



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475529 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780030906.X

(22)申请日 2017.05.18

(30)优先权数据

10-2016-0061392 2016.05.19 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2017/005173 2017.05.18

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/200318 KO 2017.11.23

(71)申请人 爱思开生物制药株式会社

地址 韩国京畿道

(72)发明人 曹民宰 李翰柱 黄善宽

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/16(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

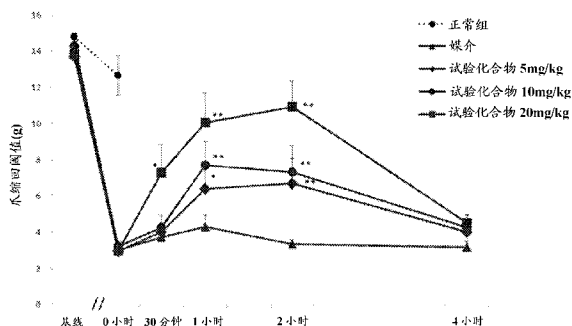
权利要求书4页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

氨基甲酸酯化合物用于预防或治疗纤维肌痛或与纤维肌痛相关的功能综合症的用途

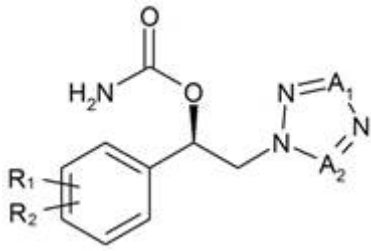
(57)摘要

本发明涉及一种用于预防或治疗纤维肌痛或与纤维肌痛相关的功能综合症的药物组合物,所述药物组合物包含:化学式1的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;以及药学上可接受的载体。根据本发明的药物组合物可使得有效治疗纤维肌痛或与纤维肌痛相关的功能综合症成为可能。



1. 一种用于预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的药物,其包含治疗有效量的下式1的氨基甲酸酯化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物:

[式1]



其中,

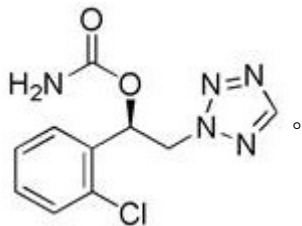
R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、卤代-C₁-C₈烷基、C₁-C₈硫代烷氧基和C₁-C₈烷氧基;和

A₁和A₂之一是CH,而另一个是N。

2. 依据权利要求1的药物,其中R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₈烷基。

3. 依据权利要求1的药物,其中式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-(四唑-2-基)乙酯:

[式2]



4. 依据权利要求1的药物,其中所述纤维肌痛选自纤维肌炎、纤维组织炎、肌肉风湿症、肌肉骨骼疼痛综合征、非-关节风湿症、因类风湿性肌肉炎引起的疼痛、紧张性肌痛、痛觉过敏、持续性疼痛、僵硬和触痛。

5. 依据权利要求1的药物,其中纤维肌痛的相关功能症状选自头痛、失眠、认知障碍、抑郁、体温异常、肠易激综合征、干燥症状、多汗症(出汗增加)、眩晕、震颤、呼吸困难、心律失常、感觉异常和慢性疲劳。

6. 依据权利要求1-5的任一项的药物,其中所述药物用于给予哺乳动物。

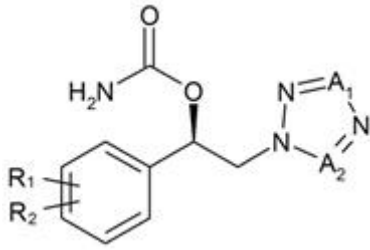
7. 依据权利要求6的药物,其中所述哺乳动物是人。

8. 依据权利要求1-5的任一项的药物,其中基于每日一次给药,式1的氨基甲酸酯化合物的治疗有效量是50-500 mg。

9. 依据权利要求1-5的任一项的药物,其中所述药物用于口服、胃肠外、静脉内、肌内、皮下或直肠给予。

10. 一种用于预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的药物组合物,其包含治疗有效量的下式1的氨基甲酸酯化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物;和药学上可接受的载体:

[式1]



其中，

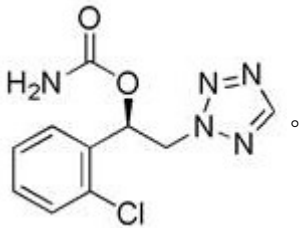
R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、卤代-C₁-C₈烷基、C₁-C₈硫代烷氧基和C₁-C₈烷氧基；和

A₁和A₂之一是CH，而另一个是N。

11. 依据权利要求10的药物组合物，其中R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₈烷基。

12. 依据权利要求10的药物组合物，其中式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯：

[式2]



13. 依据权利要求10的药物组合物，其中所述纤维肌痛选自纤维肌炎、纤维组织炎、肌肉风湿症、肌肉骨骼疼痛综合征、非-关节风湿症、因类风湿性肌肉炎引起的疼痛、紧张性肌痛、痛觉过敏、持续性疼痛、僵硬和触痛。

14. 依据权利要求10的药物组合物，其中纤维肌痛的相关功能症状选自头痛、失眠、认知障碍、抑郁、体温异常、肠易激综合征、干燥症状、多汗症(出汗增加)、眩晕、震颤、呼吸困难、心律失常、感觉异常和慢性疲劳。

15. 依据权利要求10-14的任一项的药物组合物，其中药物组合物用于给予哺乳动物。

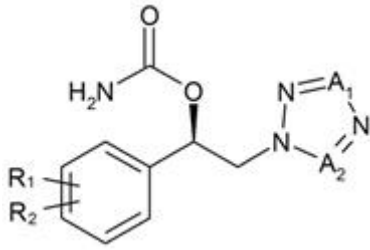
16. 依据权利要求15的药物组合物，其中所述哺乳动物是人。

17. 依据权利要求10-14的任一项的药物组合物，其中基于每日一次给药，式1的氨基甲酸酯化合物的治疗有效量是50-500 mg。

18. 依据权利要求10-14的任一项的药物组合物，其中药物组合物用于口服、胃肠外、静脉内、肌内、皮下或直肠给予。

19. 一种用于预防或治疗受试者的纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的方法，其包括给予所述受试者治疗有效量的下式1的氨基甲酸酯化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物：

[式1]



其中，

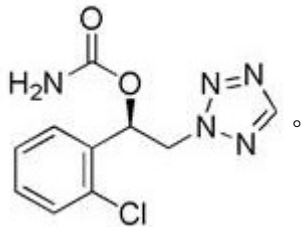
R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、卤代-C₁-C₈烷基、C₁-C₈硫代烷氧基和C₁-C₈烷氧基；和

A₁和A₂之一是CH，而另一个是N。

20. 依据权利要求19的方法，其中R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₈烷基。

21. 依据权利要求19的方法，其中式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯：

[式2]



22. 依据权利要求19的方法，其中所述纤维肌痛选自纤维肌炎、纤维组织炎、肌肉风湿症、肌肉骨骼疼痛综合征、非-关节风湿症、因类风湿性肌肉炎引起的疼痛、紧张性肌痛、痛觉过敏、持续性疼痛、僵硬和触痛。

23. 依据权利要求19的方法，其中纤维肌痛的相关功能症状选自头痛、失眠、认知障碍、抑郁、体温异常、肠易激综合征、干燥症状、多汗症(出汗增加)、眩晕、震颤、呼吸困难、心律失常、感觉异常和慢性疲劳。

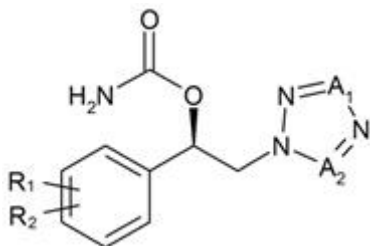
24. 依据权利要求19-23的任一项的方法，其中所述受试者是哺乳动物。

25. 依据权利要求24的方法，其中所述哺乳动物是人。

26. 依据权利要求19-23的任一项的方法，其中基于每日一次给药，式1的氨基甲酸酯化合物的治疗有效量是50-500 mg。

27. 下式1的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物在预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状中的用途：

[式1]



其中，

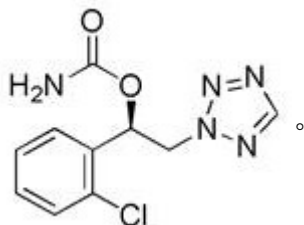
R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、卤代-C₁-C₈烷基、C₁-C₈硫代烷氧基和C₁-C₈烷氧基;和

A₁和A₂之一是CH,而另一个是N。

28. 依据权利要求27的用途,其中R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₈烷基。

29. 依据权利要求27的用途,其中式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯:

[式2]



30. 依据权利要求27的用途,其中所述纤维肌痛选自纤维肌炎、纤维组织炎、肌肉风湿症、肌肉骨骼疼痛综合征、非-关节风湿症、因类风湿性肌肉炎引起的疼痛、紧张性肌痛、痛觉过敏、持续性疼痛、僵硬和触痛。

31. 依据权利要求27的用途,其中纤维肌痛的相关功能症状选自头痛、失眠、认知障碍、抑郁、体温异常、肠易激综合征、干燥症状、多汗症(出汗增加)、眩晕、震颤、呼吸困难、心律失常、感觉异常和慢性疲劳。

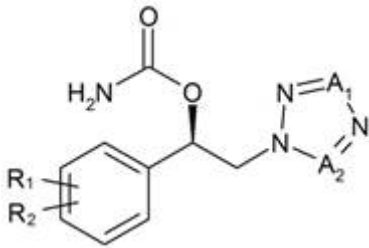
32. 依据权利要求27-31的任一项的用途,其中基于每日一次给药,式1的氨基甲酸酯化合物的用量是50-500 mg。

氨基甲酸酯化合物用于预防或治疗纤维肌痛或与纤维肌痛相关的功能综合症的用途

[0001] [技术领域]

本发明涉及为预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的目的，下式1的氨基甲酸酯化合物的用途，这通过给予包含所述氨基甲酸酯化合物的药物组合物实现：

[式1]



其中，

R₁、R₂、A₁和A₂如本文所定义。

[0002] [背景技术]

纤维肌痛，也称为纤维肌痛综合征，是一种包括疼痛，例如中枢致敏、痛觉过敏和自发性疼痛的复杂的综合征。纤维肌痛是伴有各种症状例如慢性疲劳、睡眠障碍、认知障碍和抑郁的慢性全身性疼痛障碍。特别是，它往往涉及肌肉骨骼-相关组织，包括肌肉、肌腱和韧带的广泛疼痛、僵硬和触痛 (Bennett RM, Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia, Rheum Dis Clin North Am., 2009; Clauw DJ, Fibromyalgia and related conditions, Mayo Clin Proc., 2015)。

[0003] 根据诊断标准，纤维肌痛具有2-8%的流行率。根据1990年公布的诊断标准，纤维肌痛通过是否存在慢性全身疼痛和若干数目的触痛点(疼痛点)来诊断，在这些标准下，纤维肌痛在女性中比在男性中更普遍。根据在2010和2011年新提出的标准，触痛点(疼痛点)的数目不再包括在纤维肌痛的诊断标准中，而是改为与慢性疼痛相关的各种症状例如疲劳、睡眠障碍、认知障碍和抑郁包括在诊断标准中。结果，经诊断患有纤维肌痛的男性患者的数目增加，女性与男性患者的比例从1990年的9 : 1改变为新标准的2 : 1。

[0004] 几乎所有经诊断患有纤维肌痛的患者终生在身体的不同部位经历很多次慢性疼痛，而身体不同部位的疼痛经历最终导致慢性全身疼痛。纤维肌痛通常从童年或青春期开始，经诊断患有纤维肌痛的患者很可能经历头痛、月经紊乱、颞下颌关节障碍、慢性疲劳、炎性肠道疾病和其它类型的局部疼痛。在这些患者中，解除局部疼痛的手术治疗未导致成功的疼痛缓解。纤维肌痛是一种典型的集中性疼痛，这是一种与伤害感受性疼痛和神经性疼痛明显不同的疼痛情况，其可被临床医师很容易地分辨出来。

[0005] 纤维肌痛的病理机制到目前为止尚未完全了解，但相信涉及各种环境因素以及遗传因素。经诊断患有纤维肌痛的家庭中罹患同样疾病的概率是普通人群的8.5倍。有报道在双胞胎的某些研究中，约50%的纤维肌痛由遗传因素引起和约50%由环境因素引起。引发纤维肌痛的诱导的主要环境因素是各种原因的应激，例如诱导几周的急性疼痛的那些。纤维肌痛的发生受各种心理、行为和社会因素的影响，这些各种病因因素使疾病的治疗

变得复杂。

[0006] 各种药理学和非-药理学治疗已被用来治疗纤维肌痛。药物例如三环类化合物、加巴喷丁类和血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂已被用于药理学治疗,并且由于复杂且多种因素涉及纤维肌痛的发病机理,大量药物已被组合使用。

[0007] 尽管多种药物已被用于治疗纤维肌痛,但由于不令人满意的疗效水平或副作用(因为复杂的病理学伴有症状诸如慢性疲劳和抑郁以及全身性肌肉骨骼疼痛),它们的使用仍有局限性。因此,对具有改进的功效和较少副作用的新药物仍有需要。

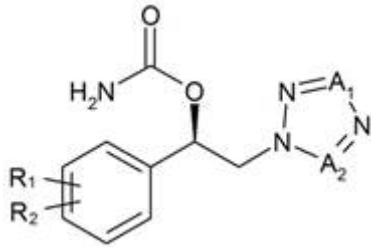
[0008] [本发明的公开内容]

[要解决的问题]

本发明意欲提供一种用于预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的方法。

[0009] 本发明还意欲提供下式1的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物在预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状中的用途:

[式1]



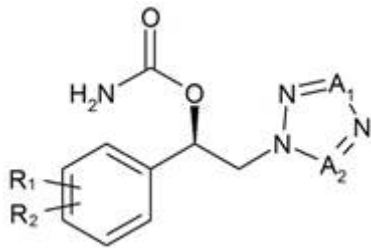
其中,

R_1 、 R_2 、 A_1 和 A_2 如本文所定义。

[0010] [问题的技术解决方案]

本发明提供一种用于预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的药物,其包含治疗有效量的下式1的氨基甲酸酯化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物:

[式1]



其中,

R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代- C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 硫代烷氧基和 C_1 - C_8 烷氧基;和

A_1 和 A_2 之一是CH,而另一个是N。

[0011] 此外,本发明提供一种用于预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的药物组合物,其包含治疗有效量的上式1的氨基甲酸酯化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物,和一种或多种药学上可接受的载体。

[0012] 此外,本发明提供一种用于预防或治疗受试者的纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状的方法,其包括给予所述受试者治疗有效量的上式1的氨基甲酸酯化合物,或其药学上

可接受的盐、溶剂合物或水合物。

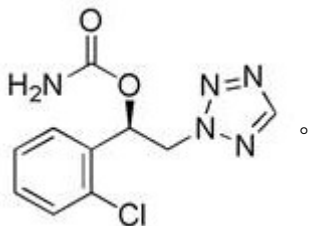
[0013] 此外,本发明提供上式1的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物在预防或治疗纤维肌痛或纤维肌痛的相关功能症状中的用途。

[0014] 在本发明的一个实施方案中,在上式1中,R₁和R₂各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₈烷基。

[0015] 在一个实施方案中,卤代C₁-C₈烷基是全氟烷基。

[0016] 根据本发明的另一个实施方案,上式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯:

[式2]



[0017] 化合物合成领域的普通技术人员使用已知的化合物或可容易从其中制备的化合物,可容易地制备上式1和2的氨基甲酸酯化合物。特别是,制备上式1的化合物的方法被详细描述于PCT公布号WO 2006/112685 A1、WO 2010/150946 A1和WO 2011/046380 A2中,其公开内容通过引用并入本文。本发明的化合物可用上述文件中描述的任何方法进行化学合成,但所述方法仅仅是示例性方法,并且如果有必要,可以有选择地更改单元操作的顺序等。因此,以上方法无意限制本发明的范围。

[0018] 本发明的化合物可用于预防或治疗纤维肌痛,和纤维肌痛包括纤维肌痛综合征。

[0019] 根据本发明的一个实施方案,纤维肌痛可包括纤维肌炎、纤维组织炎、肌肉风湿症、肌肉骨骼疼痛综合征、非-关节风湿症、因类风湿性肌肉炎引起的疼痛、紧张性肌痛、痛觉过敏、持续性疼痛、僵硬和触痛。

[0020] 在一个实施方案中,本发明的化合物也可用于预防或治疗纤维肌痛的相关功能症状。纤维肌痛的相关功能症状可包括头痛、失眠、认知障碍、抑郁、体温异常、肠易激综合征、干燥症状、多汗症(出汗增加)、眩晕、震颤、呼吸困难、心律失常、感觉异常、慢性疲劳等。

[0021] 肌肉骨骼疼痛是纤维肌痛的主要特征,与人类肌肉骨骼疼痛有关的动物模型可被用来评价能够治疗纤维肌痛的治疗剂的功效。例如,反复注射酸性盐水至大鼠的腓肠肌中,导致由于中枢致敏引起的机械性异常疼痛,这可很好地代表了在纤维肌痛患者中观察到的肌肉疼痛或触痛(Sluka KA等, Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia, Muscle Nerve. 2001)。

[0022] 本发明的化合物用于预防性治疗疾病的剂量通常可根据疾病的严重性、所述受试者的体重和代谢状况而变化。对于个体患者的“治疗有效量”指足以达到所需的药理作用(即如上所述的预防性治疗作用)的活性化合物或药物制剂的量。基于每日一次给予人,本发明的化合物的治疗有效量是50-500 mg,优选50-400 mg,更优选50-300 mg,和更优选50-200 mg。

[0023] 本发明的化合物可通过用于给予治疗剂的常规方法给予,例如口服、胃肠外、静脉内、肌内、皮下或直肠给予。

[0024] 根据本发明的一个实施方案的药物或药物组合物可包含治疗有效量的选自本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物及其组合的化合物。

[0025] 上式1的氨基甲酸酯化合物的药学上可接受的盐的实例独立地包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、酒石酸氢盐、乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、碳酸氢盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐或半-琥珀酸盐、硫酸盐或半-硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、草酸盐或半-酒石酸盐、茶氯酸盐、三乙基碘化物、苜星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二乙烯胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、铵、四甲基铵、钙、锂、镁、钾、钠和锌。

[0026] 根据本发明的一个实施方案,所述药物或药物组合物可经口服或胃肠外给予。胃肠外给予可包括静脉内注射、皮下注射、肌内注射、腹膜内注射、内皮给予、局部给予、鼻内给予、阴道内给予、肺内给予、直肠给予等。在口服给予的情况下,根据本发明的一个实施方案的药物组合物可经配制,使得活性剂被涂覆或被保护免于在胃中降解。此外,组合物可通过任何能够将活性物质转移到靶细胞的装置给予。给药途径可取决于要治疗的受试者的一般状况和年龄,治疗状况的性质和所选择的活性成分而变化。

[0027] 根据本发明的一个实施方案的药物或药物组合物的合适剂量可取决于因素诸如配制方法,给予方法,患者的年龄、体重和性别,病理状况,饮食,给药次数,给药途径,排泄率和反应敏感性而变化,具有普通技能的医生可容易地确定对所需治疗或预防有效的剂量并对该剂量开具处方。根据一个实施方案的药物或药物组合物可以一或多个剂量给予,例如,每天1-4次。根据一个实施方案的药物组合物可含有50-500 mg,优选50-400 mg,更优选50-300 mg,和更优选50-200 mg的式1化合物。

[0028] 根据本发明的一个实施方案的药物或药物组合物可根据本领域具有普通技能的人员可容易地进行的方法,使用药学上可接受的载体和/或赋形剂配制,从而以单位剂量形式制备,或包含在多剂量容器中。以上制剂可以是在油或水性介质中的溶液、悬浮液或乳液(乳化的溶液)、提取物、粉剂、颗粒剂、片剂或胶囊,并可进一步包含分散剂或稳定剂。此外,药物组合物可以栓剂、喷雾剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂或皮肤贴剂的形式给予。药物组合物还可经制备用于给予哺乳动物,更优选用于给予人类。

[0029] 药学上可接受的载体可以是固体或液体,且可以是选自填充剂、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、分散剂、吸附剂、表面活性剂、粘合剂、防腐剂、崩解剂、甜味剂、矫味剂、助流剂、释放控制剂、润湿剂、稳定剂、助悬剂和润滑剂的一种或多种。此外,药学上可接受的载体可选自盐水、无菌水、林格溶液、缓冲盐水、葡萄糖溶液、麦芽糊精溶液、甘油、乙醇及其混合物。

[0030] 在一个实施方案中,合适的填充剂包括,但不限于糖(如,葡萄糖、蔗糖、麦芽糖和乳糖)、淀粉(如,玉米淀粉)、糖醇(如,甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇和木糖醇)、淀粉水解产物(如,糊精和麦芽糊精)、纤维素或纤维素衍生物(如,微晶纤维素)或其混合物。

[0031] 在一个实施方案中,合适的粘合剂包括,但不限于聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、

羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、树胶、蔗糖、淀粉或其混合物。

[0032] 在一个实施方案中,合适的防腐剂包括,但不限于苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲醇、丁羟茴醚、丁羟甲苯、氯丁醇、没食子酸酯、羟基苯甲酸酯、EDTA或其混合物。

[0033] 在一个实施方案中,合适的崩解剂包括,但不限于羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素、淀粉、微晶纤维素或其混合物。

[0034] 在一个实施方案中,合适的甜味剂包括,但不限于三氯蔗糖、糖精、糖精钠、糖精钾、糖精钙、乙酰舒泛钾或环拉酸钠、甘露醇、果糖、蔗糖、麦芽糖或其混合物。

[0035] 在一个实施方案中,合适的助流剂包括,但不限于二氧化硅、胶态二氧化硅、滑石等。

[0036] 在一个实施方案中,合适的润滑剂包括,但不限于长链脂肪酸及其盐,例如硬脂酸镁和硬脂酸、滑石、甘油酯蜡或其混合物。

[0037] 如本文所用的,术语“受试者”指作为预防或治疗对象的动物,优选哺乳动物(如,灵长类动物(如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等),最优选人。

[0038] 如本文所用的,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”指减少或消除疾病的可能性。

[0039] 如本文所用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”指完全或部分地消除或减轻疾病和/或其伴随的症状。

[0040] [发明效果]

根据本发明的药物和药物组合物可有效地预防或治疗纤维肌痛。此外,根据本发明的药物和药物组合物可有效地预防或治疗纤维肌痛的相关功能症状。

[0041] [附图简述]

图1显示在随后的合成实施例中制备的氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯(此后称为“试验化合物”)对通过给予酸性盐水(pH 4.0)至右腓肠肌中诱导的大鼠后爪刺激的爪缩回阈值(PWT)的减少的影响。

[0042] 图2是显示与媒介组比较,试验化合物给予组的爪缩回阈值曲线的曲线下面积的图。

[0043] [实施本发明的特定实施方案]

在下文中,本发明将通过有效实施例得到更详细解释。然而,以下有效实施例仅意欲说明一个或多个实施方案,而不打算限制本发明的范围。

[0044] 合成实施例:氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的合成

氨基甲酸(R)-1-(2-氯代苯基)-2-四唑-2-基)乙酯根据PCT公布号WO 2010/150946的合成实施例50中描述的方法制备。

[0045] 实施例:使用纤维肌痛的动物模型的疼痛抑制作用的实验

肌肉骨骼疼痛是纤维肌痛的主要特征。Sluka KA已开发出一种与人类肌肉骨骼疼痛有关的模型,该模型以通过重复肌内注射酸性盐水诱导的机械性致敏为特征。

[0046] 这个实验评价试验化合物对持续机械性异常疼痛的影响,所述持续机械性异常疼痛可很好地代表了在纤维肌痛患者中观察到的肌肉疼痛或触痛。将酸性盐水重复注射到大鼠的腓肠肌中导致由于中枢致敏引起的机械性异常疼痛(Sluka KA等, Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting

hyperalgesia, Muscle Nerve. 2001)。

[0047] 实验动物

购买雄性大鼠 (Sprague-Dawley, 150-200 g, 6周龄, Orient Bio Co., Ltd.) 并在动物室内适应超过1周。使实验动物维持在12小时的光暗循环、22-25℃的温度、40-60%的相对湿度和自由获得水和食物的条件下。

[0048] 机械性异常疼痛的测量

通过使用Dixon的“上下 (up-down) 方法”测量大鼠右后爪的爪缩回阈值 (Chaplan等, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Methods, 1994; Dixon WJ, Efficient analysis of experimental observations, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980), 评价机械性异常疼痛。首先, 将大鼠置于一个位于安装在离地面约35 cm高的铁丝网上的丙烯酸箱内 (13 × 25 × 13 cm³) 并稳定20分钟以上。使用八 (8) 根具有各种弯曲力 (0.2、0.4、0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、15.0 g) 的 von Frey 细丝。用2.0 g的细丝开始, 施加垂直于底表面的弯曲力。在无缩回 (规避反应) 的情况下, 施加下一个更高弯曲力的细丝, 或者在有缩回 (规避反应) 的情况下, 施加下一个更低弯曲力的细丝。为了获得至少六 (6) 个反应结果, 在显示缩回变化之后, 继续施加细丝另外四 (4) 次。用2.0 g的细丝开始, 当大鼠显示对细丝缩回 (规避反应) 连续4次时, 指定为0.2 g, 而当大鼠显示对细丝无缩回连续5次时, 指定为15.0 g。

[0049] 机械性异常疼痛的诱导

测量大鼠右后爪上机械刺激的基线缩回 (规避反应) 阈值。将100 μl的无防腐剂的酸性盐水 (0.9%氯化钠, pH 4.0) 经肌内注射到大鼠的右腓肠肌内。5天后, 用相同的方法, 将酸性盐水经肌内再次注射到相同的区域。在第二次给予酸性盐水后7或8天, 通过测量机械刺激在右后爪上的缩回 (规避反应) 阈值, 证实机械性异常疼痛的诱导, 并且机械缩回 (规避反应) 阈值少于4.5 g的大鼠被用于试验药物的评价 (Sluka KA等, Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia, Muscle Nerve. 2001)。

[0050] 给药

使用30% PEG 400和70%蒸馏水 (按体积计算) 制备试验化合物溶液。每种溶液以每kg大鼠3 ml的体积经腹膜内给予大鼠。在药物给予后30分钟、1小时、2小时和4小时测量对机械刺激的缩回 (规避反应) 阈值。

[0051] 统计学

化合物的效果表示为平均数 ± 标准误差, 数据使用单因素ANOVA和Dunnett's检验分析, 并通过“% MPE (最大可能效果的百分比)”比较。当数据具有p < 0.05的差异时, 认为有统计学意义。

[0052] [% MPE = (药物治疗后随时间推移的阈值 - 在0小时的阈值) / (正常组的阈值 - 在0小时的阈值) × 100]

作为两次重复注射酸性盐水的结果, 证实对机械刺激的缩回 (规避反应) 阈值比正常组显著减少 (比较正常组和酸性盐水给予组中在0小时的缩回阈值), 这与已有的结果类似 (Sluka KA等, Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia, Muscle Nerve. 2001)。

[0053] 在第二次给予酸性盐水后7或8天,测量对机械刺激的缩回阈值(在0小时的缩回阈值),显示缩回阈值少于4.5 g的大鼠被用于评价试验化合物的药理效果。媒介或试验化合物以5、10和20 mg/kg的剂量经腹膜内给予,并在30分钟、1小时、2小时和4小时测量对机械刺激的缩回阈值。

[0054] 如可在表1和图1中所见的,当试验化合物以5、10和20 mg/kg的剂量经腹膜内给予时,由重复注射酸性盐水诱导的机械性异常疼痛被显著抑制。此外,作为计算和分析爪缩回阈值曲线随时间推移的曲线下面积的结果,证实试验化合物显示剂量依赖性效应,且10 mg/kg (ip)和20 mg/kg (ip)组显示出与媒介组比较的统计学上显著的效果。

[0055] 这些结果表明,试验化合物以剂量依赖性方式显著减少慢性肌痛模型中的肌肉机械性痛觉过敏。

[0056] [表1]

在给予试验化合物之前和之后,对将酸性盐水注射到腓肠肌内诱导的机械性异常疼痛的缩回(规避反应)阈值^a

		基线 ^b	0 h	30 min ^c	1 h ^c	2 h ^c	4 h ^c
正常组	平均数	14.77	12.64	-	-	-	-
	SE	0.23	1.07	-	-	-	-
媒介 (N=8)	平均数	14.41	2.99	3.73	4.29	3.32	3.18
	SE	0.59	0.45	0.45	0.63	0.26	0.30
试验化合物 5 mg/kg (N=7)	平均数	13.69	2.97	4.02	6.41 ^d	6.67 ^c	4.01
	SE	0.85	0.30	0.49	1.21	1.39	0.63
	效果(%)	-	-	10.8	35.6	38.3	10.7
试验化合物 10 mg/kg (N=8)	平均数	14.29	3.20	4.27	7.68 ^c	7.30 ^c	4.26
	SE	0.58	0.31	0.66	1.32	1.48	0.66
	效果(%)	-	-	11.4	47.5	43.5	11.3
试验化合物 20 mg/kg (N=8)	平均数	13.83	2.95	7.28 ^d	10.04 ^c	10.92 ^c	4.52
	SE	0.77	0.34	1.54	1.65	1.45	0.47
	效果(%)	-	-	44.6	73.2	82.2	16.2

^a 用von Frey细丝(g)测量的右后爪对机械刺激的缩回阈值。

[0057] ^b 在第一次注射酸性盐水之前测量基线。

[0058] ^c 在第二次给予酸性盐水后7或8天测试试验化合物。

[0059] ^d $p < 0.05$, 在0小时的值,通过单因素ANOVA和Dunnett's检验

^e $p < 0.01$, 在0小时的值,通过单因素ANOVA和Dunnett's检验

从以上结果,证实试验化合物在纤维肌痛疾病模型中显示出明显的效果。

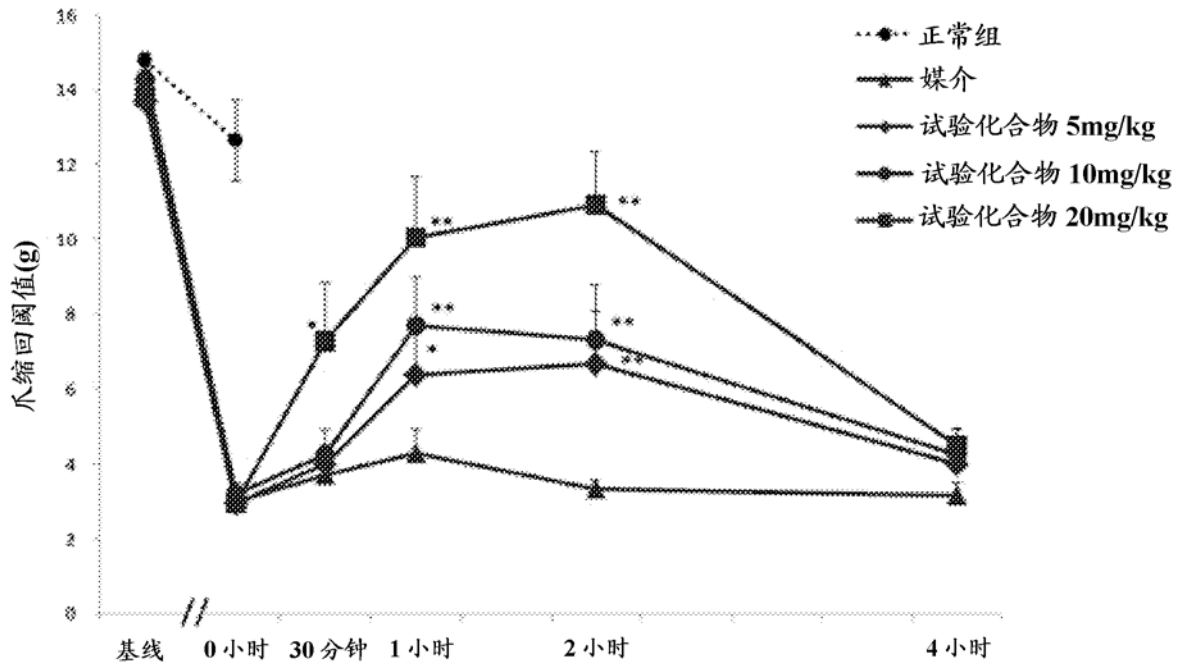


图 1

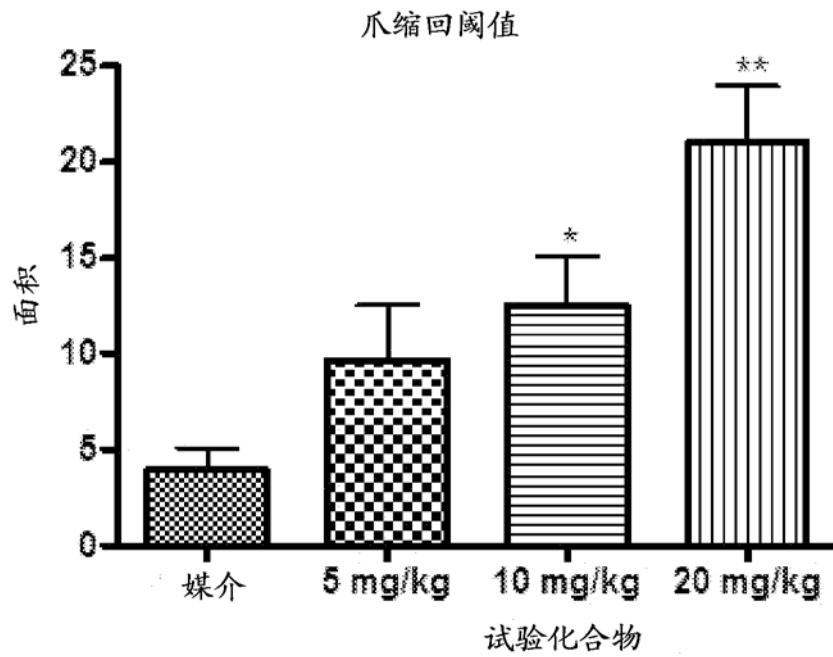


图 2