 3 所述的用途,其中所述感觉过敏包括痛觉阈值减低和痛觉过敏。

9. 根据权利要求 3 所述的用途,其中所述异常性疼痛是灼痛。

10. 根据权利要求 6 所述的用途,其中所述神经病变包括外周神经性疼痛、神经痛和神经炎。

11. 根据权利要求 6 所述的用途,其中所述感觉过敏包括痛觉阈值减低和痛觉过敏。

12. 根据权利要求 6 所述的用途,其中所述异常性疼痛是灼痛。

用于预防或治疗由化疗诱发的疼痛的 σ 配体

技术领域

[0001] 本发明涉及一组 σ 受体配体在预防或治疗由化疗产生的疼痛中的用途。本发明还涉及 σ 受体配体和化疗剂的组合, 以及其在预防或治疗由化疗产生的疼痛中的用途。

技术背景

[0002] 疼痛病情的治疗在医药领域非常重要。目前对附加疼痛的治疗有广泛的需求。在近期应用镇痛剂领域发表的大量科学文献中记录了对疼痛病情具体治疗的迫切需求。

[0003] 疼痛由国际疼痛研究协会 (IASP) 定义为“与实际或潜在的组织损伤相关或依据这种损伤描述的不愉快的感觉和情绪体验”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。尽管疼痛总是主观的, 但能够将其原因或症状分类。一些最相关的疼痛亚型是神经性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏和外周神经病变。

[0004] 另一方面, 癌症及其相关治疗是世界上健康的一些最大的关注点。化疗与外科手术结合或作为手术的替代, 在大多数病例中是控制或帮助癌症患者所选择的方法。

[0005] 化疗通常定义为使用化学物质治疗癌症、肿瘤或恶性肿瘤, 并且在本发明中是指使用细胞毒类或细胞抑制药物, 其称为化疗药物。通常其是全身治疗。癌症治疗中的化疗由设计用于延缓癌症肿瘤的快速生长、缩小肿瘤、杀死癌细胞和预防癌症扩散的强效化疗药物的个性化组合组成。化疗药物预防细胞以癌细胞分裂典型的、不受控制的方式复制。

[0006] 外周神经毒性是癌症化疗临床中重要的并发症。对于几种最有效的药物 (例如, 紫杉烷类、长春花生物碱、顺铂、硼替佐米、沙利度胺和来那度胺), 神经毒性是剂量限制性的, 并且有时候迫使另外的成功治疗终止 (Polomano 和 Bennett, Pain Med., 2001, 2(1), 8-14; Park 等, Curr. Med. Chem, 2008, 15(29), 3081-94)。因为这些药物是多数恶性血液病和实体瘤的治疗选择, 每年有成百上千患者受其影响。来自抗肿瘤药诱发的神经毒性的感觉异常囊括从很多患者中的轻度感觉异常或感觉迟钝到某些患者中的慢性疼痛外周神经病变的病情 (Quasthoff 和 Hartung, J. Neurol., 2002, 249(1), 9-17)。神经病变的发生和严重性取决于单剂量强度、治疗持续时间、累积剂量、先前或同时使用其他神经性药物进行治疗和诸如糖尿病和酗酒的共存病情 (Alberts 等, Anticancer Drugs, 1995, 6(3), 369-83; Postma 等, Ann. Oncol., 1995, 6(5), 489-94; Forsyth 等, J. Neurooncol., 1997, 35(1), 47-53; Quasthoff 和 Hartung, J. Neurol., 2002, 249(1), 9-17)。本领域技术人员已知, 在相当多的病例中出现化疗所致的伴随神经性疼痛、异常性疼痛和痛觉过敏的外周神经病变。这些是由化疗药物的神经毒性所致的非常具体的症状。这些症状的治疗对保全遭受痛苦的患者生命至关重要 (Mielke 等, Eur. J. Cancer, 2006, 42(1), 24-30; Park 等, Curr. Med. Chem., 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou 等, Blood, 2008, 112(5), 1593-9)。遗憾的是, 还未找到对化疗诱发的外周神经病变的有效治疗 (Wolf 等, Eur. J. Cancer, 2008, 44(11), 1507-15)。

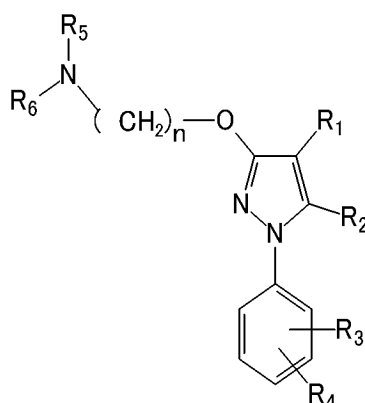
[0007] 因此, 需要提供对疼痛, 特别是对化疗后产生的神经性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏和外周神经病变的新型的预防和治疗。

[0008] 发明简述

[0009] 本发明的发明人令人惊奇地发现并证明了施用某种特殊 σ 受体配体能够高效预防或治疗由化疗产生的疼痛。当疼痛为神经性疼痛、异常性疼痛或痛觉过敏时它们特别有效。当疼痛已经产生,在抗肿瘤药物后施用 σ 受体配体时,其能够高效治疗由化疗诱发的神经性疼痛。更令人惊奇的是,本发明证明了同时施用这些 σ 受体配体和化疗药物可预防由化疗后通常会产生的疼痛。因此, σ 受体配体对治疗(当疼痛已经产生,在化疗药物后施用 σ 受体配体)和预防(同时施用 σ 受体配体和化疗药物)化疗诱发的神经性疼痛都有效。

[0010] 因此,本发明的一个方面涉及同时、单独或连续施用至少一种 σ 受体配体和至少一种化疗药物的组合,其中该 σ 配体具有通式(I):

[0011]



(I)

[0012] 其中

[0013] R_1 选自由氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的杂环烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素组成的组;

[0014] R_2 选自由氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的,芳香族或非芳香族杂环基、取代或未取代的杂环烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素组成的组;

[0015] R_3 和 R_4 独立地选自由氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的,芳香族或非芳香族杂环基、取代或未取代的杂环烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素组成的组,或它们一起形成任选地取代的稠环系统;

[0016] R_5 和 R_6 独立地选自由氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的,芳香族或非芳香族杂环基、取代或未取代的杂环烷基、 $-\text{COR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素组成的组;

NR_8 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 和卤素组成的组，或与它们连接的氮原子一起形成取代或未取代的，芳香族或非芳香族杂环基团；

[0017] n 选自 1、2、3、4、5、6、7 和 8；

[0018] t 是 1、2 或 3；

[0019] R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的，芳香族或非芳香族杂环基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基和卤素；

[0020] 或其药学上可接受的盐、异构体、前药或溶剂化物。

[0021] 另一方面，本发明涉及如上限定的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、前药或溶剂化物在预防或治疗由化疗诱发的疼痛中的用途。

[0022] 本发明的另一方面涉及如上限定的组合在生产药物中的用途。

[0023] 本发明的另一方面涉及如上限定的组合在预防或治疗由化疗诱发的疼痛中的用途。

[0024] 本发明的另一方面是治疗遭受由化疗诱发或可能由于化疗治疗产生的疼痛的患者的方法，其包含对所需这种治疗或预防的患者施用治疗有效量的如上限定的式 (I) 的 σ 配体。

[0025] 这些方面及其优选的实施方案还另外在权利要求中限定。

附图说明

[0026] 图 1：在小鼠体内诱发冷 - 异常性疼痛的紫杉醇的时程。每一点和垂直线表明在至少 12 只小鼠中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. (标准误差均值)。在紫杉醇治疗组和赋形剂治疗组的值之间的统计显著差异： $*p < 0.05$ ； $**p < 0.01$ ；及在治疗前的一天和治疗后的天数中的值之间的统计显著差异： $\#p < 0.05$ ； $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0027] 图 2：施用紫杉醇后第 10 天，对向小鼠体内单次皮下注射化合物 63 (32、64 或 128mg/kg) 或生理盐水的后爪舔 / 咬 (丙酮试验) 持续时间的影响的时程。每一点和垂直线表明在 14 ~ 22 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M.。在治疗后同一天中化合物 63 治疗组和生理盐水治疗组之间的统计显著差异： $*p < 0.05$ ； $**p < 0.01$ ；及在治疗前的一天和施用药物或生理盐水后第 10 天的不同时间点获得的值之间的统计显著差异： $\#p < 0.05$ ； $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0028] 图 3：施用紫杉醇赋形剂后第 10 天，对向小鼠体内单次皮下注射化合物 63 (64mg/kg) 或生理盐水的后爪舔 / 咬 (丙酮试验) 持续时间的影响的时程。每一点和垂直线表明在 11 ~ 14 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M.。在任意观测时间点都没有观测到两组之间的统计显著差异；在治疗前的一天和施用药物或生理盐水后的第 10 天的不同时间点获得的值之间的统计显著差异： $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0029] 图 4：在丙酮试验中同时施用紫杉醇 + 化合物 63 (64mg/kg) 和紫杉醇 + 生理盐水对后爪舔 / 咬持续时间的影响的时程。每一点和垂直线表明在 25 ~ 35 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M.。与紫杉醇 + 生理盐水相比的统计显著差异： $*p < 0.05$ ， $**p < 0.01$ ；及

在治疗前的一天和治疗后的天数中的值之间的统计显著差异 : $\#p < 0.05$, $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0030] 图 5 :同时施用紫杉醇赋形剂 + 化合物 63 (64mg/kg) 和紫杉醇赋形剂 + 生理盐水对后爪舔 / 咬 (丙酮试验) 的持续时间的影响的时程。每一点和垂直线表明在 15 ~ 20 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在任意观测时间点,或与它们自己的治疗前的一天的值比较,都没有观测到两组之间的统计显著差异 (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0031] 图 6 :在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠体内紫杉醇诱发冷异常性疼痛的时程。每一点和垂直线表明在 48 只 (野生型) 和 21 只 (敲除) 动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在治疗后的同一天在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠之间的统计显著差异 : $^{**}p < 0.01$;及在预治疗的一天和治疗后的天数中的值之间的统计显著差异 : $\#p < 0.05$; $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0032] 图 7 :在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠体内紫杉醇赋形剂对丙酮试验中后爪舔 / 咬的持续时间的影响的时程。每一点和垂直线表明在 31 只 (野生型) 和 15 只 (敲除) 动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在任意观测时间点,或与它们自己的治疗前的一天值比较,都没有发现两组之间的统计显著差异 (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0033] 图 8 :在小鼠体内紫杉醇诱发的机械性异常性疼痛的时程。每一点和垂直线表明在 32 ~ 34 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在治疗后的同一天在紫杉醇治疗组和赋形剂治疗组之间的统计显著差异 : $^{**}p < 0.01$;及在治疗前的一天和治疗后的天数中的值之间的统计显著差异 : $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0034] 图 9 :施用紫杉醇后第 10 天,向小鼠体内单次皮下注射化合物 63 (64mg/kg) 或生理盐水的缩后爪阈力的影响的时间曲线。每一点和垂直线表明在 10 ~ 14 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在治疗后的同一时间化合物 63 治疗和生理盐水治疗组之间的统计显著差异 : $^{**}p < 0.01$;及在治疗前的一天和施用药物或生理盐水后第 10 天的不同时间点获得的值之间的统计显著差异 : $\#p < 0.05$; $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0035] 图 10 :施用紫杉醇赋形剂后第 10 天,向小鼠体内单次皮下注射化合物 63 (64mg/kg) 或生理盐水的缩后爪阈力的影响的时程。每一点和垂直线表明在 7 ~ 10 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在任意观测时间点,或与它们自己的治疗前的一天的值比较的每个组内都没有发现两组之间的统计显著差异 (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0036] 图 11 :在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠体内紫杉醇诱发机械性异常性疼痛的时间曲线。每一点和垂直线表明在 18 只 (野生型) 和 20 只 (敲除) 动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在治疗后的同一天在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠之间的统计显著差异 : $^{*}p < 0.05$; $^{**}p < 0.01$;及在治疗前的一天和治疗后的天数中的值之间的统计显著差异 : $\#\#p < 0.01$ (双因素重复测量方差分析后进行纽曼 - 科伊尔斯检验)。

[0037] 图 12 :在 $\sigma-1$ 受体敲除和野生型小鼠体内紫杉醇赋形剂对缩后爪阈力的影响的时程。每一点和垂直线表明在 12 只动物中获得的值的平均值 $\pm$ S. E. M. 。在任意观测时间

点,或与它们自己的治疗前的一天值和治疗后的天数的值比较都没有发现两组之间的统计显著差异(双因素重复测量方差分析后进行纽曼-科伊尔斯检验)。

[0038] 图 13:在大鼠体内奥沙利铂诱发神经病变的慢性模型中,化合物 63 的预防性(同时施用范例)抗异常性疼痛效果(丙酮试验/反应时间)。结果以秒数/实验组/试验日表示为缩爪的反应时间(平均值 $\pm$ S.E.M.),用个体反应时间(两只后爪获得的反应时间平均值)计算。与 HPMC/蒸馏水治疗组相比 ##;###: $p < 0.01$ 和 $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。与 0.5% HPMC/奥沙利铂治疗组相比 ***: $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。

[0039] 图 14:在大鼠体内奥沙利铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63(奥沙利铂后施用)的抗异常性疼痛效果(丙酮试验/反应时间)。结果以秒数/实验组/试验日表示为缩爪的反应时间(平均值 $\pm$ S.E.M.),用个体反应时间(两只后爪获得的反应时间均值)计算。与 HPMC/蒸馏水治疗组相比 ##;###: $p < 0.01$ 和 $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。与 0.5% HPMC/奥沙利铂治疗组相比 ***、**和 *: $p < 0.001$ 、 $p < 0.01$ 和 $p < 0.05$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。

[0040] 图 15:在大鼠体内奥沙利铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63 的预防性(同时施用范例)抗异常性疼痛效果(丙酮试验/累积冷分数)。结果(累积冷得分)表示为两只后爪/实验组/试验日获得的 6 个得分总和的平均值 $\pm$ S.E.M.。与 HPMC/蒸馏水治疗组相比 ###: $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。与 0.5% HPMC/奥沙利铂治疗组相比 ***: $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。

[0041] 图 16:在大鼠体内奥沙利铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63(奥沙利铂后施用)的抗异常性疼痛效果(丙酮试验/累积冷得分)。结果(累积冷得分)表示为两只后爪/实验组/试验日获得的 6 个得分总和的平均值 $\pm$ S.E.M.。与 HPMC/蒸馏水治疗组相比 ###: $p < 0.001$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。与 0.5% HPMC/奥沙利铂治疗组相比 ***和 *: $p < 0.001$ 和 $p < 0.05$,显著的双因素方差分析后进行 Bonferroni 检验定级。

[0042] 图 17:在大鼠体内顺铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63 的急性治疗效果。施用顺铂(1mg/kg),每周一次,持续 5 周,并在第 5 周施用化合物 63(64mg/kg)(试验前 50 分钟)。

[0043] 图 18:在大鼠体内顺铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63 的预防效果。同时施用顺铂(1mg/kg)和化合物 63(25mg/kg),每周一天,持续 5 周。

[0044] 发明详述

[0045] 在本发明的上下文中,以下术语的详细说明如下。

[0046] “烷基”指的是含有 1 至 12 个碳原子的不含有不饱和链的直连或支链烃链基,并通过单键与分子的其他部分连接,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,诸如芳基、卤素、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧羰基、氨基、硝基、巯基、烷硫基等。如果由芳基取代,其相当于“芳基”基团,诸如苄基和苯乙基。优选的烷基具有 1 至 6 个碳原子。

[0047] “烯基”是指由 2 至 12 个碳原子组成并具有一个或多个不饱和键的烷基。

[0048] “环烷基”是指稳定的 3 至 10 元的单环或二环基,其是饱和或部分饱和的,并且其只由碳和氢原子组成,诸如环己基或金刚烷基。除非在说明书中另有特殊陈述,术语“环烷基”的意思是包括环烷基,其任选地由一个或多个取代基,诸如烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷氧基、羧基、烷氧羰基等取代。

[0049] “芳基”是指单个或多个芳香环基,其包括含有单独和 / 或稠芳基的多环基。典型的芳基含有 1 至 3 个单独环或稠环,和 6 至大约 18 个碳环原子,诸如苯基、萘基、蒽基、菲基或蒽基。芳基可以任选地由一个或多个取代基,诸如羟基、巯基、卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氨基、酰基、烷氧羰基等取代。

[0050] “杂环基”是指稳定的 3 至 15 元环基,其由碳原子和 1 至 5 个杂原子组成(该杂原子选自氮、氧和硫组成的组),优选地具有一个或多个杂原子的 4 至 8 元环,更优选的具有一个或多个杂原子的 5 或 6 元环。其可以是芳香族或非芳香族。为了达到本发明的目的,杂环可以是单环、双环或三环环系统,其可以包括稠环系统;而且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地氧化;氮原子可以任选地季铵化;而且杂环基可以部分或全部饱和或是芳香族。此类杂环的例子包括但不限于吡啶、苯并咪唑,苯并噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡咯、哌啶、哌嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃、香豆素、吗啉;吡咯、吡唑、恶唑、异恶唑、三唑、咪唑等。

[0051] “烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上限定的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

[0052] “氨基”是指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 的基团,任选地季铵化,其中 R_a 和 R_b 是如上限定的独立的烷基,例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、丙氨基等。

[0053] “卤素 (Hal)”或“卤素 (hal)”是指溴、氯、碘或氟。

[0054] 本文涉及的本发明化合物中的取代基团是指特定的基团,其可以在一个或多个可用位置由一个或多个合适基团取代,例如卤素,诸如氟、氯、溴和碘;氰基;羟基;硝基;叠氮基;链烷酰基如 C_{1-6} 链烷酰基,诸如酰基等等;羧酰氨基;烷基,包括具有 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子,更优选地 1 至 3 个碳原子的基团;烯基和炔基基团,包括具有一个或多个不饱和键和 2 至大约 12 个碳,或 2 至大约 6 个碳原子的基团;烷氧基,具有一个或多个氧键和 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的基团;芳氧基,诸如苯氧基;烷硫基,包括具有一个或多个硫醚键和 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的一部分;烷基亚磺酰基,包括具有一个或多个亚磺酰基键和 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的基团;烷基磺酰基,包括具有一个或多个磺酰基键和 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的基团;氮烷基,诸如具有一个或多个 N 原子和 1 至大约 12 个碳原子,或 1 至大约 6 个碳原子的基团;具有 6 个或更多碳的碳环芳基,特别是苯基或萘基和诸如苄基的芳烷基。除非另有说明,任选地取代基可以在基团的每个可取代位置进行取代,并且每个取代基是相互独立的。

[0055] 术语“盐”必须理解为根据本发明使用的任何形式的活性化合物,其中所述化合物是离子形式或是带电荷的,与抗衡离子(阳离子或阴离子)耦合或溶液形式。这种限定还包括季铵盐和活性分子与其他分子和离子的复合物,特别地,通过离子相互作用形成的复合物。该限定特别地包括生理上接受的盐;该术语必须理解为等同于“药学上可接受的盐”。

[0056] 在本发明的上下文中术语“药学上可接受的盐”是指任何盐,当以适当方式用于治

疗,特别地对人类和 / 或哺乳动物应用或使用,其是生理上耐受的(通常是指无毒,特别地,是因为含有抗衡离子)。在本发明的上下文中,特别地当用于人类和 / 或哺乳动物时,这些生理上接受的盐可以用阳离子或碱性基团形成,并理解为通过根据本发明使用的至少一种化合物-通常是酸(去质子化的)-形成的盐,诸如阴离子和至少一个生理上耐受的阳离子,优选是无机的。特别优选的是具有碱和碱土金属的盐,以及用铵离子(NH_4^+)形成的盐。优选的盐是用(单)或(双)钠、(单)或(双)钾、镁或钙形成的盐。在本发明的上下文中,特别地当用于人类和 / 或哺乳动物时,这些生理上接受的盐还可以用阴离子或酸形成,并理解为通过根据本发明使用的至少一种化合物-通常是质子化的-形成的盐,例如在氮中-诸如阳离子和至少一个生理上耐受的阴离子。在本发明的上下文中,特别是当用于人类和 / 或哺乳动物时,这种限定具体包括通过生理上耐受的酸形成的盐,也就是用生理上耐受的有机或无机酸的特异性活性化合物的盐。这种类型的盐的例子用以下物质形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸或柠檬酸。

[0057] 根据本发明,术语“溶剂化物”应该理解为根据本发明的任何形式的活性化合物,其中所述化合物通过非共价键与另一个分子(通常是极性溶剂)结合,特别包括水化物和醇化物,诸如甲醇化物。优选的溶剂化物是水化物。

[0058] 式 I 的化合物的前药的任意化合物也在本发明的范围内。术语“前药”具有广义上的含义,并包含在体内转化成本发明的化合物的那些衍生物。前药的例子包括但不限于式 I 的化合物的衍生物和代谢物,其包括生物水解部分,诸如生物水解酰胺、生物水解酯、生物水解氨基甲酸酯、生物水解碳酸盐、生物水解脲和生物水解磷酸盐类似物。优选地,具有羧基功能基团的化合物的前药是羧酸的低烷基酯。羧酸酯通过酯化存在于分子上的任意羧酸基团而容易地形成。前药能够典型地使用众所周知的方法制备,诸如那些由 Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和 “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) 所描述的方法。

[0059] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括在由化疗诱发的疼痛发病后根除、除去、逆转、缓和、减轻或控制这种疼痛。

[0060] 如本文所使用的,术语“预防(prevention)”、“预防(preventing)”、“预防性(preventive)”、“预防(prevent)”和预防(prophylaxis)是指避免、最小化或在疾病或病情发病或产生前使其不易发病的治疗能力(本文是疼痛是由化疗诱发的情况下)。

[0061] 如本文所使用的,术语“化疗”或“化疗药物”广义地涉及使用化学药物以治疗癌症、肿瘤或恶性肿瘤。

[0062] 根据本发明的“由化疗产生”限定为:a) 在化疗开始后或伴随化疗开始时产生和 b) 因而在使用化疗药物的同时或在其后产生。因此,治疗的症状可能由化疗药物的毒性、细胞毒性或特别地,外周神经毒性诱发或归因于它们。

[0063] 在优选的实施方案中,式(I)的化合物中的 R_1 选自H、 $-\text{COR}_6$ 和取代或未取代的烷基。更优选地, R_1 选自H、甲基和乙酰基。更优选的实施方案是 R_1 是H。

[0064] 在另一优选的实施方案中, R_2 代表H或烷基,更优选的为甲基。

[0065] 在本发明的还一优选的实施方案中, R_3 和 R_4 位于苯基的间位和对位,优选地它们

独立地选自卤素和取代或未取代的烷基。

[0066] 在本发明的特别优选的实施方案中, R_3 和 R_4 与苯基一起形成任选地取代稠环系统,更优选地萘基环系统。

[0067] 并且,在本发明的上下文中,优选的实施方案中 n 选自 2、3、4,更优选的 n 是 2。

[0068] 最后,在另一实施方案中,优选的是 R_5 和 R_6 各自独立地是 C_{1-6} 烷基,或与连接它们的氮原子一起形成吗啉基、吡啶基或吡咯烷基团。更优选地, R_5 和 R_6 一起形成吗啉-4-基基团。

[0069] 在本发明的优选变体中,本发明的组合包含式 (I) 的 σ 配体,其选自:

[0070] [1]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉

[0071] [2]2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺

[0072] [3]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑

[0073] [4]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑

[0074] [5]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶

[0075] [6]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑

[0076] [7]3-{1-[2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基]哌啶-4-基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0077] [8]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-4-甲基哌嗪

[0078] [9]乙基 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌嗪羧酸盐

[0079] [10]1-(4-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酮

[0080] [11]4-{2-[1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉

[0081] [12]1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑

[0082] [13]1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑

[0083] [14]1-[2-(1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基)乙基]哌啶

[0084] [15]1-{2-[1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑

[0085] [16]4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉

[0086] [17]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑

[0087] [18]1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑

[0088] [19]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶

[0089] [20]1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1H-咪唑

[0090] [21]2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0091] [22]4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉

[0092] [23]1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑

[0093] [24]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶

[0094] [25]1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-甲基哌嗪

- [0095] [26] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1H-咪唑
- [0096] [27] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁-1-胺
- [0097] [28] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-4-苯基哌啶
- [0098] [29] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-6,7-二氢-1H-吡啶-4(5H)-酮
- [0099] [30] 2-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-1,2,3,4-四氢异喹啉
- [0100] [31] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉
- [0101] [32] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺
- [0102] [33] 1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑
- [0103] [34] 1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑
- [0104] [35] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶
- [0105] [36] 2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉
- [0106] [37] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉
- [0107] [38] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺
- [0108] [39] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑
- [0109] [40] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶
- [0110] [41] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑
- [0111] [42] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌嗪
- [0112] [43] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吡咯烷-3-胺
- [0113] [44] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉
- [0114] [45] 4-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉
- [0115] [46] 2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基乙胺
- [0116] [47] 1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑
- [0117] [48] 1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]-1H-吡唑
- [0118] [49] 1-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶
- [0119] [50] 4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}吗啉
- [0120] [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}-2,6-二甲基吗啉
- [0121] [52] 1-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}哌啶
- [0122] [53] 1-(3,4-二氯苯基)-3-[4-(吡咯烷-1-基)丁氧基]-1H-吡唑
- [0123] [55] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N,N-二乙基丁-1-胺
- [0124] [56] N-苄基-4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-甲基丁-1-胺
- [0125] [57] 4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-N-(2-甲氧乙基)-N-甲基丁-1-胺

- [0126] [58] 4-{4-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]丁基}硫代吗啉
- [0127] [59] 1-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-(2-吗啉代乙氧基)-1H-吡唑-4-基]乙酮
- [0128] [60] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-4-基}乙酮
- [0129] [61] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡唑-4-基}乙酮
- [0130] [62] 1-{1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(二乙氨基)乙氧基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}乙酮
- [0131] [63] 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉
- [0132] [64] N,N-二乙基-2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙胺
- [0133] [65] 1-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}哌啶
- [0134] [66] 5-甲基-1-(萘-2-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡唑
- [0135] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药。
- [0136] 在本发明更优选的变体中，式(I)的 σ 配体是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉。在本发明的实施例中，这种特殊化合物指定为化合物63。
- [0137] 在本发明还更优选的变体中，式(I)的 σ 配体是4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉盐酸盐。
- [0138] 本文涉及的任意化合物旨在代表这种特殊化合物以及特定变种或形式。特别地，本文涉及的化合物可能具有不对称中心，因而以不同对映体或非对映体形式存在。因此，本文涉及的任何特定化合物旨在代表任意一种外消旋体，一个或多个对映体形式、一个或多个非对映体形式及其混合物。同样地，关于双键的立体异构或几何异构也是可能的，因而在某些例子中，分子可能以(E)-异构体或(Z)-异构体(反式和顺式异构体)形式存在。如果分子含有数个双键，每个双键会具有其自身的立体异构现象，这可能等同或有别于分子的其他双键的立体异构现象。此外，本文涉及的化合物可能作为阻转异构体存在。本文涉及的化合物的所有立体异构体，包括对映体、非对映异构体，几何异构体和阻转异构体及其混合物，都被认为包含在本发明的范围内。
- [0139] 此外，本文涉及的任意化合物可作为互变异构体存在。具体地，术语互变异构体是指化合物的两个或更多结构异构体中的一个，其以均衡状态存在，并容易从一种异构体形式转化成另一种。常见的互变异构体对是胺-亚胺、酰胺-亚胺酸、酮-烯醇、内酰胺-内酰亚胺等等。
- [0140] 除非另有说明，本发明的化合物还旨在包括同位素标记形式，即只在一个或多个同位素富集的原子上不同的化合物。例如，具有当前结构的化合物，除了至少一个氢原子由氘或氚取代之外，或除了至少一个碳由 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳原子取代之外，或至少一个氮由 ^{15}N 富集的氮取代之外，这些都在本发明的范围内。
- [0141] 式(I)的化合物或其盐或溶剂化物优选地是药学上可接受的或大体上纯净的形式。根据药学上可接受的形式尤其是指，除去正常的药物添加剂诸如稀释液和负载体之外具有药学上可接受的纯度水平，并且不包括在正常剂量水平上被认为有毒的材料。药品的

纯度水平优选地在 50% 以上,更优选地在 70% 以上,最优选地在 90% 以上。在优选的实施方案中,式 (I) 的化合物或其盐、溶剂化物或前药的纯度水平在 95% 以上。

[0142] 能够如之前的申请 W02006/021462 所公开的制备式 (I) 的化合物和其盐或溶剂化物。

[0143] 在本发明优选的实施方案中,疼痛由选自源于铂、植物碱、硼替佐米、沙利度胺及其衍生物和萜烯(萜类化合物)的药物的化疗药物诱发。

[0144] 更优选地,源于铂的药物是商用的顺铂、卡铂或奥沙利铂。

[0145] “植物碱”(和萜类化合物)是源于植物的生物碱,其通过抑制微管功能来阻断细胞分裂。由于微管对细胞分裂至关重要,对其抑制还阻止了细胞有丝分裂。植物碱的主要例子是长春花生物碱和紫杉烷类。

[0146] “长春花生物碱”连接到微管蛋白的特异性位点,抑制微管蛋白组装到微管(细胞周期的有丝分裂期)。它们源于马达加斯加长春花、长春花(*Catharanthus roseus*)(之前已知为 *Vinca rosea*)。优选的长春花生物碱包括长春新碱、长春花碱、长春瑞滨和长春地辛。

[0147] “紫杉烷类”源于太平洋紫杉,短叶紫杉。紫杉烷类增强微管的稳定性,细胞分裂后期阻止染色体分离。在本发明中优选的紫杉烷类包括紫杉醇和多西紫杉醇。

[0148] 能够诱发疼痛并能用式 (I) 的 σ 配体预防或治疗疼痛的化疗药物的例子(根据它们的商标)是:

[0149] 13-顺-视黄酸、2-CdA、2-氯脱氧腺苷、5-氟尿嘧啶 5-FU、6-巯基嘌呤、6-MP、6-TG 6-硫鸟嘌呤、Abraxane、维甲酸®、放线菌素-D、阿霉素®、Atracuril®、安归宁®、氢化可的松®、阿地白介素、阿仑单抗、ALIMTA、阿利维 A 酸、Alkaban-AQ®、左旋溶内瘤素®、全反式维甲酸、 α 干扰素、六甲蜜胺、氮甲蝶呤、阿米斯丁、氮鲁米特、阿那格雷、尼鲁米特®、阿纳托(司)唑、阿拉伯糖胞嘧啶、阿糖胞苷、阿法达贝泊汀®、阿可达®、瑞宁得®、依西美坦®、奈拉滨®、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、ATRA、阿瓦斯汀®、阿扎胞苷、卡介苗、卡氮芥、贝伐单抗、贝沙罗汀、BEXXAR®、比卡鲁胺、卡氮芥、硫酸博来霉素®、博来霉素、硼替佐米、白消安、白舒非®、C225、甲酰四氢叶酸钙、Campath®、盐酸伊立替康和山梨醇注射剂®、喜树碱-11、卡培他滨、Carac TM、卡铂、卡莫司汀、卡莫司汀晶圆、卡索地司®、CC-5013、洛莫司汀(o)、顺-二氯二氨铂(t)、环己亚硝脲(t)、柔红霉素盐酸盐(t)、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、嗜橙菌因子、克拉屈滨、可的松、放线菌素 D(t)、CPT-11(o)、环磷酰胺、氮鲁米特(t)、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体、阿糖胞苷(t)、环磷酰胺®、氮烯唑胺、D 放线菌素、达依泊汀 α 、道诺霉素、道诺红菌素、盐酸道诺霉素(t)、道诺红菌素脂质体、枸橼酸柔红霉素脂质体(t)、地塞米松、强的松龙(t)、去氢可的松(t)、地尼白介素、毒素连接物、脂质体阿糖胞苷注射剂(t)、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松磷酸钠(t)、右丙亚胺、二羟蒽二酮(o)、DIC(t)、Diodex(t)、多西紫杉醇、盐酸多柔比星脂质体(t)、阿霉素、阿霉素脂质体、Droxia(t)、三嗪咪唑胺、氮烯唑胺(t)、醋酸甲泼尼龙(t)、氟尿嘧啶(t)、利普安(t)、表阿霉素(t)、奥沙利铂(t)、左旋门冬酰胺酶(t)、雌莫司汀(t)、表柔比星、依泊爱汀 α 、爱必妥、埃罗替尼、欧文氏菌 L-天门冬酰胺酶(t)、雌氮芥、阿米福汀、凡毕复(t)、表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷、表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷磷酸酯(t)、金雀花碱(t)、盐酸雷洛昔芬片(t)、依西美坦、法乐通(t)、氟维司群(t)、弗隆®、非拉司汀、氟尿苷、氟达拉滨(t)、氟达拉滨、氟尿嘧啶(t)、

氟尿嘧啶、氟尿嘧啶（乳霜）、氟羟甲睾酮、氟他胺、亚叶酸（o）、FUDR(t)、氟维司群、粒细胞集落刺激因子（t）、吉非替尼、吉西他滨、吉姆单抗奥唑米星、健择（t）、Gleevec™、卡莫司汀植入剂（t）、粒-巨噬细胞集落刺激因子（o）、戈舍瑞林、粒细胞集落刺激因子（t）、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（o）、氟羟甲睾酮（t）、赫赛汀（t）、地塞米松（t）、克瘤灵（t）、六甲蜜胺（t）、六甲蜜胺（t）、和美斯（t）、羟基脲（t）、醋酸氢化可的松（t）、氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松丁二酸钠、氢化可的松磷酸（t）、羟基脲、替伊莫单抗、替伊莫单抗、依达比星®、去甲氧基柔红霉素异环磷酰胺®、 α -干扰素、异环磷酰胺、白细胞介素-11、白细胞介素-2、甲磺酸伊马替尼、咪唑甲酰胺、 α -干扰素、干扰素 α -2b（聚乙二醇共轭）（o）、白细胞介素-2（t）、白细胞介素-11（o）、内含子A®（干扰素 α -2b）、易瑞沙®、依立替康、异维甲酸、门冬酰胺酶（t）、氢化可的松（t）、L-天门冬酰胺酶（t）、LCR(o)、来那度胺（来那度胺）、来曲唑、甲酰四氢叶酸、瘤可宁（t）、亮氨酸（t）、亮脯利特、长春新碱（o）、克拉立平（t）、脂质体阿糖胞苷（t）、液体强的松（t）、环己亚硝脲、左旋苯丙氨酸氮芥（o）、苯丙氨酸氮芥（o）、醋酸亮丙瑞林（t）、醋酸亮丙瑞林储库型长效混悬（t）、甲苯肼（t）、Maxidex(t)、氮芥、氮芥盐酸盐、Medrralone(t)、甲基强的松龙®、甲地孕酮醋酸盐（t）、甲地孕酮、醋酸甲地孕酮（o）、苯丙氨酸氮芥、巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、美钠针剂（t）、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠（o）、甲基强的松龙、强的松（t）、丝裂霉素、丝裂霉素-C(o)、米托蒽醌、M-强的松龙（t）、MTC(o)、甲氨蝶呤（o）、盐酸氮芥（t）、氮芥、突变霉素（t）、马勒兰（t）、Mylocel(t)、米罗他（t）、新霉酰胺（t）、奈拉滨、环磷酰胺注射剂（t）、培非格司亭（t）、奥普瑞白介素（t）、非格司亭（t）、多吉美®、Nilandron(t)、尼鲁米特、喷司他丁粉针剂®、氮芥（o）、他莫昔芬（t）、诺消灵（t）、奥曲肽、醋酸奥曲肽（o）、培门冬酶注射剂（t）、长春灭瘟碱（t）、Onxal(t)、奥普瑞白介素、Orapred(t)、泼尼松制剂（t）、奥沙利铂、紫杉醇、与蛋白结合的紫杉醇、氨羟二磷酸二钠、阿利维A酸（t）、伯尔定（t）、泼尼松磷酸钠制剂（t）、聚乙二醇干扰素、培门冬酶、乙二醇化非格司亭、聚乙二醇内含子（t）、PEG-L-天门冬酰胺酶、培美曲塞、喷司他丁、苯丙氨酸氮芥（o）、顺铂（t）、顺铂-AQ（t）、强的松龙、强的松、拨龙（t）、甲基苄肼、重组人类红细胞生成素A®、阿地白介素（t）、Prolifeprospan 20 使用卡莫司汀植入（t）、巯基嘌呤（t）、雷洛昔芬、雷利米得®、甲氨蝶呤胶囊剂（t）、B细胞单克隆抗体（t）、利妥昔、人干扰素-A®、（干扰素 α -2a）Rubex(t)、红比霉素盐酸盐（t）、善宁®、善宁LAR(t)、沙莫司亭、琥钠氢可松（t）、琥钠甲强龙（t）、索拉非尼、STI-571、链佐星、SU11248、舒尼替尼、舒尼替尼®、三苯氧胺、特罗凯®、格列卫（t）、紫杉醇®、泰索帝（t）、替莫唑胺®、替莫唑胺、表鬼臼毒噻吩糖苷、三亚乙基硫代磷酰胺（o）、沙利度胺、沙立度胺®、泰斯卡介苗（t）、硫鸟嘌呤、硫鸟嘌呤片剂（t）、硫代磷酰胺（o）、塞替派粉针剂（t）、噻替派、泰斯®、拓扑杀（t）、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥单抗、维甲酸、甲氨蝶呤（t）、三氧二砷（t）、噻替派（o）、长春新碱（o）、长春花碱（t）、万科注射剂®、依托泊苷（t）、维A酸胶囊剂（t）、醋酸亮丙瑞林植入剂（t）、阿扎胞苷（t）、长春花碱、长春花碱硫酸盐（o）、硫酸长春新碱注射剂（t）、长春新碱、长春瑞滨、长春瑞滨酒石酸盐（o）、长春花碱（o）、鬼臼毒素（o）、鬼臼乙叉苷（t）、卫萌（t）、卡培他滨®、聚谷氨酸紫杉醇、链脲霉素（t）、Zevalin™、ADR-529 右旋丙亚胺（t）、戈舍瑞林®、唑来膦酸和唑来膦酸®。

[0150] 其他用于癌症治疗（大多是化疗）的药物是：

[0151] （作为商标）：5%咪喹莫特乳膏、力比泰、环丙氯地孕酮、瑞宁得、博雷亚、楷莱、

依立替康、卡索地司、6-D-色氨酸高那瑞林、奥沙利铂、Eutirox、氟维司群、弗隆、健择、Gonapeptyl、Grisetin、赫赛汀、左亚叶酸钙、米托坦、Megafren、美特维克、新霉酰胺、他莫昔芬、诺消灵、伯尔定、亮丙瑞林、Prostacur、布舍瑞林、他莫昔芬芬克、紫杉醇、泰索帝、丙酸睾酮油剂、Elmu/环戊丙酸睾酮、拓优得、Utefos、依托泊苷、卡培他滨、戈舍瑞林；

[0152] （作为活性化合物）：阿纳托（司）唑、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡培他滨、顺铂、卡铂、阿霉素、多西紫杉醇、依托泊苷、氟维司群、吉西他滨、戈舍瑞林、依立替康、来曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、雷替曲塞、它莫西芬、喃氟啉、曲普瑞林、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨和长春地辛。

[0153] 在本发明优选的实施方案中，化疗药物选自紫杉烷类、长春花生物碱、源于铂、硼替佐米或沙利度胺的药物及其衍生物。优选地，化疗药物选自紫杉醇、奥沙利铂、顺铂、长春新碱、硼替佐米、沙利度胺或来那度胺，

[0154] 在本发明更优选的实施方案中，化疗药物是紫杉烷，特别是紫杉醇。紫杉醇（紫杉醇®）是治疗实体瘤的最有效并且普遍使用的抗肿瘤药物之一。其具有两个严重的副作用，骨髓抑制和外周神经毒性。粒细胞集落刺激因子在大多数患者中有效地对抗中性白细胞减少症。然而，没有可接受的治疗用于抑制或将神经损伤减到最低，使得神经毒性成为主要的剂量限制性副作用（Rowinsky 等，Semin. Oncol., 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15；Rowinsky 等，J. Clin. Oncol., 1993b, 11 (10), 2010-20；Wasserheit 等，J. Clin. Oncol., 1996, 14 (7), 1993-9；Gordon 等，J. Clin. Oncol., 1997, 15 (5), 1965-73；Mielke 等，Eur. J. Cancer, 2006, 42 (1), 24-30）。紫杉醇诱发的神经毒性典型地表现为感觉神经病变，最常见的症状是麻木、麻刺感、灼痛和冷异常性疼痛（Rowinsky 等，Semin. Oncol., 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15；Chaudhry 等，Ann. Neurol., 1994, 35 (3), 304-11；Forsyth 等，J. Neurooncol., 1997, 35 (1), 47-53；Dougherty 等，Pain, 2004, 109 (1-2), 132-42）。感觉症状通常在脚部对称性发生，但有时候同时出现在手和脚上（Rowinsky 等，Semin. Oncol., 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15；Quasthoff 和 Hartung, J. Neurol., 2002, 249 (1), 9-17；Mielke 等，Eur. J. Cancer, 2006, 42 (1), 24-30）。临床显著数量罹患紫杉醇诱发神经病变的患者遭受神经性疼痛。例如，对用 135、175 和 250 ~ 300mg/m²剂量的紫杉醇治疗的 27 名患者进行研究，有 50%、79% 和 100% 的患者出现神经性症状，在 0、21% 和 71% 的患者中发展到剂量限制性神经毒性（Postma 等，Ann. Oncol., 1995, 6 (5), 489-94）。

[0155] 在本发明另一更优选的实施方案中，化疗药物是含铂药物，特别是奥沙利铂或顺铂。这些基于铂的化疗主要用于治疗实体瘤，特别是结肠直肠癌，也包括卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌和肺癌，但它们的临床应用严重受限于剂量限制性神经毒性。由这种类别的抗癌药物诱发的神经毒性的特征在于，在四肢远端表现为神经性疼痛症状的剂量依赖性疼痛的外周感觉神经病变（即麻木、麻刺感、灼痛、异常性疼痛和痛觉过敏）。奥沙利铂治疗导致两种形式的神经毒性：急性和慢性。急性形式发生于大于 90% 的患者身上，而且可能在注入或完成的时间内就开始了，其通常是自限性的，并可能通过暴露于寒冷中而使情况恶化。慢性神经病变是累积性的，最常见于接受总剂量 ≥ 540mg/m² 的患者身上。尽管是感觉神经病变，强度可能增加到某种程度而损害生理功能，诸如持物和书写（Cersosimo RJ., Ann. Pharmacother., 2005, 39 (1), 128-135）。

[0156] 本发明的优选组合包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙

基} 吗啉(化合物 63)和选自紫杉醇、奥沙利铂、顺铂和长春新碱的化疗药物的组合。

[0157] 本发明更优选的组合包含 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和紫杉醇的组合、4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和奥沙利铂的组合以及 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉和顺铂的组合。

[0158] 在另外优选的实施方案中,将对上述式以及化疗药物中不同基团和取代基的上述优选组合起来。本发明还指这样的组合。

[0159] 本发明的组合可以因其同时、单独或连续施用而使用至少药学上可接受的负载体、添加剂、佐剂或赋形剂制备。其具有的隐含意思是,两种活性化合物的组合可以下列形式施用:

[0160] - 作为相同药物制剂的一部分的组合,然后两种活性化合物总是同时施用。

[0161] - 作为两个单元的组合,每个单元具有一种活性物质,其提供同时、连续或单独施用的可能性。

[0162] 在特别的实施方案中,式(I)的 σ 配体独立于化疗药物(即两个单元)但是在同一时间施用。

[0163] 在另一特别的实施方案中,体首先施用式(I)的 σ 配,然后单独或连续施用化疗药物。

[0164] 这些施用的特殊方式优选地用于预防由化疗产生的疼痛。

[0165] 在还一特别的实施方案中,首先施用化疗药物,然后如上所述的单独或连续施用式(I)的 σ 配体。

[0166] 这种特殊方式的施用优选地用于治疗由化疗产生的疼痛。

[0167] 辅助材料或添加剂能够从负载体、赋形剂、支持材料、润滑剂、填料、溶剂、稀释剂、着色剂、诸如糖、抗氧化剂和/或粘合剂的气味调节剂中选择。如果是栓剂,这可能意味着蜡或脂肪酸酯或防腐剂、乳化剂和/或肠外应用的负载体。这些辅助材料和/或添加剂的选择和使用量将取决于药物组成的应用形式。

[0168] 根据本发明药物组合能够适于任何形式的施用,无论是口服或肠外,例如肺、鼻、直肠和/或静脉的施用。因此,根据本发明的制剂可以适于局部或全身应用,特别是皮肤、皮下、肌肉内、关节内、腹膜内、肺、口腔、舌下、鼻、经皮、鞘、口服或肠外应用。

[0169] 口服应用的合适制剂是药片、药丸、嚼剂、胶囊、颗粒、滴剂或糖浆。

[0170] 肠外应用的合适制剂是溶液、悬浮液、可复水的干制剂或喷剂。

[0171] 本发明的组合可以制备成溶解形式的沉积物或小片以进行经皮应用。

[0172] 皮肤应用包括软膏、凝胶剂、乳膏、洗剂、悬浮液或乳剂。

[0173] 直肠应用的合适形式是通过栓剂。

[0174] 如上所述,式(I)的化合物适用于预防或治疗由化疗诱发的疼痛。优选地,疼痛由选自紫杉烷类、长春花生物碱、源于铂、硼替佐米或沙利度胺的药物及其衍生物的化疗药物诱发。优选地,化疗药物选自紫杉醇、奥沙利铂、顺铂、长春新碱、硼替佐米、沙利度胺或来那度胺,更优选地其选自紫杉醇、奥沙利铂或顺铂。

[0175] 另外,通式(I)的至少一种化合物和至少一种化疗药物的组合适用于预防或治疗由于化疗产生的疼痛。用于预防或治疗疼痛的这种组合能够同时、单独或连续施用。考虑

用单次或重复施用的方式预防或治疗由于化疗产生的疼痛。

[0176] 因此,本发明的另一方面涉及用于预防或治疗由化疗诱发的疼痛的如上限定的组合。

[0177] 在特殊的实施方案中,所述组合用于预防由化疗诱发的疼痛。

[0178] 在另一特殊的实施方案中,所述组合用于治疗由化疗诱发的疼痛。

[0179] 在本发明特殊的实施方案中,疼痛是外周神经性疼痛、异常性疼痛、灼痛、痛觉过敏、感觉过敏、疼痛性触觉过敏、神经痛、神经炎或神经病变。更优选地,疼痛是冷异常性疼痛或机械性异常疼痛。

[0180] “神经性疼痛 (Neuropathic pain)”由 IASP 定义为“由神经系统中的原发损害或功能异常触发或引发的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。为了达到本发明的目的,将此术语视为“神经性疼痛 (Neurogenic Pain)”的同义词,其由 IASP 定义为“由外周或中枢神经系统中的原发损害、功能异常或暂时性焦虑触发或引发的疼痛”。根据本发明神经性疼痛限于化疗产生的神经性疼痛,意为通过化疗中使用化疗药物诱发的疼痛。这种疼痛最可能的原因是化疗药物的神经毒性,更具体地,是其外周神经毒性。

[0181] 根据 IASP “异常性疼痛”定义为“由通常不会引起疼痛的刺激引发的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。根据 IASP “外周神经性疼痛”定义为“由外周神经系统中的原发损害或功能异常触发或引发的疼痛”,和“外周神经性疼痛”定义为“由外周神经系统中的原发损害、功能异常或暂时性焦虑触发或引发的疼痛”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213)。

[0182] 根据 IASP “灼痛”定义为“在外伤神经损害后持久灼痛、异常性疼痛和痛觉过敏,通常伴随血管收缩和催汗机能障碍以及后期营养的改变的症状”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。

[0183] 根据 IASP “痛觉过敏”定义为“对一般疼痛刺激的增强的应答”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211)。

[0184] 根据 IASP “感觉过敏”定义为“对除了感觉之外的刺激的增强的敏感度”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211)。

[0185] 根据 IASP “疼痛性触觉过敏”定义为“特征为对刺激,特别是重复性刺激以及增强阈的异常疼痛反应的疼痛症状”(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

[0186] IASP 列出“异常性疼痛”、“痛觉过敏”和“疼痛性触觉过敏”的以下区别 (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212) :

[0187]

异常性疼痛	低阈	刺激和应答模式不同
痛觉过敏	增强应答	刺激和应答率相同

[0188]

疼痛性触觉过敏	高阈 增强应答	刺激和应答率可能相同或不同
---------	------------	---------------

[0189] 根据 IASP “神经痛” 定义为“神经 (nerve) 或神经 (nerves) 的分布中的疼痛” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 212)。

[0190] 根据 IASP “神经炎” 定义为“神经 (nerve) 或神经 (nerves) 的炎症” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 212)。

[0191] 根据 IASP “神经病变 / 神经炎” 定义为“神经中的功能障碍或病理变化 : 在一个神经中是单神经病变, 几个神经是多元单神经病变, 如果是弥散和两侧的情况, 是多神经病变” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press(2002), 212)。

[0192] 在本发明的一个实施方案中, 优选使用治疗有效量的式 (I) 的化合物。内科医生会决定目前最合适的的治疗剂的剂量, 而且其会随着施用形式和选择的特定化合物而改变, 此外, 其会随着接受治疗的患者、患者的年龄、癌症的类型和治疗的疼痛而改变。他通常希望用实质上比化合物的最佳剂量小的剂量开始治疗, 并通过小额增量来增加剂量直到达到这种情况下的最佳效果。当通过口服施用组合物时, 会需要较大量的活性剂来产生与肠外施用的较小量的活性剂同样的效果。化合物与可比较的治疗剂以相同的方式发挥作用, 而且相同量级的剂量水平通常应用于这些其他治疗剂。

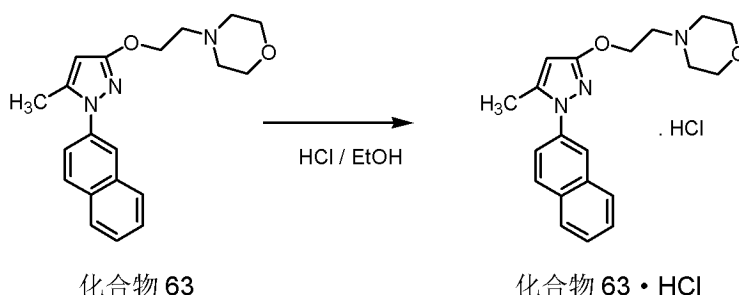
[0193] 例如, 必须施用于患者的给药方案会取决于患者的体重、应用类型、疾病的状况和严重程度。优选的剂量方案包含施用 0.5 ~ 100mg/kg 范围内的式 (I) 的化合物和 0.15 ~ 15mg/kg 的化疗药物, 而且每日施用单或多剂量。

[0194] 以下实施例和图仅为说明本发明的特定实施方案而不能认为是以任何形式对其的限制。

具体实施例

[0195] 实施例 1. 4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉 (化合物 63) 及其盐酸盐的合成

[0196]



[0197] 能够如之前申请 W02006/021462 中所公开的制备化合物 63。其盐酸盐能够通过下列步骤获得：

[0198] 将化合物 63 (6.39g) 在 HCl 饱和的乙醇中溶解, 然后搅拌混合物几分钟并将其蒸干。将残余物从异丙醇中结晶。第一次结晶后的母液通过浓缩进行第二次结晶。两次结晶一起得到 5.24g (63%) 的相应盐酸盐 (m.p. = 197 ~ 199°C)。

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :10, 85 (bs, 1H), 7, 95 (m, 4H), 7, 7 (dd, $J = 2, 2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 7, 55 (m, 2H), 5, 9 (s, 1H), 4, 55 (m, 2H), 3, 95 (m, 2H), 3, 75 (m, 2H), 3, 55-3, 4 (m, 4H), 3, 2 (m, 2H), 2, 35 (s, 3H)。

[0200] HPLC 纯度 :99.8%

[0201] 实施例 2. 在 小鼠体内紫杉醇诱发的神经病变模型中化合物 63 的预防和治疗抗异常性疼痛效果的评估。

[0202] 常规程序

[0203] 对 CD-1 小鼠 (Charles River, 美国) 施行实验, 每个实验组至少 $n = 10$ 。通过每天一次, 持续 5 天腹腔注射施用紫杉醇来产生紫杉醇诱发的疼痛的外周神经病变。对照动物接受相同体积的溶剂 (乙醇和聚氧乙烯蓖麻油的混合物)。

[0204] 用如前所述的电子驱动的 Von Frey 细丝法 (Dynamic Plantar Aesthesiometer, Ugo Basile, Varese, 意大利) 评估机械异常性疼痛 (Nieto 等, Pain, 2008, 137(3), 520-31), 并使用丙酮液滴法评估冷异常性疼痛 (Nieto 等, Pain, 2008, 137(3), 520-31)。每次紫杉醇注射前 30 分钟或第 10 天 (当已经完成紫杉醇注射并且已经完全产生神经病变时) 通过皮下注射 σ 受体配体化合物 63 (4-{2-[5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡唑-3-基氧基]乙基}吗啉) 以测定 σ 受体配体是否对产生疼痛的外周神经病变有作用。另外, 为了研究 $\sigma 1$ 受体在该过程中的作用, 使用野生型小鼠和 $\sigma 1$ 受体敲除型小鼠确定产生异常性疼痛的差别。

[0205] 使用体重 25 ~ 30g 的小鼠。将动物安放在群体笼中, 实验前允许自由摄取食物和水。让它们保持在受温度和光控制的房间里 ($22 \pm 1^\circ\text{C}$, 8 点开灯, 20 点熄灯, 每 20 分钟换一次空气)。在开灯期间进行试验 (9 点 ~ 15 点)。

[0206] 在由 50% 聚氧乙烯蓖麻油和 50% 无水乙醇组成的溶液中溶解紫杉醇以得到 6mg/ml 的浓度。 -20°C 下保存该紫杉醇溶液最多 14 天, 施用前将其在生理盐水 (NaCl 0.9%) 中稀释以达到 2mg/10ml 的终浓度。注射时用与紫杉醇溶液相同比例的生理盐水 (NaCl 0.9%) 稀释紫杉醇的赋形剂。

[0207] 通过腹腔内施用 (腹腔注射) 体积为 10ml/kg 的紫杉醇 (2mg/kg), 每天一次, 持续 5 天。因此, 每只小鼠的累积剂量为 10mg/kg。在对照组中, 按照相同的时间表施用紫杉醇的赋形剂。当测定 $\sigma 1$ -敲除小鼠组相对于野生型小鼠组时, 也应用相同的紫杉醇注射时间表。

[0208] 仅在施用前在生理盐水中溶解化合物 63 并以 8、16、32 或 64mg/kg 的剂量进行皮下给药。

[0209] 用两种不同的方式测定化合物 63 对紫杉醇诱发的神经性疼痛的效果。为了评估 σ 受体拮抗剂化合物 63 对紫杉醇诱发的疼痛的产生的影响, 每次腹腔注射紫杉醇 30 分钟前, 动物接受皮下注射化合物 63, 持续 5 天。随后的 2 至 4 周测定动物对不同伤害性的刺激的应答, 其取决于试验 (参见下文) 并且不进行任何其他治疗。每只动物只在一个伤害性模型中试验。为了测定化合物 63 对紫杉醇诱发疼痛的表达的效果, 第 10 天, 即机械异常性疼痛或冷异常性疼痛表达最显著的那一天, 单独注射化合物 63 (详细内容见图)。每只动物只接受一剂量的化合物 63 并且只在一个伤害性模型中试验。

[0210] 冷异常性疼痛的评估程序。如之前 Nieto 等, Pain, 2008, 137(3), 520-31 所述, 冷

异常性疼痛通过用注射器连接到薄聚乙烯管形成的丙酮气泡轻触后爪的足底皮肤进行测定。将小鼠安放在用丝网做成底板的透明塑料箱 (7x7x13cm) 里使之适应 30 分钟。适应期后,向每只爪给予丙酮,交替三次,每次间隔 30 秒,并记录舔或咬的持续时间。将小镜子置于箱后以清楚地观测后爪。通过秒表记录舔或咬所耗时间并表示为 6 次测量舔 / 咬的累积时间。由于在实验中持续舔 10 秒以上非常少见,对每个试验使用 10 秒作为截止时间。

[0211] 为了阐明在对照小鼠体内紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的时程,施用紫杉醇之前 (治疗前的值,首次用紫杉醇治疗的 3 天前) 和首次注射紫杉醇或赋形剂后的不同天数 (7、10、14、17、21 和 24 天) 对动物进行测验。

[0212] 随后进行相同的程序以比较 $\sigma-1$ 敲除小鼠和野生型小鼠,从而阐明在对照小鼠体内紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的时程。因此,施用紫杉醇之前 (治疗前的值,首次用紫杉醇治疗的 3 天前) 和首次注射紫杉醇或赋形剂后的不同天数 (7、10、14、17、21 和 24 天) 对动物进行测验 (敲除和野生型小鼠的两个平等组)。

[0213] 随后进行相同程序以试验测定化合物 63 对冷异常性疼痛的产生的影响,但是这种情况下,5 次紫杉醇每次腹腔注射前 30 分钟皮下注射化合物 63 或其赋形剂。施用紫杉醇 / 化合物 63 之前 (治疗前的值,首次用紫杉醇 / 化合物 63 治疗的 3 天前) 和首次紫杉醇 / 化合物 63 或赋形剂注射后的不同天数 (7、10、14、17、21 和 24 天) 再一次对动物进行测验。第 10 天评估化合物 63 对紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的表达的影响,因为在那一天观测到最大痛觉超敏效果。因此,在第 10 天,对装置适应期后,记录基线延迟,30 分钟后皮下注射化合物 63 或生理盐水,并在注射后的 60、120 和 180 分钟再一次评估缩爪延迟。大约 33% 用紫杉醇治疗的对照动物没有出现冷异常性疼痛;因此,在该试验中“应答者”和“非应答者”小鼠有区别。很容易鉴别出“非应答者”小鼠,因为它们在施用紫杉醇后的第 7 和 10 天用不到 2 秒舔 / 咬丙酮刺激的爪子。不使用“非应答者”动物测定化合物 63 对冷异常性疼痛的表达的效果,因为它们不会表现出足够的冷异常性疼痛。

[0214] 机械性异常疼痛的评估程序。为了评估机械性异常疼痛,使用动态足底触觉计 (Ugo Basile, 意大利) 测量缩爪阈值。电子 Von Frey 装置采用了单个刚性细丝,其在超过 20 秒的时间内对后爪足底面施加逐渐增加的力度 (0 至 10g)。疼痛反应退避反射自动断开刺激并在屏幕上出现机械性阈值,将小鼠单独置于具有网底的试验箱 (9x9x14cm) 中并使之适应 2 小时。适应后,对每只小鼠的每只后爪交替测定三次。

[0215] 为了阐明在对照小鼠体内紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的时程,施用紫杉醇之前 (治疗前的值,用紫杉醇治疗的 3 天前) 和首次注射紫杉醇或赋形剂后的不同天数 (7、10、14 和 17 天) 对动物进行测验。

[0216] 随后进行相同的程序以比较 $\sigma-1$ 敲除小鼠和野生型小鼠,从而阐明在对照小鼠体内紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的时程。因此,施用紫杉醇之前 (治疗前的值,首次用紫杉醇治疗的 3 天前) 和首次注射紫杉醇或赋形剂后的不同天数 (7、10、14 和 17 天) 对动物进行测验 (敲除和野生型小鼠的两个平等组)。

[0217] 随后进行相同的程序步骤以测定化合物 63 对机械性异常疼痛的产生的影响。这种情况下,在 5 次紫杉醇每次腹腔注射前 30 分钟皮下注射化合物 63 或其赋形剂。在施用紫杉醇 / 化合物 63 之前 (治疗前的值,首次用紫杉醇 / 化合物 63 治疗的 3 天前) 和在首次紫杉醇 / 化合物 63 或赋形剂注射后的不同天数 (7、10、14 和 17 天) 再一次对动物进行

测验测定动物。在第 10 天评估化合物 63 对紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的表达的影响，因为在那一天观测到机械性阈值阈的最显著变化。因此，在第 10 天，对装置适应期后，记录基线延迟，30 分钟后皮下注射化合物 63 或生理盐水，并在注射后的 30、60、90、120 和 180 分钟再一次评估缩爪延迟。大多数用紫杉醇治疗的动物 (96%) 出现机械性阈值阈降低；不使用那些没有出现机械性异常性疼痛的动物来测定化合物 63 对紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的表达的效果。

[0218] 冷异常性疼痛的结果

[0219] A) 在对照小鼠体内由紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的时程。

[0220] 通过腹腔注射紫杉醇 (2mg/kg) 或其赋形剂治疗动物，1 ~ 5 天，每天一次。首次注射紫杉醇或其赋形剂 (治疗前) 3 天前和几天后记录丙酮试验中后爪舔 / 咬的持续时间。每只动物只在一个伤害性模型中试验。治疗前的一天在紫杉醇和赋形剂治疗的动物在丙酮试验中中获得的值没有明显不同。与治疗前的值相比，在 5 天时间里，治疗后的任意一天，施用紫杉醇赋形剂没有明显改变丙酮试验中动物的应答。

[0221] 在丙酮试验中 (图 1)，在 5 天时间里每天一次施用紫杉醇 (2mg/kg，腹腔注射)，允许根据两组动物的应答情况对它们进行区分。与治疗前的一天值相比，所有治疗后的天数里，用紫杉醇治疗的大多数动物 (67%) 舔 / 咬受刺激爪的时间 (图 1) 和舔 / 咬爪的频率显著 ($p < 0.01$) 地增加。这些动物组成了紫杉醇应答者动物。另一方面，33% 的紫杉醇治疗的动物没有出现冷异常性疼痛，而且无法辨别它们对丙酮的应答与用紫杉醇赋形剂治疗的动物的应答 (图 1)。当在评估同一天获得的不同组的值中比较舔 / 咬的持续时间时，治疗后评估的每一天，观测到紫杉醇应答者和其他两组 (紫杉醇非应答者或紫杉醇赋形剂) 之间的统计显著差异 (图 1)。首次注射抗肿瘤药后，紫杉醇诱发的冷异常性疼痛在 10 ~ 14 天最显著 (图 1)；因此，在第 10 天评估化合物 63 对冷异常性疼痛的表达的影响。

[0222] B) 化合物 63 对紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的表达的影响。

[0223] 腹腔注射紫杉醇处理动物，1 ~ 5 天，每天一次，第 10 天向动物单独皮下注射化合物 63 或生理盐水。首次注射紫杉醇 (治疗前) 的前 3 天和后 10 天记录每只动物的舔 / 咬后爪持续时间。注射化合物 63 或生理盐水的那一天 (时间 0) 前即刻和之后的几个时间点 (60、120 和 180 分钟) 立即记录舔 / 咬后爪的持续时间。

[0224] 第 10 天，在治疗的动物的所有组中，用测试的药物或生理盐水治疗前，舔 / 咬爪的持续时间明显不同于它们在治疗前的一天的值。如所预期的，首次注射紫杉醇后的 10 天，紫杉醇诱发冷异常性疼痛。第 10 天单独皮下注射生理盐水没有明显改变紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的表达。使用不同量化合物 63 (32 ~ 128mg/kg) 的急性治疗抑制了紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的表达。化合物 63 的效果具有剂量依赖性，这明显不同于生理盐水的效果 (图 2)。

[0225] C) 化合物 63 对紫杉醇赋形剂治疗的小鼠的丙酮应答的影响。

[0226] 腹腔注射紫杉醇处理动物，1 ~ 5 天，每天一次，第 10 天向动物单独皮下注射化合物 63 或生理盐水。首次注射紫杉醇赋形剂 (治疗前) 之前 3 天和之后的 10 天记录每只动物的舔 / 咬后爪持续时间。注射化合物 63 或生理盐水那一天 (时间 0) 之前即刻和之后的几个时间点 (60、120 和 180 分钟) 立即记录舔 / 咬后爪的持续时间。如所预期的，当首次施用紫杉醇赋形剂后的 10 天评估时，紫杉醇赋形剂治疗的动物没有产生冷异常性疼痛 (也

就是丙酮诱发的舔 / 咬爪持续时间没有增加) (图 3)。

[0227] 使用化合物 63 (64mg/kg, 皮下) 的急性治疗对对照 (紫杉醇赋形剂治疗的) 动物对丙酮的应答没有影响 (图 3)。

[0228] D) 化合物 63 对紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的产生的影响。

[0229] 每次腹腔注射紫杉醇 (2mg/kg) 之前 30 分钟对小鼠皮下注射化合物 63 (64mg/kg) 或生理盐水, 1 ~ 5 天, 每天一次。首次注射紫杉醇 + 化合物 63 或紫杉醇 + 生理盐水 (治疗前) 之前和之后的不同天数里记录每只动物的应答。在丙酮试验中所有实验组的治疗前的值相似 (图 4)。

[0230] 如所预期的, 当首次施用紫杉醇后的 24 天评估时, 在每次施用紫杉醇 30 分钟前施用生理盐水下治疗的动物组产生冷异常性疼痛 (表现为通过丙酮诱发的舔 / 咬爪的持续时间增加) (图 4)。此外, 首次施用抗肿瘤药后的第 10 ~ 14 天发现冷异常性疼痛最显著 (图 4)。

[0231] 同时施用紫杉醇 (2mg/kg, 腹腔注射) 和 σ_1 受体拮抗剂化合物 63 (64mg/kg, 皮下) 抑制了由紫杉醇诱发的冷异常性疼痛的产生 (图 4)。

[0232] E) 同时施用紫杉醇赋形剂和化合物 63 对丙酮应答的影响。

[0233] 每次腹腔注射紫杉醇赋形剂之前 30 分钟对小鼠皮下注射化合物 63 (64mg/kg) 或生理盐水, 1 ~ 5 天, 每天一次。首次注射紫杉醇赋形剂 + 化合物 63 或紫杉醇赋形剂 + 生理盐水 (治疗前) 之前和之后的不同天数里记录每只动物的应答。如所预期的, 当首次施用紫杉醇赋形剂后的 24 天评估时, 没有一组用紫杉醇赋形剂治疗的动物产生冷异常性疼痛 (也就是它们没有出现丙酮诱发的舔 / 咬爪持续时间增加)。

[0234] 与对动物同时施用紫杉醇赋形剂和生理盐水所发现的相比, 同时施用紫杉醇赋形剂和化合物 63 (64mg/kg, 皮下) 没有明显改变动物对丙酮的应答 (图 5)。

[0235] F) 紫杉醇和紫杉醇赋形剂在野生型和 $\sigma-1$ 受体敲除小鼠体内的效果。

[0236] 腹腔注射紫杉醇 (2mg/kg) 处理动物, 1 ~ 5 天, 每天一次。首次注射紫杉醇 (治疗前) 之前 3 天和之后几天记录丙酮试验中舔或咬后爪的持续时间。紫杉醇治疗 (治疗前) 之前丙酮诱发的舔 / 咬爪的持续时间在野生型和 $\sigma-1$ 受体敲除小鼠中非常相似 (图 6)。

[0237] 首次施用紫杉醇后第 7 ~ 21 天, 在野生型小鼠中对丙酮的应答 (舔 / 咬舔 / 咬持续时间) 增加 (图 6)。与此相反, σ_1 受体敲除小鼠中紫杉醇治疗没有改变丙酮诱发的舔 / 咬持续时间。结果, σ_1 受体敲除小鼠没有表达和 / 或没有产生紫杉醇诱发的冷异常性疼痛。

[0238] 另一方面, 用紫杉醇赋形剂治疗的动物没有产生冷异常性疼痛 (图 7), 并且紫杉醇赋形剂治疗的动物对丙酮的应答在野生型和 σ_1 受体敲除小鼠体内相同 (图 7)。

[0239] 机械性异常疼痛的结果

[0240] G) 在对照小鼠体内紫杉醇诱发机械性异常疼痛的时间过程。

[0241] 腹腔注射紫杉醇 (2mg/kg) 或其赋形剂处理动物, 1 ~ 5 天, 每天一次。首次注射紫杉醇或其赋形剂 (治疗前) 之前 3 天和之后的几天中在动态足底触觉计中记录缩后爪的阈值。施用紫杉醇 (2mg/kg, 腹腔注射, 5 天中) 在小鼠体内诱发机械性异常疼痛, 因为与治疗前的一天的值和同一天在紫杉醇赋形剂治疗的动物中获得的值相比, 其在第 10 天明显降低了 Von Frey 检测中缩爪的阈值 (图 8)。因此, 在第 10 天测定化合物 63 对机械性异常疼

痛的表达的效果。与冷异常性疼痛的结果相反,只有大约4%的用紫杉醇处理的小鼠被认为是非应答动物;也就是在第10天它们的机械性阈值不低于它们的治疗前的值(在紫杉醇处理开始前3天获得的)。

[0242] H) 化合物63对紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的表达的影响。

[0243] 用紫杉醇处理动物,1~5天,每天一次,并在第10天向动物皮下注射化合物63或生理盐水。首次注射紫杉醇(治疗前)前3天和之后的10天中记录每只动物的缩后爪的阈力。注射化合物63或生理盐水那一天(时间0)之前即刻和之后的几个时间点(30、60、90、120和180分钟)立即记录缩爪延迟。第10天,在测定的药物或生理盐水治疗之前,在所有治疗动物组中缩爪阈力明显不同于它们在治疗前的一天的值。因此,首次注射紫杉醇后的10天中,紫杉醇诱发机械性异常性疼痛。第10天,单次皮下注射生理盐水没有明显改变紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的表达(图9)。

[0244] 使用化合物63(64mg/kg,皮下)的急性治疗抑制了紫杉醇诱发的机械性异常疼痛的表达(图9)。

[0245] I) 化合物63对紫杉醇赋形剂治疗的小鼠的缩后爪阈力的影响。

[0246] 腹腔注射紫杉醇赋形剂处理动物,1~5天,每天一次,并在第10天向动物皮下注射化合物63或生理盐水。首次注射紫杉醇赋形剂(治疗前)之前3天和之后10天记录每只动物的缩后爪的阈力。注射化合物63或生理盐水那一天(时间0)之前和之后的几个时间点(30、60、90、120和180分钟)立即记录缩爪延迟。如所预期的,当首次施用紫杉醇赋形剂后的10天评估时,没有一组用紫杉醇赋形剂治疗的动物产生机械性异常疼痛(也就是它们没有出现诱发缩后爪所必需的阈力的降低)(图10)。

[0247] 首次注射紫杉醇赋形剂后的第10天,单次皮下注射化合物63(64mg/kg,皮下)对这些对照动物的机械性应答没有影响(图10)。

[0248] J) 野生型和 $\sigma-1$ 受体敲除小鼠体内紫杉醇和紫杉醇赋形剂的效果。

[0249] 腹腔注射紫杉醇(2mg/kg)及其赋形剂治疗动物,1~5天,每天一次。首次注射紫杉醇或其赋形剂(治疗前)之前3天和之后的几天中记录在动态足底触觉计中缩后爪的阈力。用紫杉醇治疗的(治疗前)之前的缩爪阈力在野生型和 $\sigma-1$ 敲除小鼠中非常相似(图11)。

[0250] 首次施用紫杉醇后的7~10天,缩爪阈力在野生型小鼠中明显降低了(图11)。与此相反, $\sigma-1$ 受体敲除小鼠中缩爪阈力没有被紫杉醇处理明显改变(图11)。因此,缺乏 $\sigma-1$ 受体的动物没有表达和/或没有产生紫杉醇诱发的机械性异常疼痛。

[0251] 野生型和 $\sigma-1$ 受体敲除小鼠的机械性阈值在施用紫杉醇赋形剂(治疗前)之前和之后没有明显不同(图12)。这些数据表明 $\sigma-1$ 受体敲除小鼠能够正常应答机械性点状刺激。

[0252] 实施例3. 在大鼠奥沙利铂诱发的神经病变的慢性模型中化合物63预防和治疗的抗异常性疼痛效果的评估。

[0253] 常规程序

[0254] 使用在实验期(在D-2上首次施用化合物)开始时体重136~169g的60只雄性Sprague-Dawley大鼠(CERJ,法国)。将大鼠安置控制在温度(19.5°C~24.5°C)和相对湿度(45%~65%)的房间里,提供12小时白/黑周期,在整个研究期间随意提供标准颗粒

实验室食物和水。

[0255] 将动物安置在笼子中,每个笼子 3 或 4 只,任意试验前,观测 4 天的适应期。每只大鼠用尾部标记识别。

[0256] 将蒸馏水用作奥沙利铂赋形剂。将 0.5%羟丙甲纤维素 (HPMC) 用作

[0257] 化合物 63 赋形剂。

[0258] 主要数据处理系统:SigmaStat 软件(版本 3.5,SPSS Science Software,Erkrath GmbH)

[0259] 该研究包括 6 组,每组 10 只大鼠:

[0260] ●第 1 组:0.5% HPMC,腹腔注射(试验的化合物赋形剂/蒸馏水,腹腔注射(奥沙利铂赋形剂)(n = 10)

[0261] ●第 2 组:0.5% HPMC,腹腔注射(试验的化合物赋形剂/奥沙利铂 3mg/kg,腹腔注射(n = 10)

[0262] ●第 3 组:化合物 63 40mg/kg,腹腔注射(BID x 18/奥沙利铂 3mg/kg,腹腔注射(n = 10)

[0263] ●第 4 组:化合物 63 20mg/kg,腹腔注射(每日 x 8/奥沙利铂 3mg/kg,腹腔注射(n = 10)

[0264] ●第 5 组:化合物 63 40mg/kg,腹腔注射(每日 x 8/奥沙利铂 3mg/kg,腹腔注射(n = 10)

[0265] ●第 6 组:化合物 63 80mg/kg,腹腔注射(每日 x 8/奥沙利铂 3mg/kg,腹腔注射(n = 10)

[0266] 腹腔内注射 0.5% HPMC、化合物 63 和奥沙利铂(10ml/kg)。可能的话,以编码顺序施用所有治疗。

[0267] 每天配制新的化合物 63 制剂,治疗组在早上和下午一天两次使用。两次施用之间,在 +4°C 下保存制剂。

[0268] 重复腹腔内注射奥沙利铂(3mg/kg,腹腔注射),一周三次在第 0、2、4、7、9、11 和 14 天(D)(7 次注射,总剂量 = 21mg/kg,腹腔注射)诱发慢性外周神经病变。

[0269] 在用化合物 63 治疗期间测定动物 2 次(也就是 D8 和 D15),在用化合物 63 治疗完成后 24 小时测定动物一次(也就是 D16)。

[0270] 为了评估化合物 63 的预防效果,首次腹腔内注射奥沙利铂 3mg/kg(D-2)之前 2 天直到最后一次注射奥沙利铂的后一天(D15)腹腔内施用化合物。

[0271] 为了评估化合物 63 的治疗效果,从首次试验日(D8)直到最后一次注射奥沙利铂的后一天(D15)腹腔内施用化合物。

[0272] 从首次试验日(D8)直到最后一次注射奥沙利铂的后一天(D15),每天用化合物 63 赋形剂(0.5% HPMC,10ml/kg)对属于奥沙利铂治疗组的动物给药。

[0273] 在每天治疗期间,早上施用化合物 63 和 0.5% HPMC,而下午施用奥沙利铂。

[0274] 就每天两次用化合物 63 治疗的动物组而论,两次施用之间的时间是 8 小时。奥沙利铂治疗期间,注射奥沙利铂的 30 分钟前用化合物 63 向动物给药。

[0275] 测试日期间(也就是 D8, D15),试验前 30 分钟施用化合物 63 和 0.5% HPMC。

[0276] D8、D15 和 D16,通过测定对热非伤害性刺激(丙酮试验)来评估冷异常性疼痛。

[0277] 使用丙酮试验评估冷异常性疼痛。在该试验中,用丙酮滴向两只后爪的足底面后,测量缩后爪延迟(反应时间),并且对应答强度计分(冷分数)。

[0278] 应用丙酮后在 20 秒(截止)内测定对丙酮的冷效果的反应时间。还用以下 4 等级量表对丙酮的应答分级:0(无应答);1(快速收缩,轻弹爪);2(收缩延长或明显地轻弹爪);3(重复性轻弹爪,伴随舔或咬)。

[0279] 对每个实验组,结果表达如下:

[0280] - 反应时间定义为以秒表达的时间,需要得出爪反应(对每只大鼠的 6 次测量一起的均值 $\pm$ SEM)。

[0281] - 累积冷分数定义为每只大鼠 6 次分数一起的总和 $\pm$ SEM。最小分数为 0(6 次试验的任意一次都无应答)和最大可能分数 18(6 次中的每一次重复性轻弹和舔或咬爪)。

[0282] 通过双因素重复测量方差分析定级,而当 F 值是显著时,通过使用 SigmaStat 软件适当的因果关系比较(Bonferroni 检验)确定治疗组和赋形剂治疗组之间的统计显著性。显著性水平是 $p < 0.05$ 。使用 SigmaStat 软件进行统计分析。

[0283] 奥沙利铂诱发的冷异常性疼痛的结果

[0284] A) 丙酮试验 / 反应时间

[0285] 如图 13 和 14 所示,通过在时程里对 0.5% HPMC/ 奥沙利铂治疗组应用丙酮后的缩爪反应时间明显减少来证明奥沙利铂诱发冷异常性疼痛。与 HPMC/ 蒸馏水治疗组相比,从 D8(-19%, $p < 0.01$) 到 D15(-37%, $p < 0.001$) 和 D16(-36%, $p < 0.001$),这种减少是渐进且显著的。

[0286] A. 1.) 使用化合物 63 的预防治疗

[0287] 如图 13 所示,在时程中,从 D-2 至 D15 一天两次腹腔内给药 40mg/kg 化合物 63 诱发了有益效果。在 D8,用化合物 63 治疗完成的 24 小时中,这种效果不是很明显,但在 D15 和 D16 仍然表现出统计性。

[0288] A. 2.) 使用化合物 63 的治疗性治疗

[0289] 首次试验日和之后的期间,在 D8 首次向动物腹腔内给药 20mg/kg、40mg/kg 和 80mg/kg 化合物 63,后每天治疗直到 D15(最后一次施用)。在这些实验条件下(图 14),观测到了剂量相关效果。实际上,在整个研究中,最低剂量(也就是 20mg/kg,腹腔注射)诱发低效果。然而,在整个研究中,中间剂量(也就是 40mg/kg,腹腔注射)诱发中间效果。

[0290] 关于最高剂量(也就是 80mg/kg,腹腔注射),与 0.5% HPMC/ 奥沙利铂治疗的组相比,观测到缩爪反应时间非常明显的增加(19.1 ± 0.3 秒 vs 14.7 ± 0.9 秒, $p < 0.001$)。在 D8 观测到的有益效果在 D15(17.5 ± 0.5 秒 vs 11.5 ± 1.6 秒, $p < 0.01$) 和 on D16(15.5 ± 1.0 秒 vs 11.5 ± 0.9 秒, $p < 0.05$) 仍然表现出统计性。

[0291] B) 丙酮试验 / 累积冷分数

[0292] 在 D8,如图 15 和 16 所示,奥沙利铂诱发与缩爪反应时间减少密切相关的累积冷分数的大幅度上升。由于奥沙利铂治疗的持续,在 D15 累积冷分数达到最大效果(7.0 ± 1.2 vs 1.4 ± 0.4 , $p < 0.001$),而且在 D16 其保持统计上显著(6.7 ± 0.9 vs 1.3 ± 0.4 , $p < 0.001$)。

[0293] B. 1.) 使用化合物 63 的预防治疗

[0294] 如在缩爪反应时间中所观测的,从 D2 至 D15 一天两次腹腔内注射 40mg/kg 化合

物 63 诱发出有益效果,与在 HPMC/ 奥沙利铂治疗的组获得的值相比,其累积冷分数值(在 $D82.3 \pm 0.6$; 在 $D153.0 \pm 0.6$ 和在 $D163.5 \pm 0.7$) 更接近在 HPMC/ 蒸馏水组中观测到的值(图 15)。

[0295] B. 2.) 使用化合物 63 的治疗性治疗

[0296] 从 D8 至 D15 腹腔内施用 20mg/kg、40mg/kg 和 80mg/kg 的化合物 63 还诱发了累积冷分数的剂量相关效果(图 16)。

[0297] 在 D8, 尽管化合物 63 的最低剂量(也就是 20mg/kg, 腹腔注射)显示出低效果(4.3 ± 0.6), 而最高剂量(也就是 80mg/kg, 腹腔注射)诱发了累积冷分数的高显著性降低(与 0.5% HPMC/ 奥沙利铂治疗组相比, 1.0 ± 0.4 vs 5.0 ± 0.8 , $p < 0.001$)。在 D15, 高剂量下抗异常性疼痛效果得以保持(1.8 ± 0.3 , $p < 0.001$), 并且在最后一次注射化合物 63 后的 24 小时中, 其只在 D16 降低了(3.1 ± 0.6 , $p < 0.05$)。

[0298] 关于中间剂量(也就是 40mg/kg, 腹腔注射), 如在缩爪的反应时间中所观测的, 其诱发了中间效果, 其累积冷分数值介于 HPMC/ 蒸馏水治疗组和 HPMC/ 奥沙利铂治疗组所获得的值之间(图 16)。

[0299] 实施例 4. 在大鼠顺铂诱发神经病变的慢性模型中化合物 63 对预防和治疗抗异常性疼痛的效果的评估。

[0300] 常规程序

[0301] 从 Harlan-Iberica (Barcelona, 西班牙) 获得雄性 Wistar 大鼠 (250 ~ 300g)。到达我们的实验室后, 将动物保存在受控制的环境条件(温度 = 20°C ; 湿度 = 60%) 下的标准透明笼子 (40 × 28 × 25cm) 里, 12 小时光照 / 12 小时黑夜 (8 点至 20 点开灯)。允许动物自由摄取自来水和标准实验大鼠食物 (Harlan-Iberica, Barcelona, 西班牙)。

[0302] 实验前, 使大鼠适应隔离状态。向大鼠腹腔内注射顺铂 (1mg/kg) + 赋形剂 (急性治疗的对照组) 或顺铂 (1mg/kg) + 化合物 63 (25mg/kg), 每周一次, 持续 5 周。最后一周 (第 36 天) 向对照组施用 64mg/kg 的化合物 63。

[0303] 施用顺铂 (基础) 之前和每个实验周 (w1, w2, w3, w4) 末时评估机械性异常疼痛。针对化合物 63 的急性评估 (w5), 在药物施用后 50 分钟评估机械性异常疼痛。在那些天里, 将大鼠单独置于干净的塑料笼子里的高架铁网上, 并使其适应试验环境至少 10 分钟。在评估前两天也施行这种环境适应。从网底下面向每只后爪的足底面使用校准的 von Frey 毛发 (0.9、1.4、2.1、2.5、3、4、5.5、7.5、8、10.5、13、14、15、17、25、27、32 和 40g)。每次刺激大约 1 秒, 刺激间隔大约 3 秒。只记录对刺激的强烈而快速的收缩应答。当从 5 次连续试验 (每次用单丝) 中获得 3 个或更多的收缩应答时, 认为是阳性结果。机械性异常疼痛定义为机械性刺激引发的 von Frey 毛发阈的明显降低。

[0304] 顺铂诱发的机械性异常疼痛的结果

[0305] 化合物 63 的急性治疗

[0306] 如所预期的, 每周一次施用顺铂在对照组中诱发 von Frey 压力应答的渐进性明显减少, 其在第 3 周和第 4 周就消失了。第 5 周急性施用 64mg/kg 的化合物 63 将由顺铂诱发的效果还原到基础水平 (图 17)。

[0307] 使用化合物 63 的预防治疗

[0308] 每周一次持续 5 周施用顺铂诱发 von Frey 压力应答的减少。最后一次施用顺铂

后,在第5周,该参数在第8周恢复到基础水平。有趣的是,同时施用 25mg/kg 的化合物 63,每天两次,每周一天,施用顺铂的同一天,其预防由顺铂产生的机械性异常疼痛。目前的结果显示,在外周神经病变的大鼠模型中,化合物 63 预防由顺铂诱发的机械性异常疼痛的产生(图 18)。

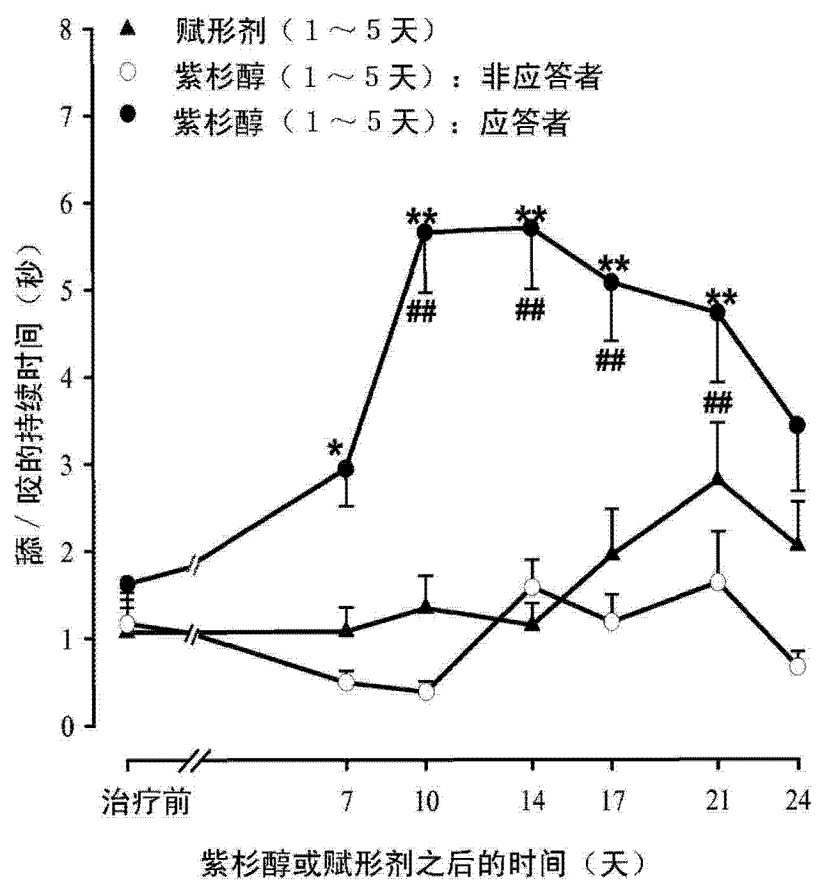


图 1

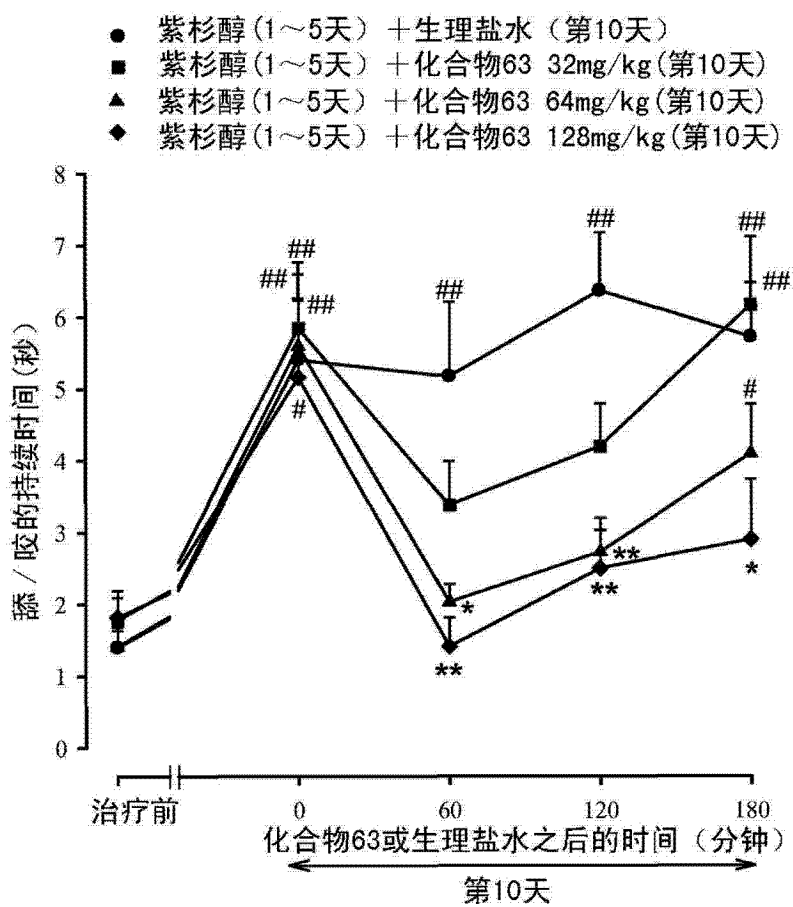


图 2

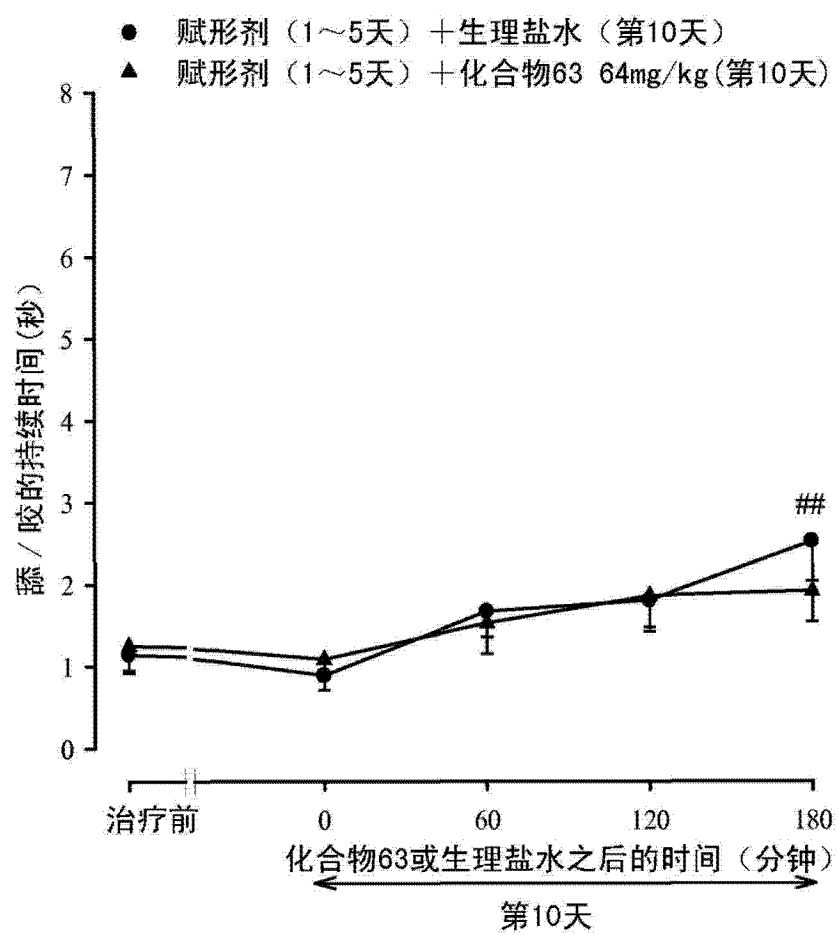


图 3

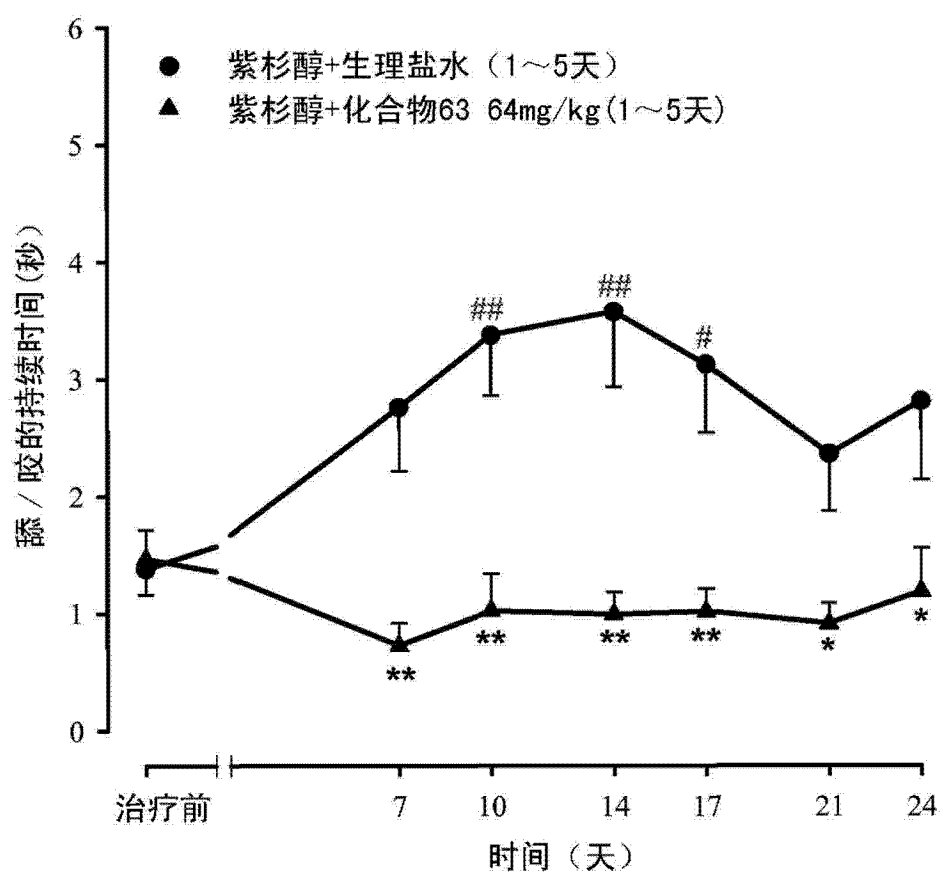


图 4

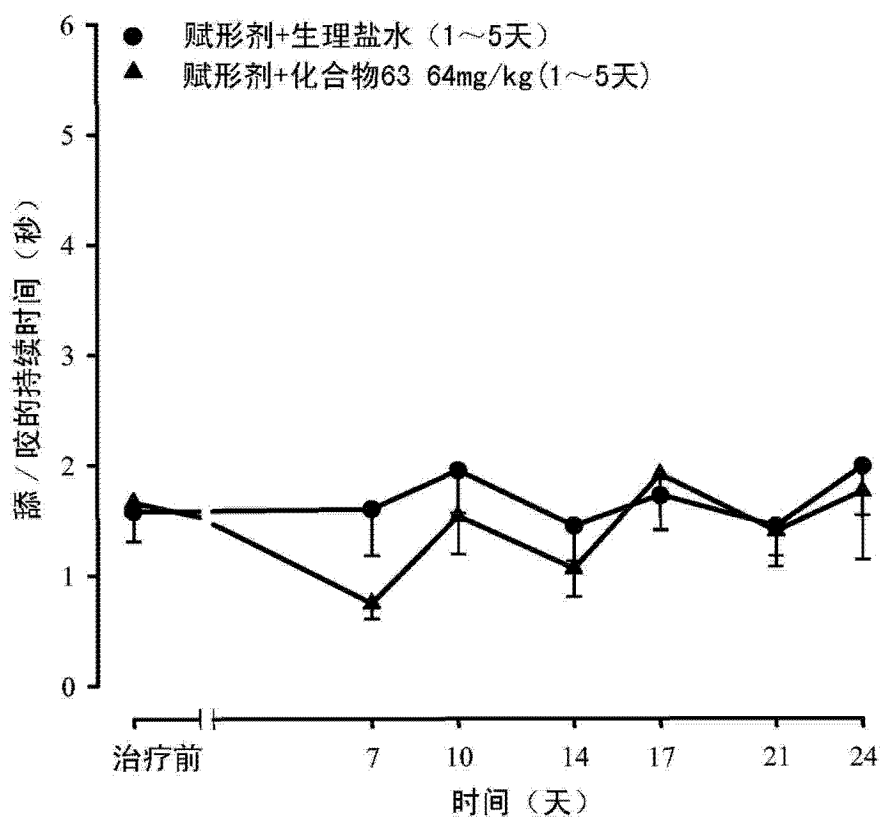


图 5

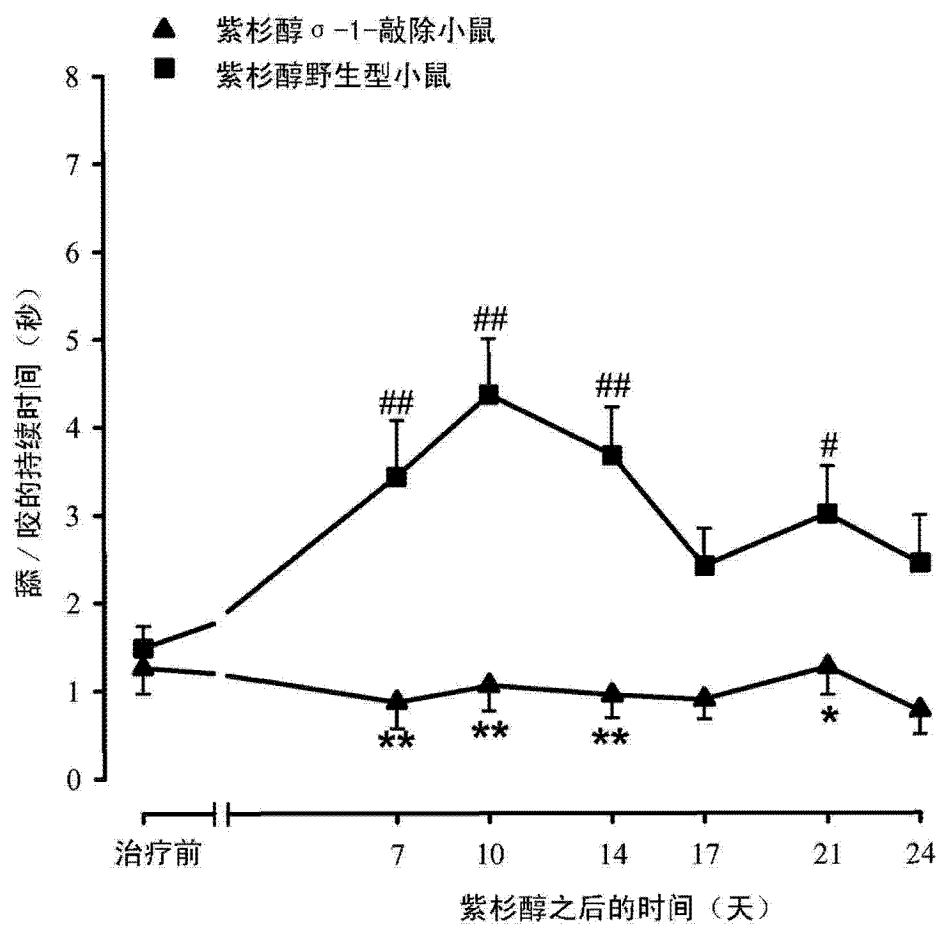


图 6

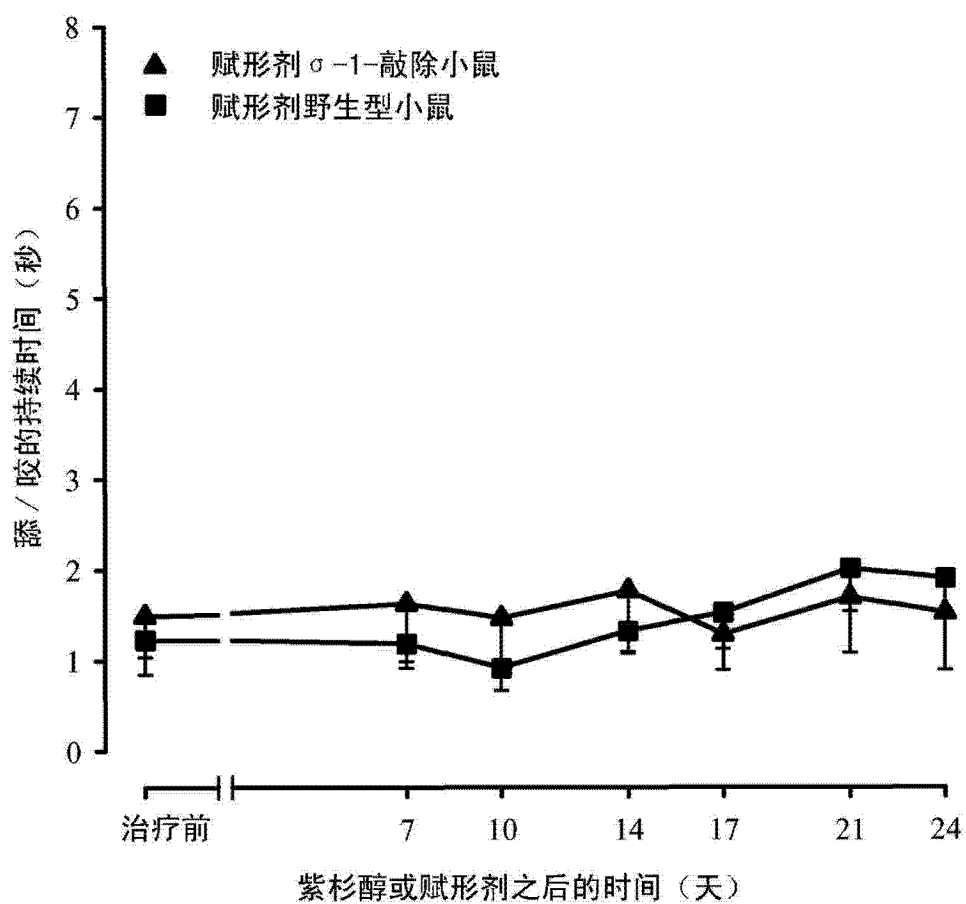


图 7

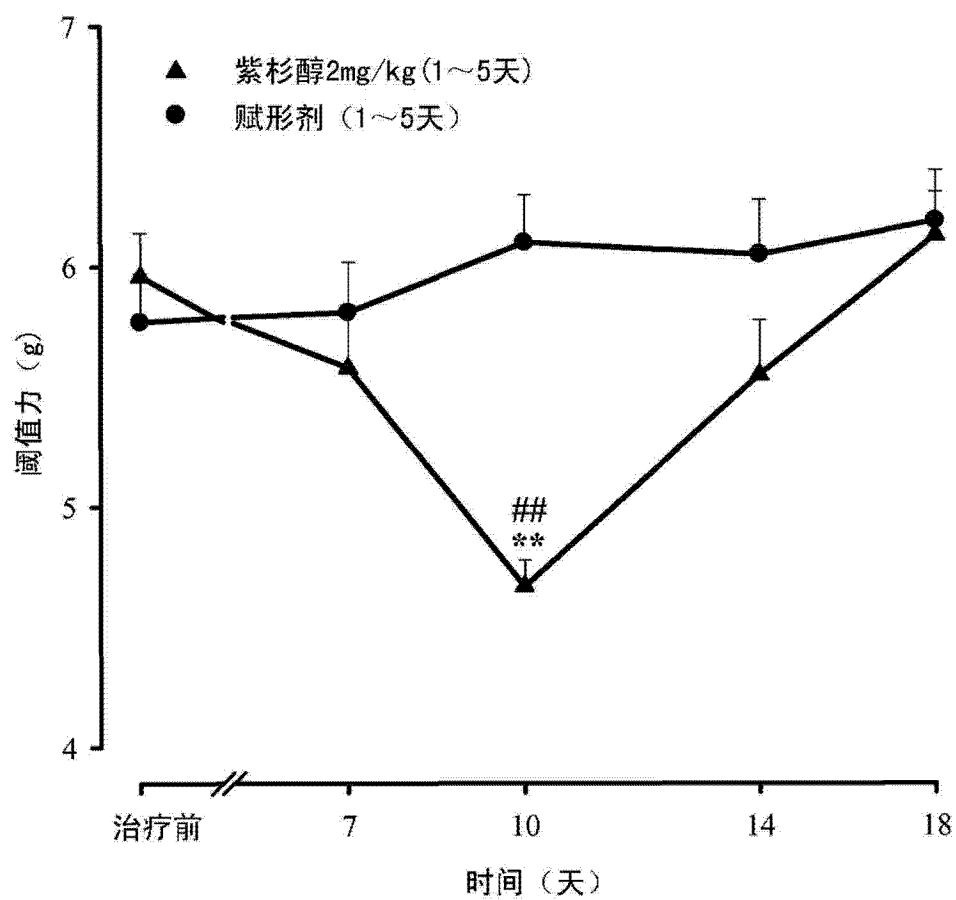


图 8

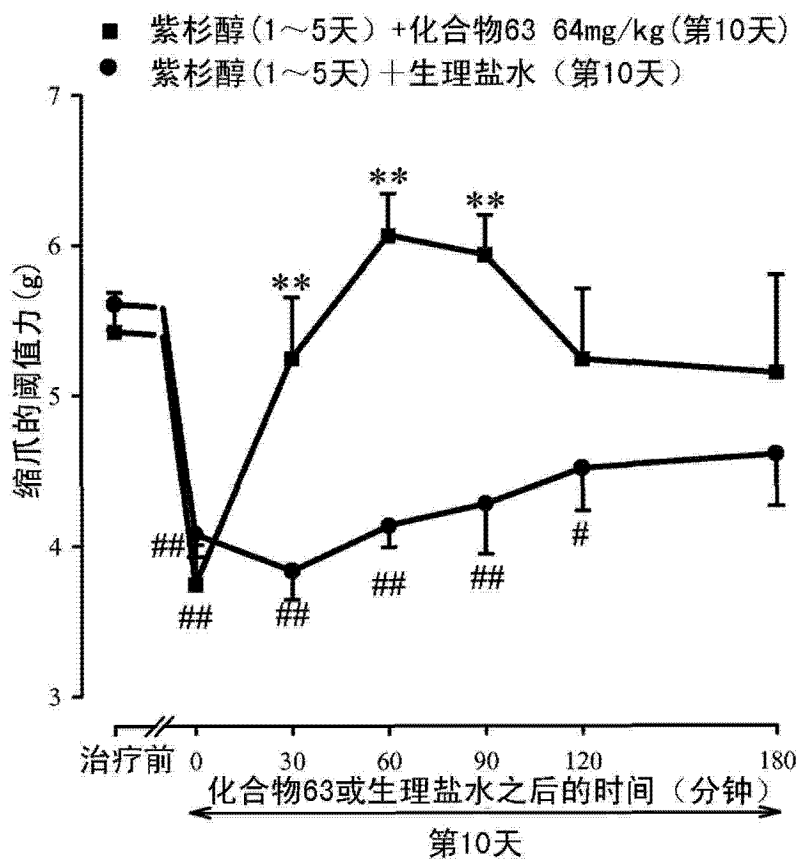


图 9

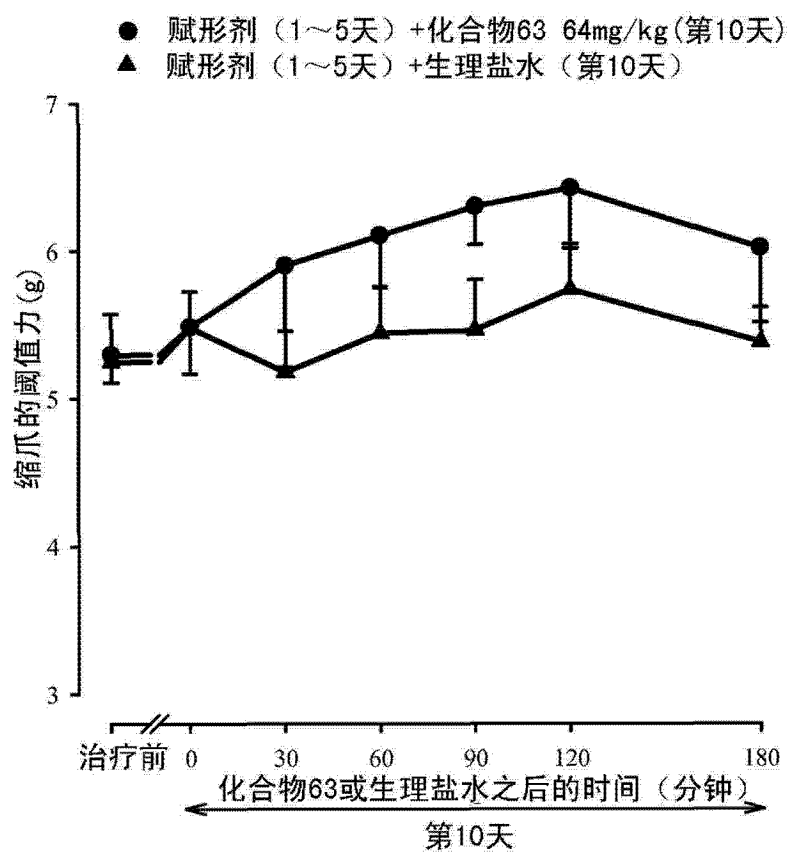


图 10

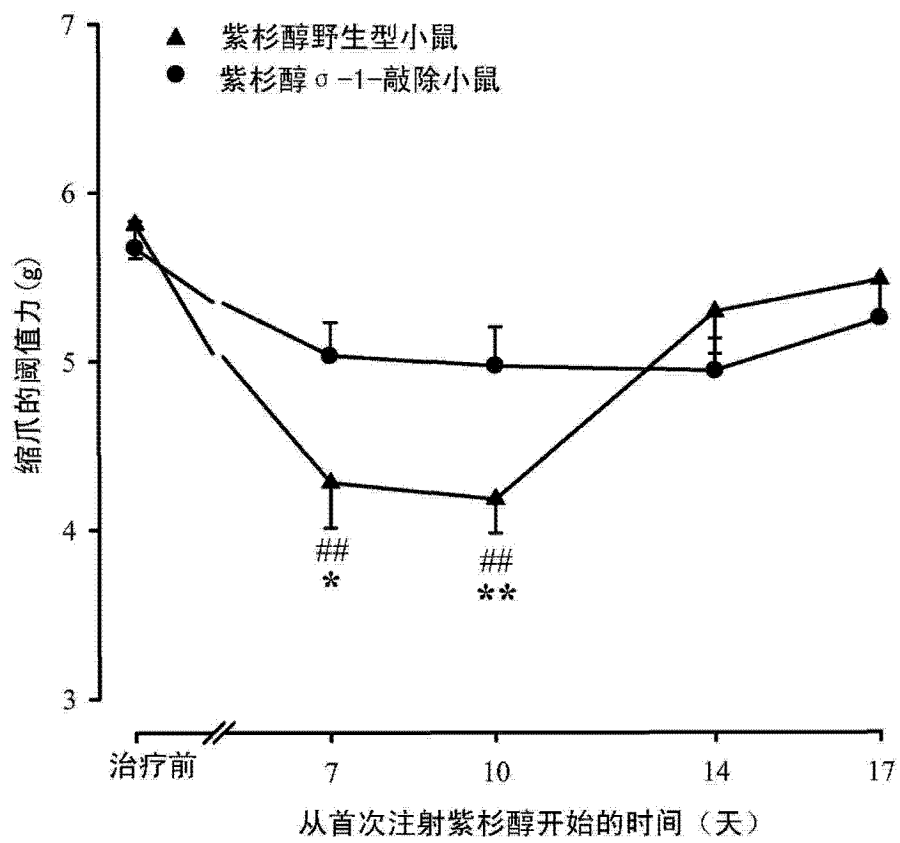


图 11

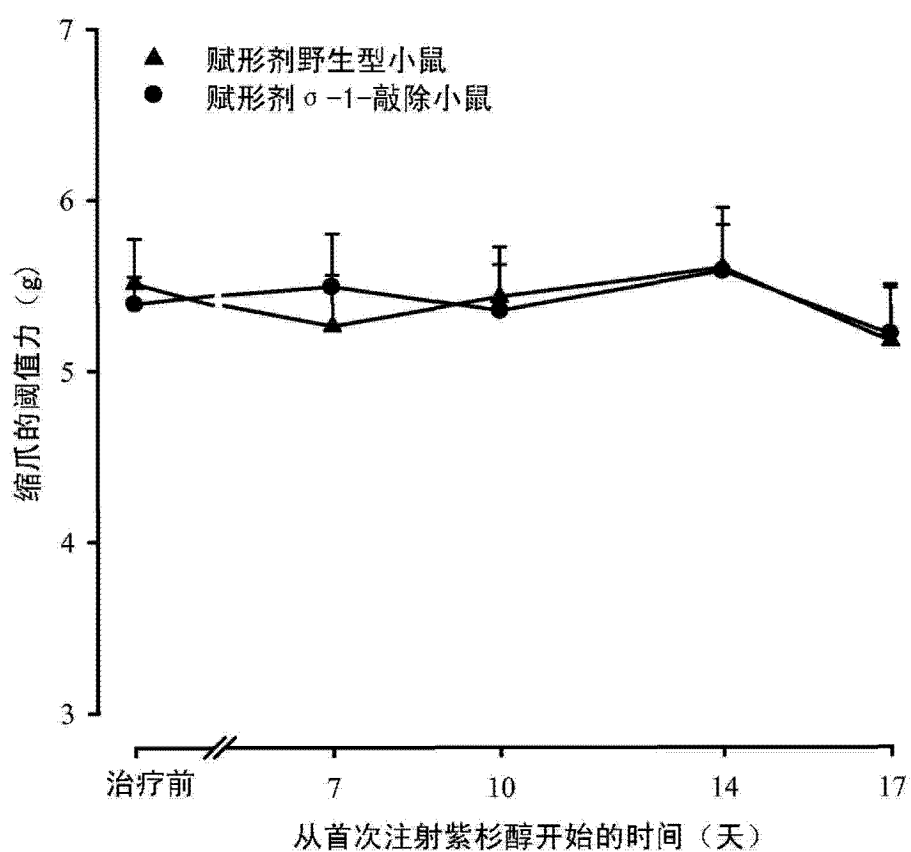


图 12

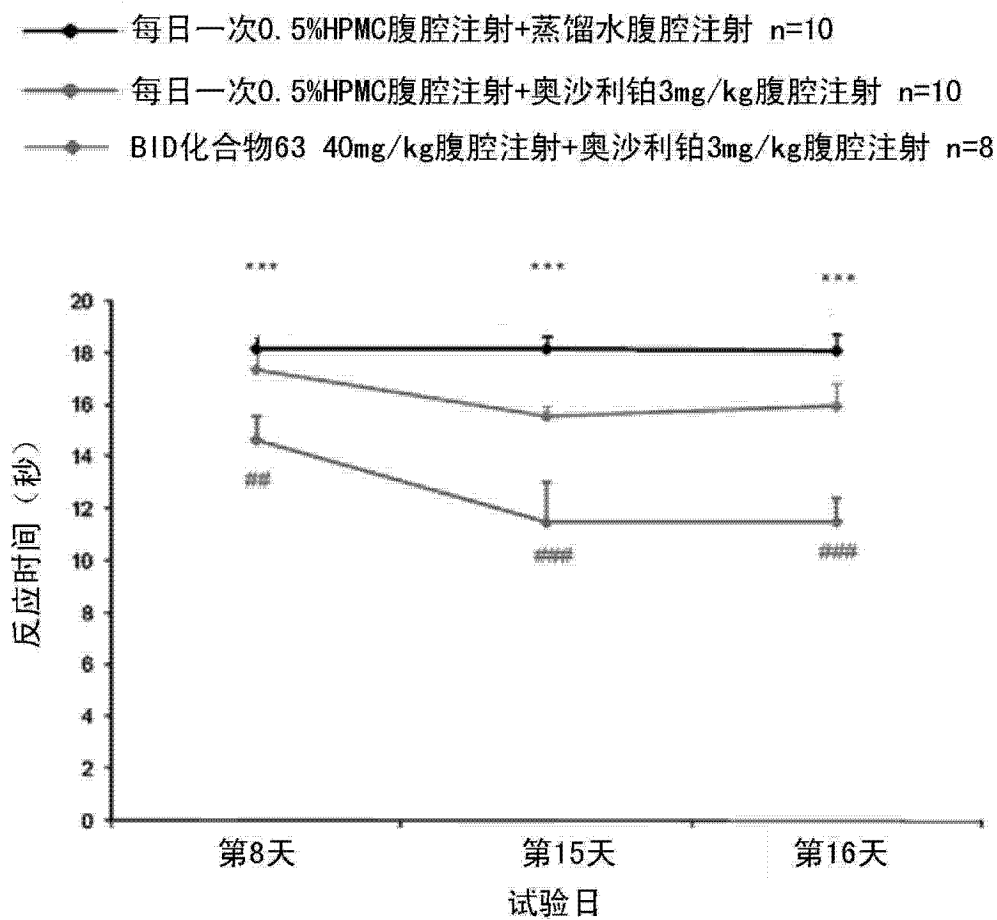


图 13

- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+蒸馏水腹腔注射 n=10
- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 20mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 40mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 80mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10

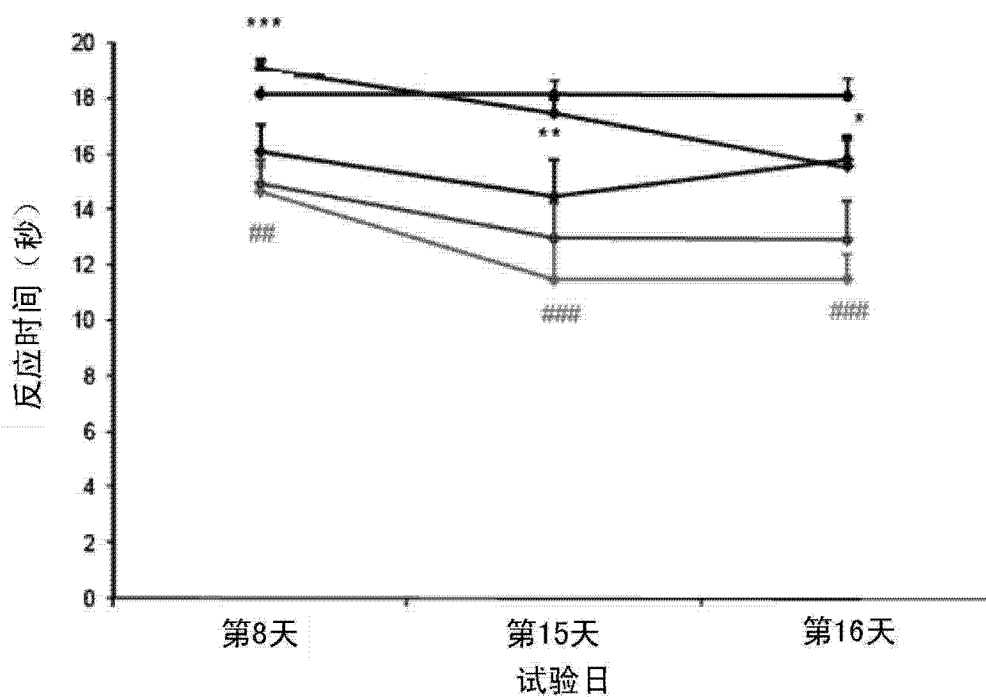


图 14

- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+蒸馏水腹腔注射 n=10
- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- BID化合物63 40mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=8

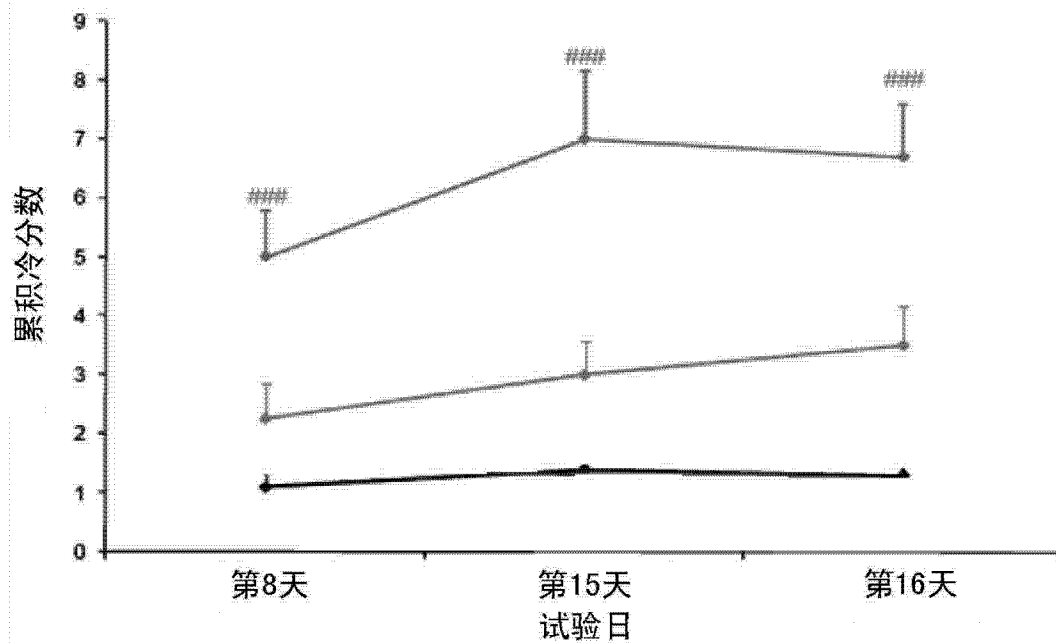


图 15

- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+蒸馏水腹腔注射 n=10
- 每日一次0.5%HPMC腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 20mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 40mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10
- 每日一次化合物63 80mg/kg腹腔注射+奥沙利铂3mg/kg腹腔注射 n=10

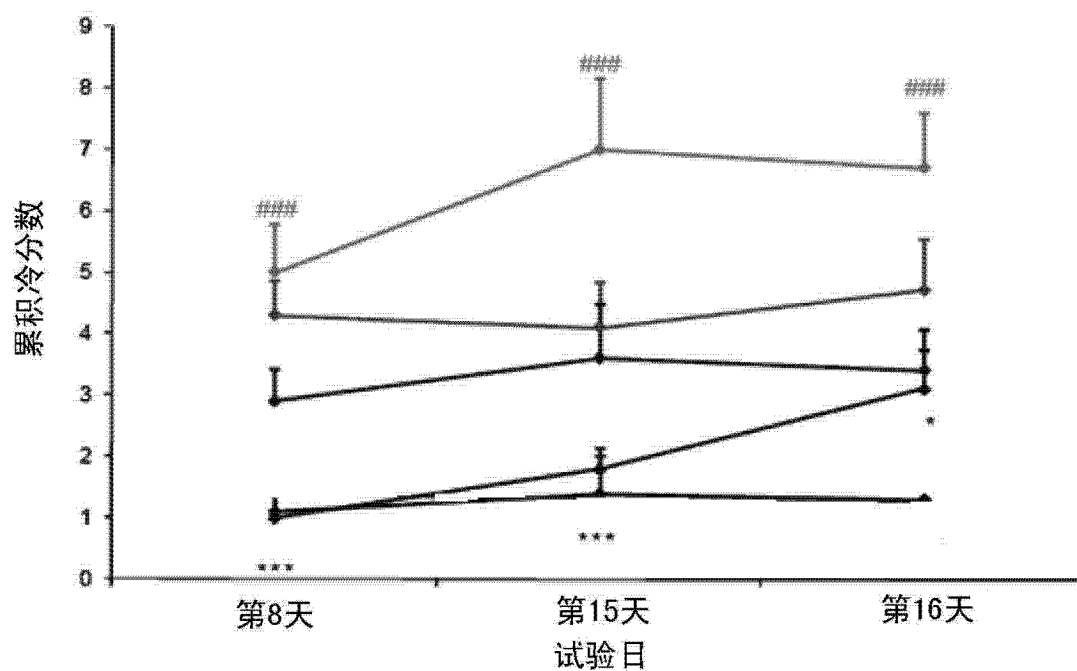


图 16

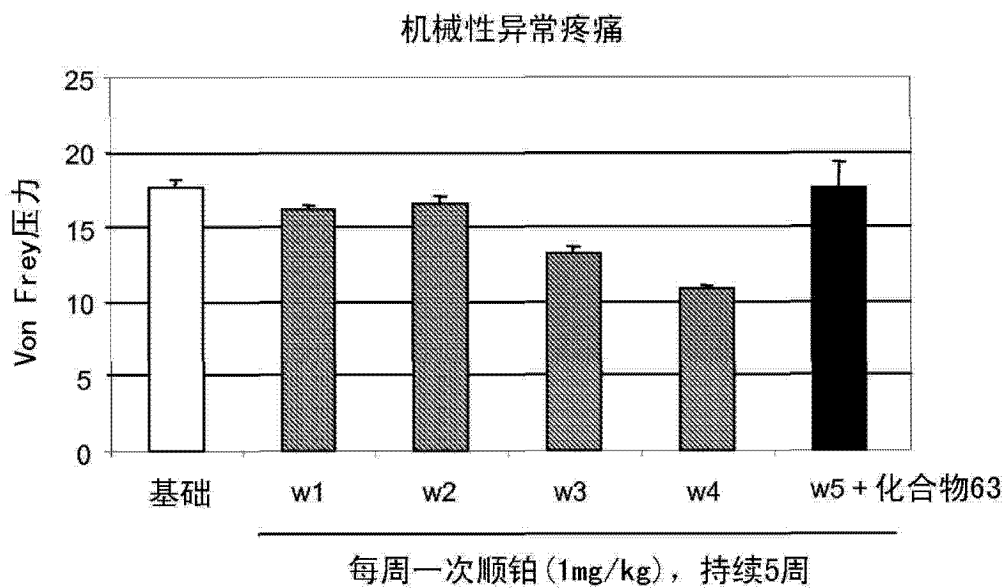


图 17

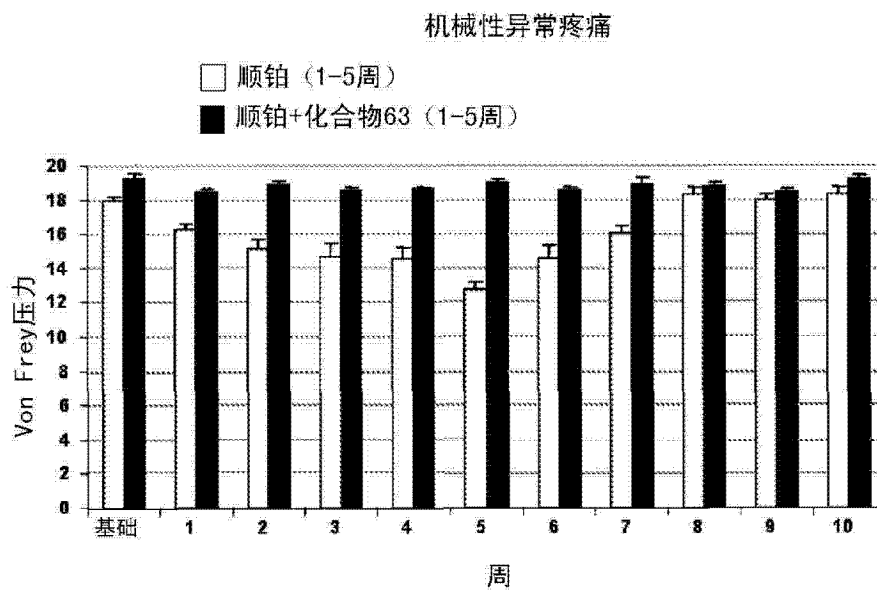


图 18