

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00814783.3

C07D489/06

C07D489/08

C07D471/04

A61K 31/485

A61K 31/4738

A61P 25/04

A61K 45/00

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1204139C

[22] 申请日 2000.8.24 [21] 申请号 00814783.3

[30] 优先权

[32] 1999.8.24 [33] JP [31] 236778/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/005690 2000.8.24

[87] 国际公布 WO2001/014383 日 2001.3.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.24

[71] 专利权人 东丽株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 长濑博 远藤孝 川村邦昭

田中利明 铃木知比古 铃木勉

仓石泰 白木公康

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

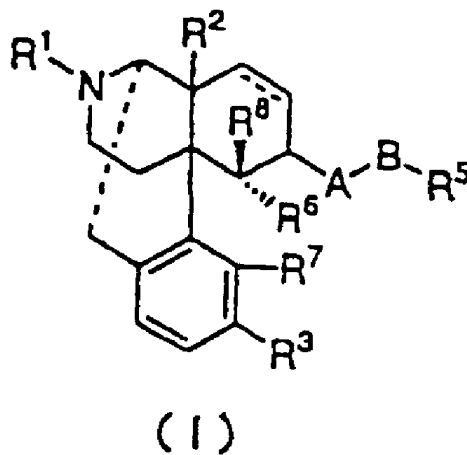
代理人 曹雯 姜建成

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 8 页

[54] 发明名称 神经性疼痛治疗剂

[57] 摘要

通式(I) (式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A、B 与说明书中定义相同)所示化合物,或其药理上可接受的酸加成盐作为有效成分的神近因性疼痛治疗剂,以及通过使用(+)-4a-(3-羟基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,5,12,12a-八氢-反式-喹啉并[2,3-g]异喹啉给药制备的动物模型。通过本发明,使得神经性疼痛可以药物治疗。另外,可评价化合物对神经性疼痛的治疗效果。



ISSN 1008-4274

---

1. ( - ) - 17 - 环丙基 - 3, 14 $\beta$  - 二羟基 - 4, 5 $\alpha$  - 环氧 - 6 $\beta$  - [ N - 甲基 - 反式 - 3 - ( 3 - 咪喃基 ) 丙烯酰胺 ] 吗啡喃盐酸盐在制备治疗神经性疼痛的药物中的应用。

5

## 神经性疼痛治疗剂

### 技术领域

- 5 本发明涉及含有类鸦片  $\kappa$  受体激动剂化合物作为有效成分的神经性疼痛治疗剂。另外，本发明还涉及神经性疼痛的动物模型，该模型的制备方法，使用该模型对神经性疼痛治疗有效化合物的评价方法，通过该评价方法得到的对神经性疼痛治疗有效的化合物。

### 10 背景技术

- 占顽固性疼痛主导地位的神经性疼痛，即使在没有由于组织损伤引起伤害感受器刺激时，也会发生持续的，难以忍受的灼痛，在很多情况下会并发发作性疼痛。另外，在疼痛部位会发生感觉钝麻，并可观察到很多通过轻微刺激，即正常时不会引起疼痛的刺激诱发疼痛的异常性疼痛症状。在临床上这些特征症状与各个疾病混在一起。在国际疼痛学会的定义中，将神经系统的原发病变或机能障碍产生的疼痛称为神经性疼痛，该神经系统包括外周神经系统或中枢神经系统。具体地说，包括外周神经障碍（糖尿病、醇·其他药物中毒、淀粉样变性）、四肢切断、脊髓后根切断术、臂神经丛拉伸损伤、脊髓损伤、多发性硬化症、帕金森氏综合征等伴随的疼痛或带状疱疹后神经痛、中枢性脑中风后痛（所谓丘脑痛）等。即，神经性疼痛是对外周神经或中枢神经本身的外伤、感染或缺血等导致的神经基质的变化或机能异常产生的。

- 在神经性疼痛的治疗中，广泛用于治疗疼痛的吗啡不能得到满意的效果，神经性疼痛对类鸦片镇痛药的抵抗很多。因此，人们希望开发对包括神经性疼痛的顽固性疼痛有用的治疗药，但是，至今还未实现。在神经性疼痛的治疗中，除了脊髓刺激疗法、后根进入部位遮断术等外科治疗方法外，还有使用作为  $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）受体激动剂的巴氯芬或作为 N-甲基-D-门冬氨酸盐（NMDA）受体拮抗剂的氯胺酮等慢性脊髓腔内给药的方法。但是，这些方法的侵袭性大，希望侵袭更少的治疗方法，因此开发对神经性疼痛有用的新药是很重要的。

另一方面，在日本专利 2525552 号中，公开了具有类鸦片  $\kappa$  受体激动活性，具有镇痛作用的吗啡喃衍生物，但是没有公开这些化合物对神经性疼痛的治疗效果。

在对神经性疼痛有用的新药开发中，与人神经性疼痛显示同样临床症状的动物模型也是不可缺少的。现在，作为神经性疼痛的动物模型，有切断或结扎外周神经 (G. J. Bennet & Y. K. Xie, Pain, 33: 87 - 107, 1988) 或损伤脊髓 (J. X. Hao, Pain, 45: 175 - 185, 1991) 等，作为筛选方法，操作繁杂，因此需要开发简便的神经性疼痛动物模型。

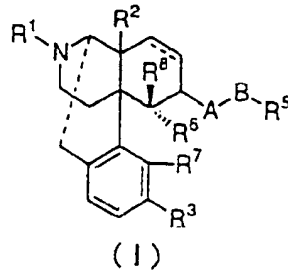
另一方面，已知作为相对简便在无麻醉下易行的方法有对啮齿类动物，特别是小鼠脊髓腔内给药的方法 (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313 - 316, 1980)。另外，对小鼠脊髓腔内使用 NMDA (L. M. Aanonsen & G. L. Wilcox, J. Pharmacol. Exp. Ther. 243: 9 - 19, 1987) 或物质 P (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Brain Res., 217: 212 - 215, 1981) 给药时，发现搔抓行为 (scratching)、咬啮行为 (biting)、舔足行为 (licking) 即 SBL 行为，暗示产生疼痛。另外，有报道说，通过对使用 (+) - 4a - (3 - 羟基苯基) - 2 - 甲基 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - 八氢 - 反式喹啉并 [2, 3 - g] 异喹啉脊髓腔内给药，小鼠出现痛觉过敏 (L. F. Tseng 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 280: 600 - 605, 1997)。但是，这些动物模型只是作为药物诱发侵害反应模型被公开，并没有公开其作为神经性疼痛模型的有用性。

本发明的目的是提供神经性疼痛治疗剂。本发明的另一目的是提供可判定神经性疼痛药物治疗效果的神经性疼痛动物模型，使用该模型对神经性疼痛治疗有效化合物的评价方法，通过该评价方法得到的化合物。

#### 发明的公开

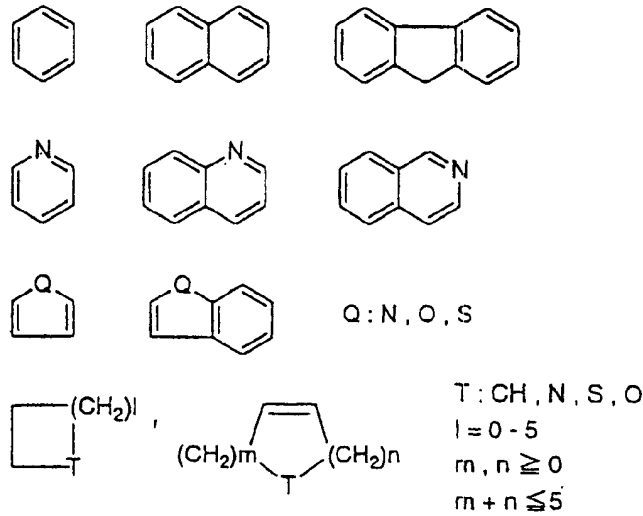
本发明者为解决上述课题进行了深入研究，其结果发现，通式 (I) 所示化合物可减轻神经性疼痛。另外，通过使用通式 (II) 所示八氢异喹啉衍生物对动物给药，可制作表达神经性疼痛的动物模型，该动物模型可用于评价减轻神经性疼痛的化合物，并因此完成了本发明。

即，本发明是通式 (I) 所示化合物、或其药理上可接受的酸加成盐作为有效成分的神经性疼痛治疗剂：



- 5 [式中， $\dots$ 表示双键或单键， $R^1$ 表示碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~7 的环烷基烷基、碳原子数 5~7 的环烯基烷基、碳原子数 6~12 的芳基、碳原子数 7~13 的芳烷基、碳原子数 4~7 的链烯基、烯丙基、碳原子数 1~5 的咪喃-2-基烷基、或碳原子数 1~5 的噻吩-2-基烷基， $R^2$ 表示氢、羟基、硝基、碳原子数 1~5 的烷酰氧基、碳原子数 1~5 的烷氧基、碳原子数 1~5 的烷基、 $-NR^9R^{10}$  所示基团， $R^9$ 表示氢、碳原子数 1~5 的烷基， $R^{10}$ 表示氢、碳原子数 1~5 的烷基、 $-C(=O)R^{11}$ ， $R^{11}$ 表示氢、苯基、碳原子数 1~5 的烷基， $R^3$ 表示氢、羟基、碳原子数 1~5 的烷酰氧基，或碳原子数 1~5 的烷氧基，A 是  $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$  或  $-XSO_2-$  (这里，X、Y、Z 分别独立地表示  $NR^4$ 、S 或 O， $R^4$ 表示氢、碳原子数 1~5 的直链或支链烷基，碳原子数 6~12 的芳基，式中  $R^4$  可相同或不同)，B 表示价键、碳原子数 1~14 的直链或支链亚烷基 (条件是，可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷氧基，碳原子数 1~5 的烷酰氧基，羟基，氟，氯，溴，碘，氨基，硝基，氰基，三氟甲基和苯氧基组成的组中的取代基取代，1~3 个亚甲基可被羰基取代)、含有 1~3 个双键和 / 或三键的碳原子数 2~14 的直链或支链非环状不饱和烃 (条件是，可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷氧基，碳原子数 1~5 的烷酰氧基，羟基，氟，氯，溴，碘，氨基，硝基，氰基，三氟甲基和苯氧基组成的组中的取代基取代，1~3 个亚甲基可被羰基取代)、或含有 1~5 个硫醚键、醚键和 / 或氨基键的碳原子数 1~14 的直链或支链饱和或不饱和烃 (条件是杂原子不直接与 A 连接，1~3 个亚甲基可被羰基取
- 10
- 15
- 20
- 25

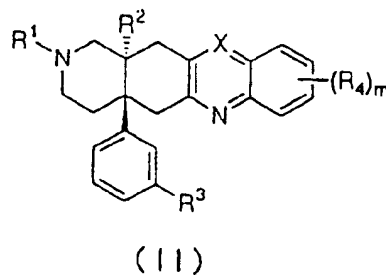
代),  $R^5$  表示氢或具有下述基本骨架的有机基团:



$R^5$  表示的有机基团

(条件是, 可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基, 碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚甲基二氧组成的组中的取代基取代),  $R^6$  表示氢,  $R^7$  表示氢, 羟基, 碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 或  $R^6$  与  $R^7$  一起形成  $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ ,  $R^8$  表示氢、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 1~5 的烷酰基。]

另外, 本发明是通过使用通式 (II) 所示化合物给药给动物使其表达疼痛反应为特征的神经性疼痛的动物模型, 使用该模型评价减轻神经性疼痛化合物的方法, 用该方法得到的化合物:



15

[式中,  $R^1$  是氢原子、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~7 的环烷

基烷基、碳原子数 5~7 的环烯基烷基、碳原子数 7~13 的芳烷基、  
碳原子数 3~7 的链烯基、咪喃-2-基烷基（条件是烷基部分的碳原  
子数为 1~5）、或噻吩-2-基烷基（条件是烷基部分的碳原子数为  
1~5）， $R^2$  表示氢、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基、或碳原子数 1~  
5 的烷酰氧基， $R^3$  表示氢、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基、或碳原  
子数 1~5 的烷酰氧基、或碳原子数 7~13 的芳烷氧基，X 表示 CH  
或 N，m 表示 0~2 的整数，m 个  $R^4$  分别表示氟、氯、溴、碘、碳原  
子数 1~5 的烷基、碳原子数 1~5 的烷氧基、硝基、氨基、或烷基氨  
基。]

10

#### 附图的简要说明

图 1 显示的是通过化合物 1 脊髓内给药诱发的疼痛相关行为是用  
量依存性增加。

图 2 显示的是作为 GABAB 受体激动剂的巴氯芬对通过化合物 1  
脊髓内给药诱发的疼痛相关行为的作用。

图 3 显示的是吗啡对通过化合物 1 脊髓内给药诱发的疼痛相关行  
为的作用。

图 4 是化合物 2 对通过化合物 1 脊髓内给药诱发的疼痛相关行为  
的作用。

图 5 显示的是化合物 2 给药对通过化合物 1 脊髓内给药诱发的疼  
痛相关行为的用量依存抑制作用。

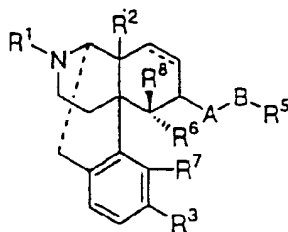
图 6 显示的是化合物 2 皮下给药对通过化合物 1 脊髓内给药诱发  
的疼痛相关行为的用量依存抑制作用。

图 7 显示的是在坐骨神经结扎模型中，化合物 2 对异常性疼痛和  
痛觉过敏的抑制作用。

图 8 显示的是在带状疱疹疼痛模型中，化合物 2 对异常性疼痛和  
痛觉过敏的抑制作用。

#### 发明实施的最佳方式

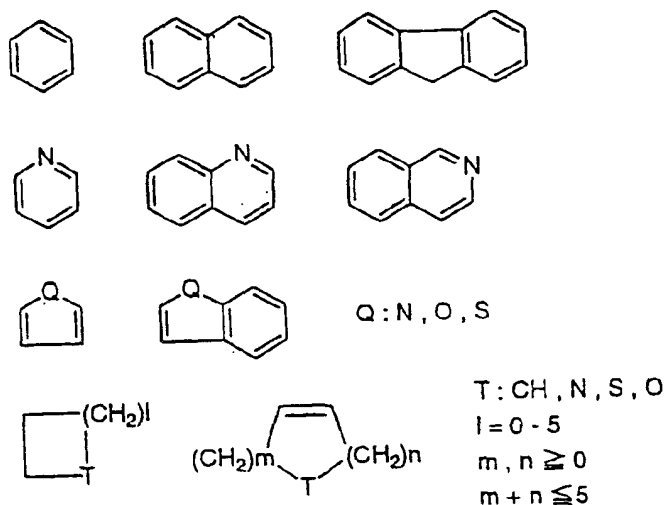
本发明是是通式 (I) 所示化合物、或其药理上可接受的酸加成盐  
作为有效成分的神性疼痛治疗剂：



(1)

[式中, ...表示双键或单键, R<sup>1</sup>表示碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~  
 5 7 的环烷基烷基、碳原子数 5~7 的环烯基烷基、碳原子数 6~12 的芳  
 基、碳原子数 7~13 的芳烷基、碳原子数 4~7 的链烯基、烯丙基、  
 碳原子数 1~5 的呋喃-2-基烷基、或碳原子数 1~5 的噻吩-2-基  
 烷基, R<sup>2</sup>表示氢、羟基、硝基、碳原子数 1~5 的烷酰氧基、碳原子  
 数 1~5 的烷氧基、碳原子数 1~5 的烷基、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 所示基团, R<sup>9</sup>表  
 10 示氢、碳原子数 1~5 的烷基, R<sup>10</sup>表示氢、碳原子数 1~5 的烷基、-  
 C(=O)R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup>表示氢、苯基、碳原子数 1~5 的烷基, R<sup>3</sup>表示氢、羟基、  
 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 或碳原子数 1~5 的烷氧基, A 是 -XC(=Y)  
 -、-XC(=Y)Z-、-X- 或 -XSO<sub>2</sub>- (这里, X、Y、Z 分别独立地表  
 示 NR<sup>4</sup>、S 或 O, R<sup>4</sup>表示氢、碳原子数 1~5 的直链或支链烷基, 碳原  
 15 子数 6~12 的芳基, 式中 R<sup>4</sup>可相同或不同), B 表示价键、碳原子数  
 1~14 的直链或支链亚烷基 (条件是, 可被至少一种以上选自由碳原  
 子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴,  
 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 三氟甲基和苯氧基组成的组中的取代基取代,  
 1~3 个亚甲基可被羰基取代)、含有 1~3 个双键和 / 或三键的碳原  
 20 子数 2~14 的直链或支链非环状不饱和烃 (条件是, 可被至少一种以  
 上选自由碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基,  
 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 三氟甲基和苯氧基组成的组中  
 的取代基取代, 1~3 个亚甲基可被羰基取代)、或含有 1~5 个硫醚  
 键、醚键和 / 或氨基键的碳原子数 1~14 的直链或支链饱和或不饱和  
 25 烃 (条件是杂原子不直接与 A 连接, 1~3 个亚甲基可被羰基取代),  
 R<sup>5</sup>表示氢或具有下述基本骨架的有机基团:



R<sup>5</sup> 表示的有机基团

(条件是, 可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基, 碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚甲基二氧组成的组中的取代基取代), R<sup>6</sup> 表示氢, R<sup>7</sup> 表示氢, 羟基, 碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 或 R<sup>6</sup> 与 R<sup>7</sup> 一起形成 -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, R<sup>8</sup> 表示氢、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 1~5 的烷酰基。]

在通式 (I) 所示化合物中, 作为 R<sup>1</sup> 优选碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~7 的环烷基甲基、碳原子数 5~7 的环烯基甲基、碳原子数 7~13 的苯基烷基、碳原子数 4~7 的链烯基、烯丙基、碳原子数 1~5 的呋喃-2-基烷基、或碳原子数 1~5 的噻吩-2-基烷基, 特别优选甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、环丙基甲基、烯丙基、苄基、苯乙基、呋喃-2-基-甲基、噻吩-2-基-甲基。

作为 R<sup>2</sup> 优选氢、羟基、硝基、乙酰氧基、甲氧基、甲基、乙基、丙基、氨基、二甲基氨基、乙酰氨基、苯甲酰氨基, 特别优选氢、羟基、硝基、乙酰氧基、甲基、二甲基氨基。

作为 R<sup>3</sup> 优选氢、羟基、乙酰氧基、甲氧基, 特别优选羟基、乙酰氧基、甲氧基。

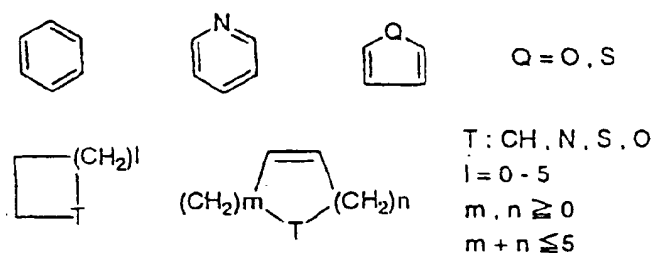
作为 A 优选 -NR<sup>4</sup>C(=O)-、-NR<sup>4</sup>C(=S)-、-NR<sup>4</sup>C(=O)O-、-

$\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{S})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OSO}_2-$ ，  
 特别优选  $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、  
 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{S})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ 。

- 5 作为  $\text{R}^4$  优选氢、碳原子数 1~5 的直链或支链烷基，特别是碳原子数 1~5 的直链或支链烷基，其中优选，甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基。其中优选  $-\text{XC}(=\text{Y})-$ （这里，X 表示  $\text{NR}^4$ 、S 或 O，Y 表示 O， $\text{R}^4$  表示氢或碳原子数 1~5 的烷基）、 $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ 、 $-\text{X}-$  或  $-\text{XSO}_2-$ （这里，X 表示  $\text{NR}^4$ ，Y 表示 O 或 S，Z 表示  $\text{NR}^4$  或 O， $\text{R}^4$  表示氢或碳原子数 1~5 的烷基），特别优选  $-\text{XC}(=\text{Y})-$  或  $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ （这里，X 表示  $\text{NR}^4$ ，Y 表示 O， $\text{R}^4$  表示碳原子数 1~5 的烷基）。

- 作为 B 的优选例子可列举， $-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 10$ ）、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$ （ $n=1\sim 4$ ）、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ）、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ）、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、  
 15  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ），特别优选  $-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=1\sim 3$ ）、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ）、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ）、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 。其中，更优选碳原子数 1~6 的直链亚烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ （ $n=0\sim 4$ ）、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2\text{S}-$ 。特别优选  $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。（当然，这些优选例子中包括被上述各种取代基取代、有取代基的物质。）

作为  $\text{R}^5$  优选氢或具有下述基本骨架的有机基团：



$\text{R}^5$  表示的有机基团

- 25 （条件是，可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基，碳原子数 1~5 的烷氧基，碳原子数 1~5 的烷酰氧基，羟基，氟，氯，溴，

碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚甲基二氧组成的组中的取代基取代), 其中优选氢或具有下述基本骨架的有机基团:



$R^5$ 表示的有机基团

5

(条件是, 该有机基团可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基, 碳原子数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚甲基二氧组成的组中的取代基取代)。作为更具体的例子,

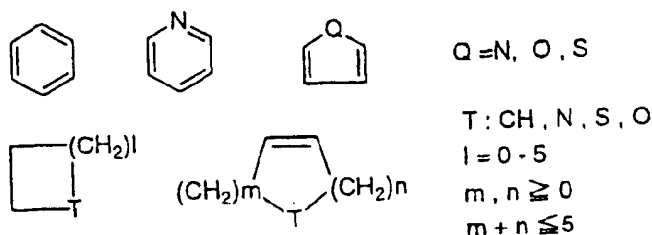
10 优选氢、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-羟基苯基、3-羟基苯基、3,4-二羟基苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、2-氟苯基、3,4-二氟苯基、全氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、4-溴苯基、3-溴苯基、2-溴苯基、4-硝基苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、4-氨基苯基、3-氨基苯基、2-氨基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3,4-亚甲基二氧苯基、

15 3-呋喃基、2-呋喃基、3-噻吩基、2-噻吩基、环戊基、环己基, 当然并不限于这些。

通式(I)所示化合物中, 优选  $R^1$  是碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~7 的环烷基甲基、碳原子数 5~7 的环烯基甲基、碳原子 7~13 的苯基烷基、碳原子数 4~7 的链烯基、烯丙基、碳原子数 1~5 的呋喃-2-基烷基、或碳原子数 1~5 的噻吩-2-基烷基,  $R^2$  是氢、羟基、碳原子数 1~5 的烷酰氧基、碳原子数 1~5 的烷氧基,  $R^3$  是氢、羟基、碳原子数 1~5 的烷酰氧基、或碳原子数 1~5 的烷氧基, A 是  $-XC(=Y)-$  (这里, X 表示  $NR^4$ 、S 或 O, Y 表示 O,  $R^4$  表示氢或碳原子数 1~5 的烷基)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$  或  $-XSO_2-$  (这里, X 表示  $NR^4$ ,

25

Y 表示 O 或 S, Z 表示  $\text{NR}^4$  或 O,  $\text{R}^4$  表示氢或碳原子数 1~5 的烷基),  
 B 是  $-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0\sim 10$ )、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$  ( $n=1\sim 4$ )、  
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ )、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ )、  
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$   
 5  $-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ ),  $\text{R}^5$  是氢或具有下述基本骨架的有机基团:



$\text{R}^5$  表示的有机基团

(条件是, 可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基, 碳原子  
 数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴,  
 10 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚  
 甲基二氧组成的组中的取代基取代),  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  一起形成  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^8$  是  
 氢的化合物。

其中优选  $\text{R}^1$  是甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、环丙基甲基、  
 烯丙基、苄基、苯乙基、咪唑-2-基-甲基、噻吩-2-基-甲基,  
 15  $\text{R}^2$  是氢、羟基、乙酰氧基,  $\text{R}^3$  是羟基、乙酰氧基、甲氧基, A 是  $-\text{XC}(=\text{Y})$   
 $-\text{O}-$  或  $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$  (这里, X 表示  $\text{NR}^4$ , Y 表示 O,  $\text{R}^4$  表示碳原子数 1~  
 5 的烷基), B 是  $-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=1\sim 3$ )、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n$   
 $=0\sim 4$ )、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ )、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}$   
 $-$ ,  $\text{R}^5$  是氢或具有下述基本骨架的有机基团:

20



$\text{R}^5$  表示的有机基团

(条件是, 可被至少一种以上选自由碳原子数 1~5 的烷基, 碳原子  
 数 1~5 的烷氧基, 碳原子数 1~5 的烷酰氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴,  
 碘, 氨基, 硝基, 氰基, 异硫氰酸酯基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 亚

甲基二氧组成的组中的取代基取代),  $R^6$  和  $R^7$  一起形成  $-O-$ ,  $R^8$  是氢的化合物。

这些通式 (I) 所示的吗啡喃衍生物可按照日本专利第 2525552 号中公开的方法制备。

5 作为优选的药理上可接受的酸加成盐, 可列举, 盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐等无机酸盐, 乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐等有机羧酸盐, 甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐等有机磺酸盐等, 其中优选盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐等, 当然并不限于此。

上述通式 (I) 所示化合物、或其药理上可接受的酸加成盐, 由于可减轻使用作为镇痛药被广泛使用的吗啡不能获得满意的治疗效果的神经性疼痛, 因此它作为神经性疼痛治疗剂是有用的。

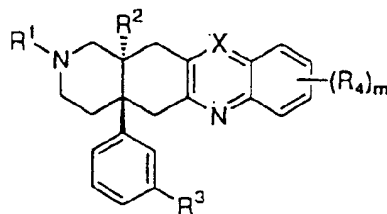
15 将上述通式 (I) 所示化合物作为神经性疼痛治疗剂使用时, 可使用不仅一种, 可使用数种作为有效成分。将该化合物纯化至可作为药用, 并在必要的稳定性试验中合格后, 可直接或与公知的药理上可接受的酸、载体、赋形剂混合制成药物组合物, 经口服或非口服给药。作为给药形式, 可列举例如注射剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、  
20 糖浆剂等口服剂, 栓剂等经肠给药制剂。本发明的神经性疼痛治疗剂, 优选含有上述有效成分 1~90 重量%, 更优选含有 30~70 重量%。其使用量可根据症状、年龄、体重、给药方法等适当选择, 对于成人, 注射剂时, 有效成分量为 1 天 0.0001mg~1g, 口服制剂时, 有效成分量为 1 天 0.005mg~10g, 可分别分为 1 次至数次给药。另外, 也可含有以提高对神经性疼痛的治疗效果为目的的各种助剂。也可进一步与已知为治疗疼痛所使用的药物并用, 对于并用的药物虽然没有特别的限制, 但具体可列举, 抗抑郁药、抗焦虑药、抗惊厥药、局部麻醉剂、交感神经激动剂、NMDA 受体拮抗剂、钙离子通道阻断剂、5-羟色胺受体拮抗剂、GABA 受体机能促进剂、类鸦片激动剂、抗炎药等。具体  
25 可列举, 阿米替林、丙米嗪、地昔帕明、氟西汀、卡马西平、地西洋、加巴喷丁、丙戊酸、卡马西平、利多卡因、可乐定、酚妥拉明、哌唑嗪、氯胺酮、艾芬地尔、右美沙芬、美西律、酮色林、盐酸沙格雷酯、  
30

巴比妥酸盐、曲马朵、芬太尼、双氯芬酸等。另外，在治疗病毒感染引起的神经性疼痛时，可与阿昔洛韦、泛昔洛韦等抗病毒剂并用。也可组合使用其它神经性疼痛治疗中使用的神经阻断疗法、针刺疗法、射线疗法、硬膜外通电刺激疗法等。

- 5 在作为治疗对象的神经性疼痛中，从其发病原因看，包括不是组织损伤引起的对伤害感受器的刺激，通过外伤、手术、放射线疗法或药物疗法、以及糖尿病、醇·其它药物中毒、淀粉样变性、病毒感染等对神经本身造成伤害、机能障碍时出现的疼痛。另外，从发生机能异常的神经部位看，包括三叉神经痛、舌咽神经痛、灼痛（四肢末梢神经或其大枝部分损伤后，伴有交感神经机能障碍引起的血管运动神经和发汗异常，可观察到持续性灼热痛和组织营养障碍的疼痛综合征），反射性交感神经性萎缩症，传入神经阻滞性疼痛，丘脑痛等。
- 10 此外，还包括带状疱疹痛、带状疱疹后神经痛、紧张性痉挛痛、肢端红痛、脊髓灰质炎疼痛、或幻肢痛、AIDS 感染者的疼痛、多发性硬化症的疼痛、帕金森氏综合征中伴随的疼痛的。其中，在治疗带状疱疹中伴随的疼痛，例如，带状疱疹后神经痛等的治疗中是有效的。

另外，本发明涉及通过使用通式 (II) 所示化合物给药于动物表达疼痛反应为特征的神经性疼痛的动物模型，使用该模型评价减轻神经性疼痛化合物的方法，用该方法得到的化合物：

20



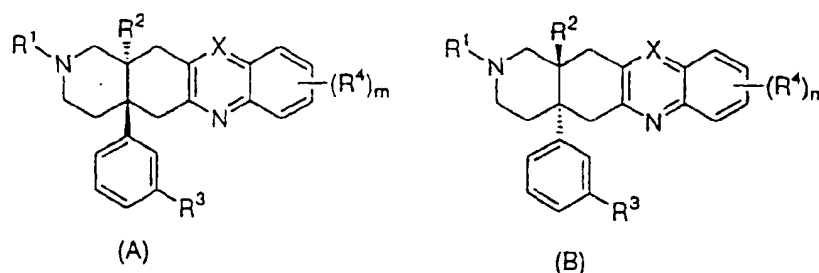
(11)

- [式中，R<sup>1</sup>是氢原子、碳原子数1~5的烷基、碳原子数4~7的环烷基烷基、碳原子数5~7的环烯基烷基、碳原子数7~13的芳烷基、碳原子数3~7的链烯基、咪唑-2-基烷基（条件是烷基部分的碳原子数为1~5）、或噻吩-2-基烷基（条件是烷基部分的碳原子数为1~5），R<sup>2</sup>表示氢、羟基、碳原子数1~5的烷氧基、或碳原子数1~5的烷酰氧基，R<sup>3</sup>表示氢、羟基、碳原子数1~5的烷氧基、或碳原
- 25

子数 1~5 的烷酰氧基、或碳原子数 7~13 的芳烷氧基, X 表示 CH 或 N, m 表示 0~2 的整数, m 个  $R^4$  分别表示氟、氯、溴、碘、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 1~5 的烷氧基、硝基、氨基、或烷基氨基。]

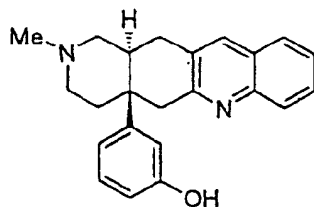
- 5 制做本发明的动物模型中使用的通式 (II) 所示化合物中, 优选  $R^1$  是氢原子、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 4~7 的环烷基甲基、碳原子数 5~7 的环烯基甲基、苯基、萘基、碳原子数 7~13 的苯基芳烷基、碳原子数 3~7 的链烯基、咪喃-2-基烷基 (条件是烷基部分的碳原子数为 1~5)、或噻吩-2-基烷基 (条件是烷基部分的碳原子数为 1~5),  $R^2$  是氢、羟基、乙酰氧基、丙酰氧基、甲氧基、乙氧基,  $R^3$  是氢、羟基、乙酰氧基、丙酰氧基、甲氧基、乙氧基、苄氧基, X 是 CH, m 是 0~2 的整数,  $R^4$  分别是氟、氯、溴、碳原子数 1~5 的烷基、碳原子数 1~5 的烷氧基、硝基、氨基的化合物。其中,  $R^1$  是氢、甲基、乙基、环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、环戊烯甲基、  
10 环己烯甲基、苄基、苯乙基、反式-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、烯丙基、咪喃-2-基甲基或者噻吩-2-基甲基,  $R^2$  是氢、羟基、乙酰氧基或甲氧基,  $R^3$  是氢、羟基、乙酰氧基、甲氧基或苄氧基, X 是 CH, m 是 0~2 的整数, m 个  $R^4$  分别是氟、氯、溴、甲基、甲氧基、硝基或氨基的化合物。

- 20 另外, 通式 (II) 表示的是化合物的相对构型, 本发明化合物包括外消旋体、绝对构型用下述通式 (A)、(B) 表示的光学异构体。



其中, 优选绝对构型为通式 (A) 所示的光学异构体。

- 25 特别优选 (+)-4a-(3-羟基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-八氢-反式-喹啉并[2, 3-g]异喹啉



对于在本发明中使用的动物没有特别的限制，但优选啮齿类，更  
5 优选小鼠。作为表达神经性疼痛的化合物的给药部位优选脊髓腔内。  
使用小鼠时，虽然对小鼠的种系、周龄、雌雄等没有特别的限制，但是  
如果周龄增高，即体重增加，对动物脊髓腔内给药变得困难，因此  
优选体重 25g ~ 35g 的小鼠。

为了在小鼠中诱发神经性疼痛，优选在脊髓腔内使用 5 $\mu$ g ~ 30 $\mu$ g  
10 左右的上述通式 (II) 所示化合物给药，通常优选使用 15 $\mu$ g 左右。作为  
给药溶剂，可使用等渗溶液，通常使用生理盐水就可以了。对脊髓  
腔内的给药量在数  $\mu$ l ~ 20 $\mu$ l 的范围，其中优选 5 $\mu$ l 左右。另外，向脊  
髓腔内给药优选使用 25 ~ 30 计量单位 (gauge) 的注射针。

作为本发明的评价方法，可利用动物的各种行为学指标。其中优  
15 选将在正常动物中看不到的搔抓行为、咬啮行为、舔足行为等作为指  
标。基于这些行为观察的评价可直接通过观察动物进行，也可使用录  
像机等记录媒体进行评价，也可使用检测动物运动散发出的热量的机  
械等进行评价。另外，评价期优选在通式 (II) 化合物给药后，其行  
为稳定表现的时间带，更优选给药后 5 分钟起的 5 分钟内。

20 使用本发明的动物模型进行为治疗神经性疼痛的药物的筛选或评  
价时，对于被评价药物的给药途径，溶剂，容量等没有特别的限制，  
可考虑药物本身的特征，进行适当选择。

通过上述评价方法，抑制动物的搔抓行为、咬啮行为、舔足行为  
等的化合物，可作为减轻神经性疼痛的化合物得到。

25 实际上，在这里得到的化合物在其它神经性疼痛动物模型中也显  
示有效性，因此该动物模型被认为是有用的。因此，使用该模型评价  
化合物，在其中显示有效性的化合物可作为神经性疼痛治疗剂被开



发。这里记载的模型动物、使用该模型动物的评价方法、药物的筛选或评价、通过评价得到的化合物，给神经性疼痛治疗剂药品的开发带来很大的进步。

下面，基于实施例对本发明进行更具体地说明。

## 5 [实施例]

### 实施例 1: 神经性疼痛动物模型的制作

将 ddY 系小鼠（试验开始时体重 22 ~ 25g）在恒温恒湿（ $22 \pm 1$  度、 $55 \pm 5\%$ ）的塑料笼子内，在 12 小时明暗周期条件下饲养。自由摄取食物和水。

10 将 (+) - 4a - (3 - 羟基苯基) - 2 - 甲基 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - 八氢 - 反式 - 喹啉并[2, 3 - g]异喹啉（化合物 1）溶于生理盐水（大塚制药）中，在无麻醉下向小鼠脊髓内给药。药液的脊髓内给药容量为每只小鼠 4 $\mu$ l，按照 Hylden 和 Wilcox (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313 - 316, 1980) 15 的方法，使用 30 计量单位 (gauge) 的针和 25 $\mu$ l 用汉密尔顿氏注射器 (Hamilton syringe)。

将化合物 1 脊髓内给药后诱发的搔抓行为、咬啮行为和舔足行为作为假性疼痛反应的指标，表达这些行为的持续时间为化合物 1 给药后 5 分钟起的 5 分钟，在 20 × 13 × 10cm 的透明丙烯酸制笼子中用单 20 盲 (single-blind) 法测定。其结果如图 1 所示。使用 7.5 $\mu$ g/鼠以上的化合物 1 给药是有效的，且用量依赖性增大假性疼痛反应。使用 15 $\mu$ g/鼠的该化合物 1 诱导的假性疼痛反应如图 2 所示，通过与 GABAB 受体激动剂巴氯芬在脊髓中同时给药，用量依赖性被抑制。但是如图 3 所示，使用吗啡在脊髓中同时给药，在 15 $\mu$ g/鼠的该化合物 1 诱导的 25 假性疼痛反应完全没有被抑制。

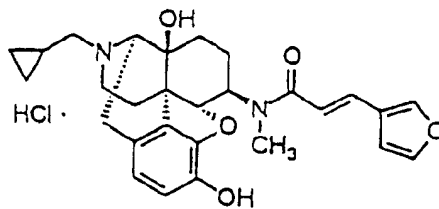
巴氯酚现在作为脑血管障碍或多发性硬化症等引起的痉挛麻痹的治疗药在临床使用，已知在动物实验中通过全身给药或脑室内给药、或脊髓内给药表现出抗侵害作用。另外，通过巴氯芬脊髓内给药，可 30 抑制神经性疼痛 (neuropathic pain)，因此期待其作为神经性疼痛的治疗药在临床应用。另外，在临床上，吗啡对于神经性疼痛不显示有效性。因此，可知通过化合物 1 给药制作的该动物模型具有神经性疼痛的特征。

### 实施例 2: 神经性疼痛抑制作用的评价 - 1

将 ddY 系小鼠 ( 试验开始时体重 22 ~ 25g ) 在恒温恒湿 ( 22 ± 1 度、55 ± 5% ) 的塑料笼子内, 在 12 小时明暗周期条件下饲养。自由  
5 摄取食物和水。

将化合物 1 溶于生理盐水 ( 大冢制药 ) 中, 在无麻醉下向小鼠脊  
髓内给药。药液的脊髓内给药容量为每只小鼠 4μl, 按照 Hylden 和  
Wilcox、( J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67:  
313 - 316, 1980 ) 的方法, 使用 30 计量单位 ( gauge ) 的针和 25μl 用  
10 汉密尔顿氏注射器 ( Hamilton syringe ) 。

使用作为选择性类鸦片 κ 受体激动剂化合物的 ( - ) - 17 - 环丙  
基 - 3, 14β - 二羟基 - 4, 5α - 环氧 - 6β - [ N - 甲基 - 反式 - 3 -  
( 3 - 呋喃基 ) 丙稀酰胺 ] 吗啡喃盐酸盐 ( 化合物 2 )



2

15

( H. Nagase et al. Chem. Pharm. Bull. 46, 366, 1998 ) 与化合物 1 同时  
在脊髓内给药, 以搔抓行为、咬啮行为和舔足行为作为假性疼痛反应  
的指标进行评价。表达这些行为的持续时间为化合物 2 和化合物 1 ( 15μl/  
鼠 ) 同时给药后 5 分钟起的 5 分钟, 在 20 × 13 × 10cm 的透明丙烯酸制  
20 笼子中用单盲 ( single-blind ) 法测定。另外, 化合物 2 使用生理盐水中  
溶解的物质。其结果如图 4 所示。使用 10nmol/鼠化合物 2 与生理  
盐水给药组相比, 可显著性抑制假性疼痛, 显示在神经性疼痛治疗中  
是有效的。

### 实施例 3: 神经性疼痛抑制作用的评价 - 2

25 为了判定药物对神经性疼痛的效果, 与实施例 2 所示方法相同,  
调查使用低用量的 1 或 3nmol/鼠化合物 2 在脊髓内与化合物 1 同时给  
药时, 以及为进行药物在全身暴露的评价, 使用化合物 2 皮下给药时

的假性疼痛反应。其结果如图 5、图 6 所示。在任何一种情况下都抑制用量依赖性的假性疼痛反应，显示出化合物 2 对神经性疼痛是有效的。另外，即使在全身暴露，化合物 2 也显示有效性，因此可知，即使不进行局部给药，即使用药剂学上允许的任何剂型给药，化合物 2 都会显示有效性。

5 实施例 4：在坐骨神经结扎模型中评价药物对神经性疼痛的抑制作用

使用其它已知的神经性疼痛模型研究化合物 2 对神经性疼痛的抑制作用。即，按照 A. B. Malmberg and A. I. Basbaum 等 (Pain, 76, 215 - 222, 1998) 的方法，稍有改变，在坐骨神经部分结扎小鼠模型中研究化合物 2 的作用。为了测定在神经性疼痛中一般可看到的异常性疼痛或痛觉过敏，使用强度不同的 2 根 von Frey hair (0.17、1.48g)。经过手术 4 周后的小鼠放入丙烯酸笼子 (90 × 100 × 300mm)，至少习惯环境 30 分钟后，将 von Frey hair 垂直用于后肢足底，使其达到轻轻弯曲的程度 3 秒左右。间隔数秒重复操作 6 次，将该反应如下计分。

0：无反应、1：后肢提起、2：后肢迅速逃跑且退缩

在给药前、给药后 30 分钟后、2 小时后测定手术足和相对的对照足的反应，将手术足和对照足的分数差作为异常性疼痛和痛觉过敏进行评价。即，差值越大，表示异常性疼痛和痛觉过敏的程度越大。将化合物 2 溶于生理盐水中，将药液皮下给药。另外，将生理盐水作为对照溶剂。结果如图 7 所示。给药前，两组都显示异常性疼痛和痛觉过敏症状，手术足分值与对照足分值的差相同。给药 30 分钟后，化合物 2 抑制了异常性疼痛和痛觉过敏，使用对照溶剂给药组未显示改善效果。另外，2 小时后药物的效果消失。由此可知，在实施例 1 的神经性疼痛模型显示有效性的化合物，在其他神经性疼痛模型中也显示有效性。

实施例 5：评价对带状疱疹中伴随的疼痛的药物对痛觉过敏、异常性疼痛的抑制作用

30 研究化合物 2 对分类于神经性疼痛的带状疱疹中伴随的疼痛的治疗效果。该治疗效果的评价使用按照 Pain, 86, 95 - 101, 2000 中记载的方法制备的动物模型进行。化合物 2 口服给药时的结果如图 8 所

示。给药 30 分钟后，化合物 2 用量依存性地抑制带状疱疹中伴随的异常性疼痛或痛觉过敏，显示出对带状疱疹中伴随的疼痛有效。

上述实施例证明，使用实施例 1 的动物模型进行化合物的评价，在其中显示有效性的化合物在其他神经性疼痛动物模型中也有改善异常性疼痛或痛觉过敏的效果。由此可确认，实施例 1 的动物模型和使用该模型的化合物的评价方法是有用的，而且，可进一步将在此显示有效性的化合物作为神经性疼痛治疗剂开发。因此，可认为这里记载的动物模型、使用动物模型的评价方法，药物的筛选或评价、通过评价得到的化合物对开发治疗神经性疼痛的药物带来很大进步。

10

#### 产业上的可利用性

本发明的神经性疼痛治疗剂在神经性疼痛的药物疗法中是有效的。另外，本发明的神经性疼痛的动物模型表达与人神经性疼痛同样的症状，是简便的模型，通过使用本发明的动物模型，可更有效地判定药物对神经性疼痛的治疗效果。即，通过本发明，使治疗神经性疼痛的药物开发有了飞跃地进步。

15

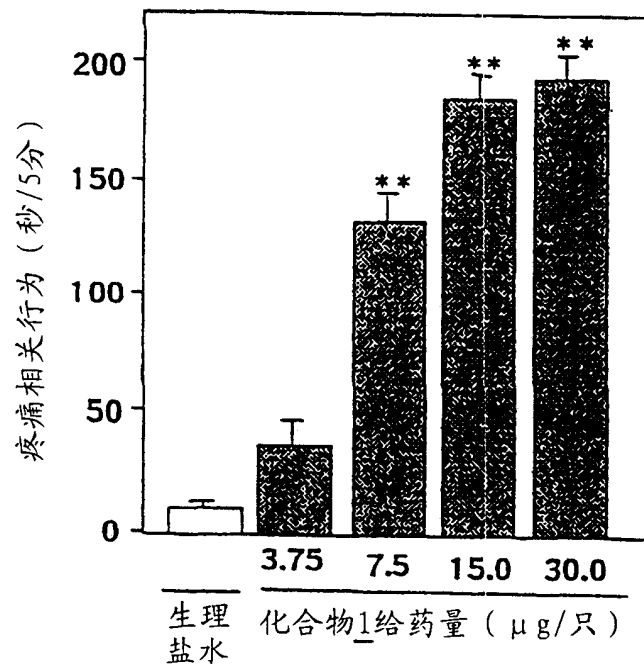


图 1

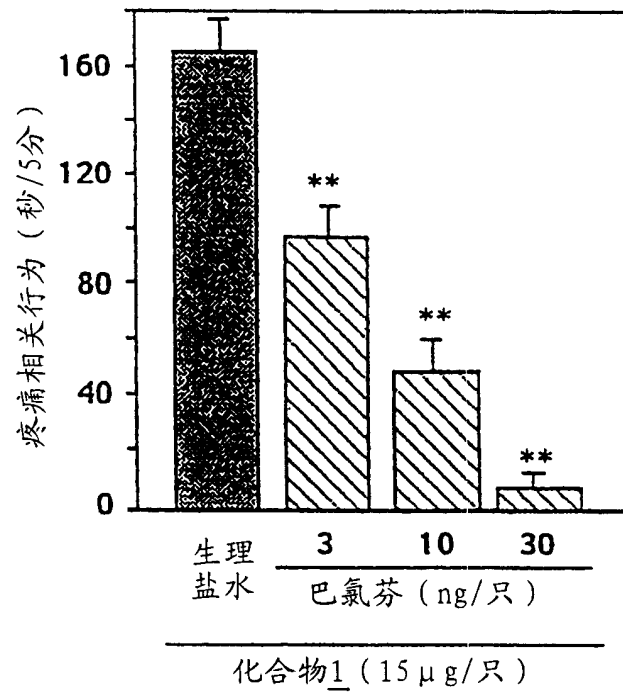


图 2

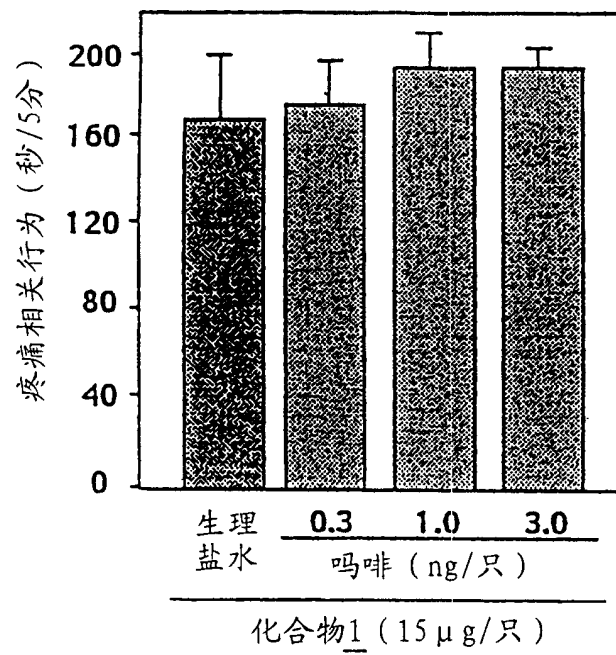


图 3

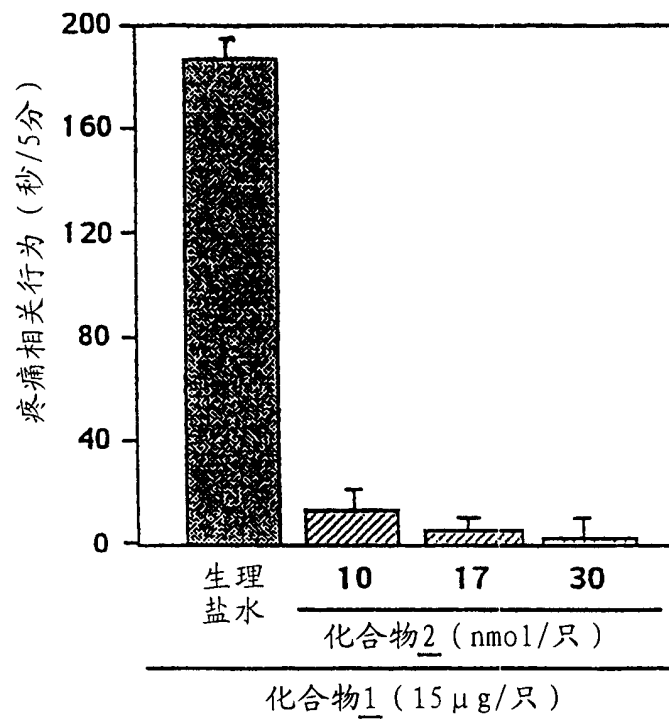


图 4



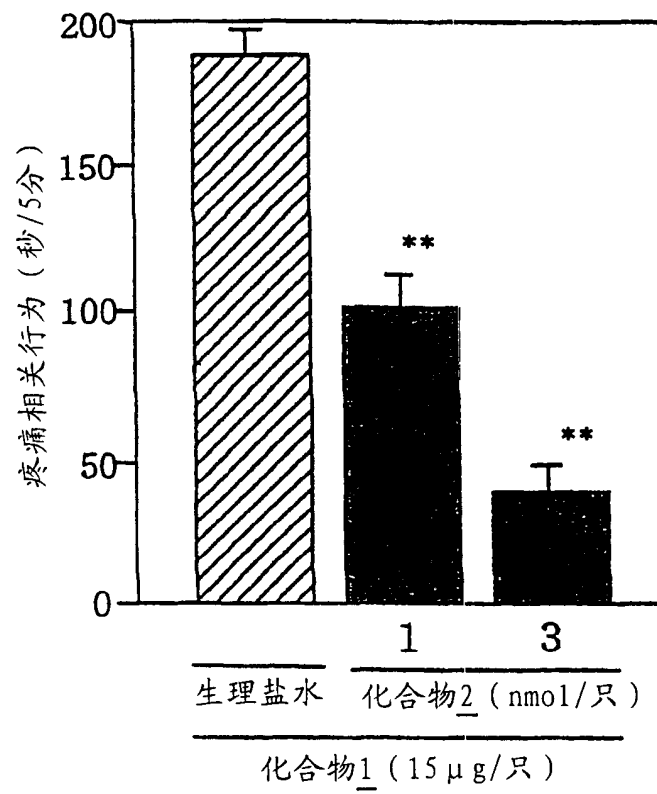


图 5

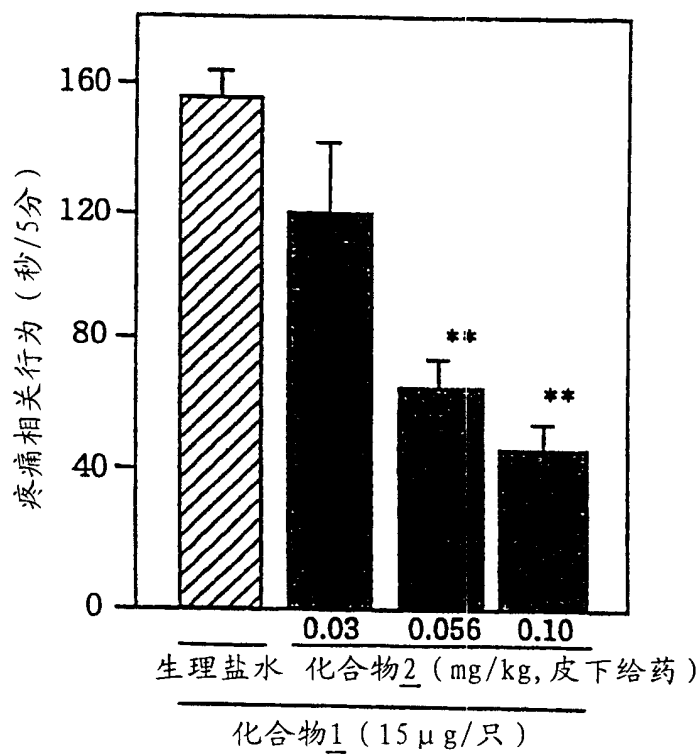


图 6

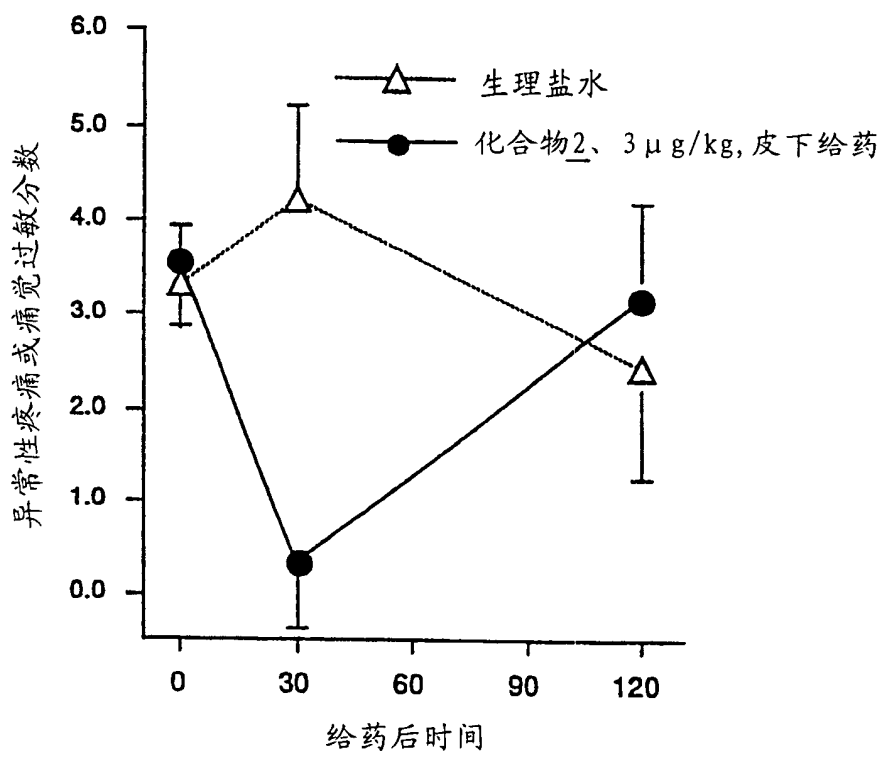


图 7

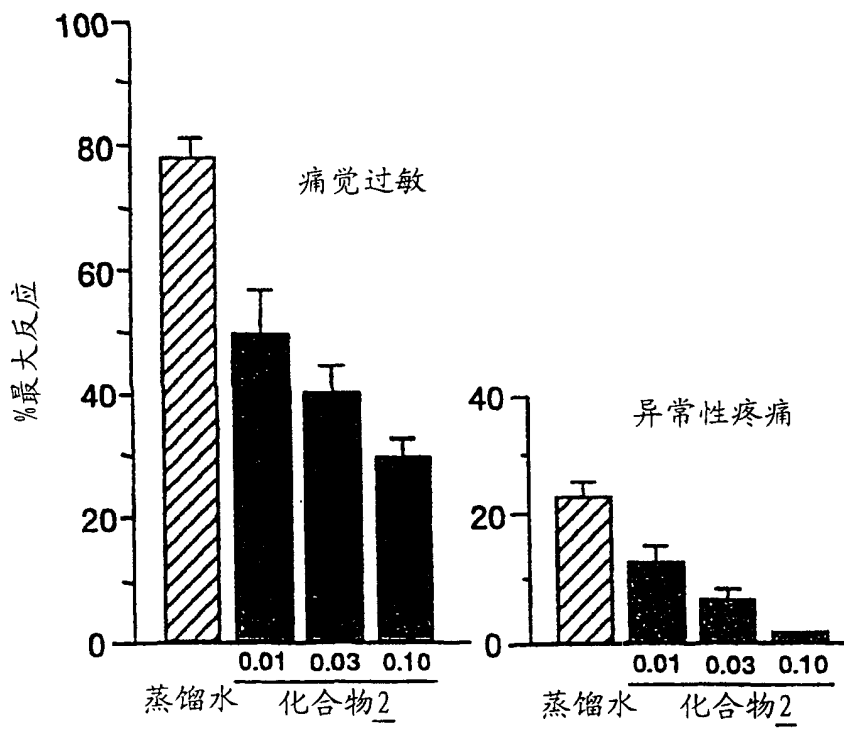


图 8