



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102202672 A

(43) 申请公布日 2011.09.28

---

(21) 申请号 200980140393.3 (51) Int. Cl.  
A61K 31/7076(2006.01)  
(22) 申请日 2009.10.09 A61P 29/00(2006.01)  
(30) 优先权数据 A61K 9/16(2006.01)  
61/104359 2008.10.10 US A61K 9/107(2006.01)  
61/182138 2009.05.29 US  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2011.04.07  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/US2009/005550 2009.10.09  
(87) PCT申请的公布数据  
W02010/042212 EN 2010.04.15  
(71) 申请人 达拉生物科学公司  
地址 美国北卡罗来纳州  
(72) 发明人 J·R·迪兹伯里 K·J·因戈德  
L·G·杰特 A·X·陈 H·陈  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
司 72001  
代理人 梁谋 庞立志

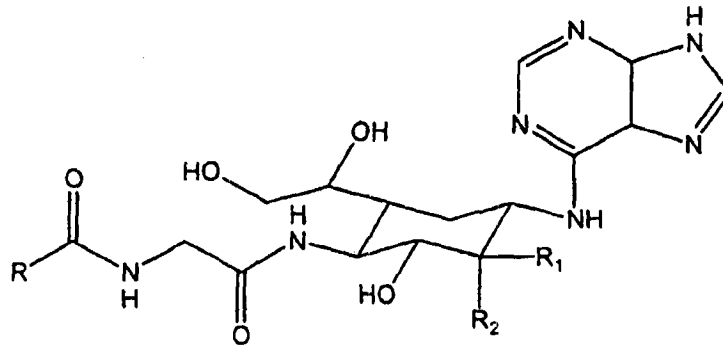
权利要求书 6 页 说明书 27 页

---

(54) 发明名称  
使用穗霉素衍生物治疗或预防疼痛的方法

(57) 摘要  
本发明涉及使用穗霉素衍生物治疗和 / 或预防包括神经病性疼痛在内的疼痛。本发明还涉及适于治疗或预防疼痛的穗霉素衍生物的药物组合物。

1. 一种用于治疗或预防受治疗者的疼痛的方法,所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

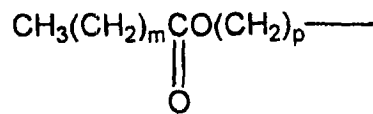


II

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH, R 表示取代或未取代的烷基、烯基、炔基或环烷基。

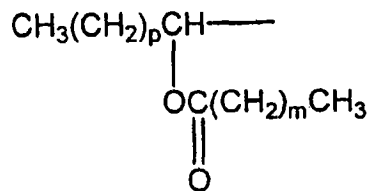
2. 权利要求 1 的方法,其中 R 选自:

- (1) 具有 11-13 个碳原子的直链烯基;
- (2) 具有 11-13 个碳原子且无双键或三键的直链未取代烷基;
- (3) 具有 10-15 个碳原子的直链卤代烷基;
- (4)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  或  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , 其中 n 表示 9-13 的整数;
- (5) 被叠氨基或氰基取代的具有 10-15 个碳原子的烷基;
- (6) 被苯氧基或卤代苯氧基取代的具有 10-13 个碳原子的直链烷基;
- (7)



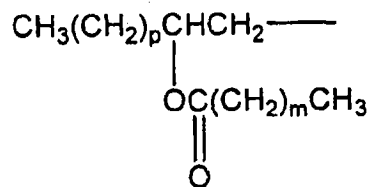
其中 m 表示 0-2 的整数,而 p 表示 9-14 的整数;

(8)



其中 m 表示 0-2 的整数,而 p 表示 8-13 的整数;

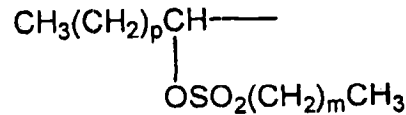
(9)



其中 m 表示 0-2 的整数,而 p 表示 10-15 的整数;

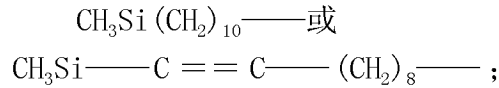
(10)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ , 其中 m 表示 0-3 的整数,而 p 表示 9-14 的整数;

(11)

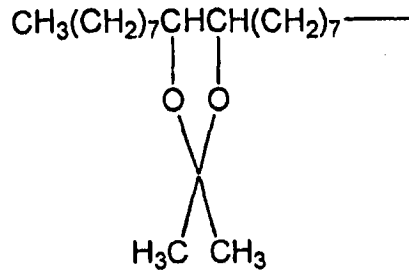


其中 m 表示 0-3 的整数, 而 p 表示 10-15 的整数;

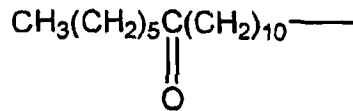
(12)



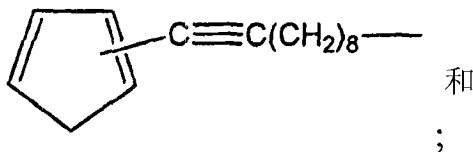
(13)



(14)



(15)



(16) 具有 11-13 个碳原子的直链链二烯基。

3. 权利要求 1 的方法, 其中 R 选自:

(1) 具有 11-13 个碳原子的直链烯基;

(2) 具有 11-13 个碳原子且无双键或三键的直链未取代烷基; 和

(3)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  或  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , 其中 n 表示 9-13 的整数。

4. 权利要求 1 的方法, 其中 R 是具有 11 个碳原子的链二烯基。

5. 权利要求 1 的方法, 其中 R 是具有 12 个碳原子的链二烯基。

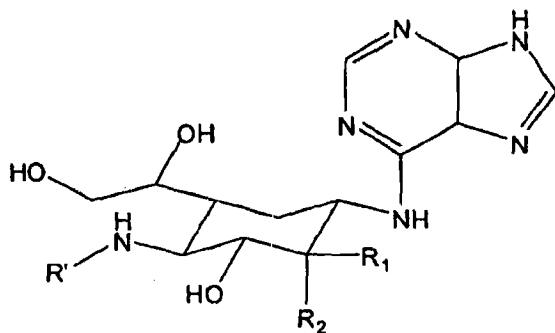
6. 权利要求 1 的方法, 其中 R 是具有 13 个碳原子的链二烯基。

7. 权利要求 1 的方法, 其中  $R_1$  为 H, 且  $R_2$  为 OH。

8. 权利要求 6 的方法, 其中  $R_1$  为 H, 且  $R_2$  为 OH。

9. 权利要求 1 的方法, 其中化合物是 6-[4-脱氧-4-[(2E, 4E)-十四烷二烯酰甘氨酸]氨基-L-甘油基-β-L-吡喃甘露庚糖基]氨基-9H-嘌呤 (KRN5500)。

10. 一种用于治疗或预防受治疗者的疼痛的方法, 所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 III 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

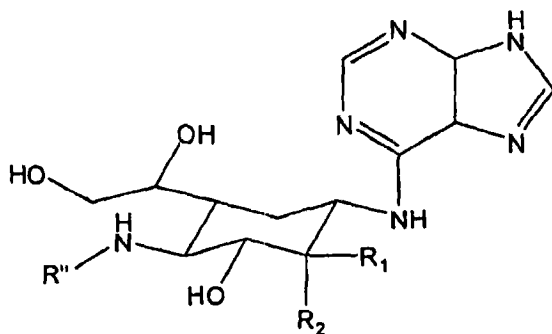


III

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,  $R'$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基, 或 (2) H。

11. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  为取代烷基。
12. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  具有 2 个碳原子。
13. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  包含肽键。
14. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  包含氨基。
15. 权利要求 14 的方法, 其中氨基为伯氨基。
16. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  为  $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ 。
17. 权利要求 16 的方法, 其中  $R_1$  为 H, 且  $R_2$  为 OH。
18. 权利要求 10 的方法, 其中  $R'$  为 H,  $R_1$  为 H, 且  $R_2$  为 OH。

19. 一种用于治疗或预防受治疗者的疼痛的方法, 所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 IV 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:



IV

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,

每个  $R''$  基团可以独立地为 H 或被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-5 个碳原子的烷基、烯基、炔基或环烷基;

每个  $R^3$  独立地为杂环基或杂芳基, 两者中的任一个被 1-3 个独立的  $R^5$  任选取代;

每个  $R^4$  独立地为卤素、氧、硫、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SR}^6$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  或  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ;

每个  $R^5$  独立地为  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基、卤素、卤代烷基、 $\text{SR}^6$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6(\text{COOR}^6)$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ; 或者被  $R^4$  或  $R^8$  取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基;

每个  $R^6$  独立地为 H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  环烷基、 $\text{R}^8$ ; 或者被  $\text{R}^8$  取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基;

每个  $R^7$  独立地为  $\text{COOR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$ ;

每个  $R^8$  独立地为芳基、杂芳基或杂环基；和

每个  $R^9$  独立地为 H、 $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

20. 权利要求 19 的方法，其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH， $R''$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基，或 (2) H。

21. 权利要求 19 的方法，其中每个  $R''$  基团可以独立地为 H 或被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-2 个碳原子的烷基或烯基。

22. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中所述疼痛是神经病性疼痛。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述神经病性疼痛由选自以下的神经病所致：化疗诱发性神经病、癌症相关神经病、HIV 相关外周神经病、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、坐骨神经痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征疼痛、多发性硬化疼痛、复杂区域疼痛综合征 I 型、复杂区域疼痛综合征 II 型、中枢性疼痛综合征、疼痛性创伤性单神经病、手术后疼痛综合征、乳房切除术后综合征、胸廓切开术后综合征、幻疼、神经根撕脱、放疗后神经病、重复性运动神经损伤、重复性应激损伤和损伤后神经病。

24. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中一周不超过一次给予所述化合物。

25. 权利要求 24 的方法，其中每两周不超过一次给予所述化合物。

26. 权利要求 25 的方法，其中 1 个月不超过一次给予所述化合物。

27. 权利要求 26 的方法，其中每 6 个月不超过一次给予所述化合物。

28. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中所述化合物是包含所述化合物和药学上可接受的载体的药物组合物的形式。

29. 权利要求 29 的方法，其中所述药物组合物包含纳米粒。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述药物组合物包含纳米乳。

31. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中静脉内给予所述化合物。

32. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中肌肉内给予所述化合物。

33. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中皮下给予所述化合物。

34. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中局部给予所述化合物。

35. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中以约  $0.6\text{mg}/\text{m}^2$  - 约  $4.0\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量给予所述化合物。

36. 权利要求 35 的方法，其中以约  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  - 约  $3.0\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量给予所述化合物。

37. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中在受治疗者发生神经病后将所述化合物给予受治疗者。

38. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中在受治疗者发生神经病前将所述化合物给予受治疗者。

39. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法，其中在可能导致受治疗者发生神经病的事件前或同时将所述化合物给予受治疗者。

40. 权利要求 39 的方法，其中所述事件是外科手术。

41. 权利要求 39 的方法，其中所述事件是放射治疗。

42. 权利要求 39 的方法，其中所述事件是给予化学疗法。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述化学疗法包括给予已知诱发神经病的化疗药物。

44. 权利要求 42 的方法，其中所述化学疗法包括给予选自以下的化疗药物：长春花属

生物碱、紫杉烷类、铂基化合物和 VELCADE ( 硼替佐米 )。

45. 权利要求 44 的方法,其中所述长春花属生物碱为长春碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

46. 权利要求 44 的方法,其中所述紫杉烷类为紫杉醇或多西他赛。

47. 权利要求 44 的方法,其中所述铂基化合物为顺铂、卡铂、奈达铂、四硝酸三铂、沙铂或奥沙利铂。

48. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法,其中与另外的药剂同时给予所述化合物。

49. 权利要求 48 的方法,其中以与另外的药剂相同的药物组合物给予所述化合物。

50. 权利要求 48 的方法,其中以与另外的药剂不同的药物组合物给予所述化合物。

51. 权利要求 48 的方法,其中所述另外的药剂为化疗药物。

52. 权利要求 48 的方法,其中所述另外的药剂为止吐药。

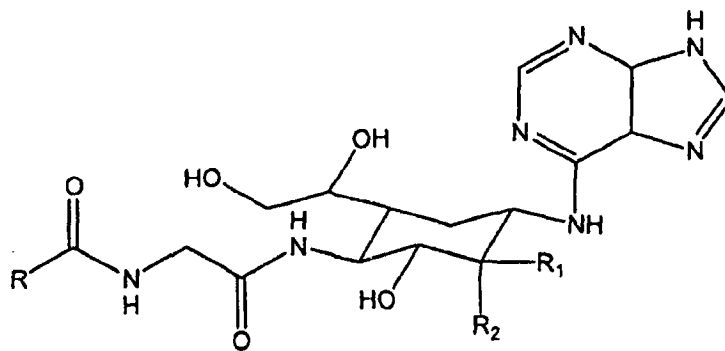
53. 权利要求 48 的方法,其中所述另外的药剂为镇痛药。

54. 权利要求 48 的方法,其中所述另外的药剂为抗炎药。

55. 权利要求 48 的方法,其中所述另外的药剂为 PPAR 激动剂。

56. 权利要求 55 的方法,其中所述 PPAR 激动剂为 PPAR  $\delta$  激动剂。

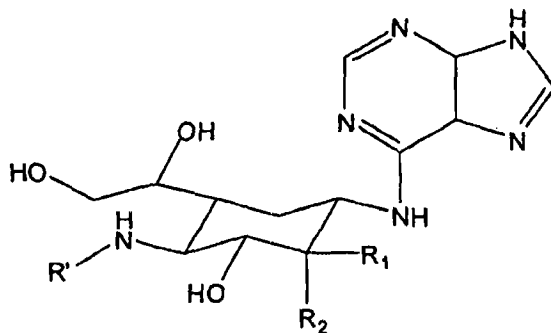
57. 一种药物组合物,其包含治疗或预防有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:



II

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH, R 表示取代或未取代的烷基、烯基、炔基或环烷基;

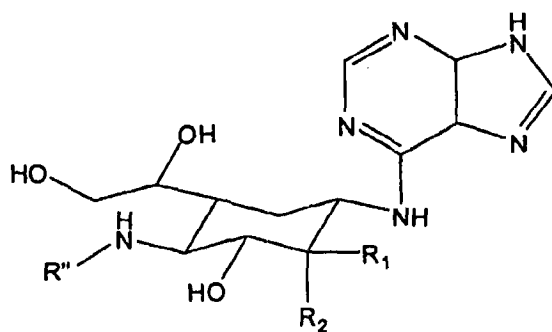
式 III 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:



III

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,  $R'$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基,或 (2) H;或者

式 IV 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:



IV

其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,

每个  $R''$  基团可以独立地为 H 或被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-5 个碳原子的烷基、烯基、炔基或环烷基;

每个  $R^3$  独立地为杂环基或杂芳基,两者中的任一个被 1-3 个独立的  $R^5$  任选取代;

每个  $R^4$  独立地为卤素、氧、硫、 $CF_3$ 、 $SR^6$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6R^6$ 、 $NR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)R^6$  或  $C(O)NR^6R^6$ ;

每个  $R^5$  独立地为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、卤素、卤代烷基、 $SR^6$ 、 $OR^6$ 、 $NR^6R^6$ 、 $COOR^6$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)NR^6R^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^6$ 、 $NR^6C(O)NR^6R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6(COOR^6)$ 、 $NR^6C(O)R^8$ 、 $NR^6S(O)_2NR^6R^6$ 、 $NR^6S(O)_2R^6$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ ; 或者被  $R^4$  或  $R^8$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基;

每个  $R^6$  独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $R^8$ ; 或被  $R^8$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基;

每个  $R^7$  独立地为  $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$  或  $S(O)_2NR^9R^9$ ;

每个  $R^8$  独立地为芳基、杂芳基或杂环基; 和

每个  $R^9$  独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

以及药学上可接受的载体。

58. 权利要求 57 的药物组合物,其中所述药物组合物包含纳米粒。

59. 权利要求 57 的药物组合物,其中所述药物组合物包含纳米乳。

60. 权利要求 57 的药物组合物,其包含另外的药剂。

61. 权利要求 57 的药物组合物,其包含约 10% - 约 15% (重量) 油相、约 5% - 约 10% (重量) 表面活性剂和约 50% - 约 70% (重量) 水相。

62. 权利要求 61 的药物组合物,其包含约 13% - 约 15% (重量) 油相、约 6% - 约 8% (重量) 表面活性剂和约 55% - 约 65% (重量) 水相。

63. 权利要求 62 的药物组合物,其包含约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠和约 62% (重量) 水。

64. 权利要求 63 的药物组合物,其包含约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠、约 0.006% (重量) EDTA、约 17% (重量) 蔗糖和约 62% (重量) 水。

65. 权利要求 61 的药物组合物,其 pH 为约 5- 约 7。

66. 权利要求 65 的药物组合物,其 pH 约为 6.2。

67. 权利要求 1、10 或 19 中任一项的方法,其中以权利要求 61-66 中任一项的药物组合物给予所述化合物。

## 使用穗霉素衍生物治疗或预防疼痛的方法

### 发明领域

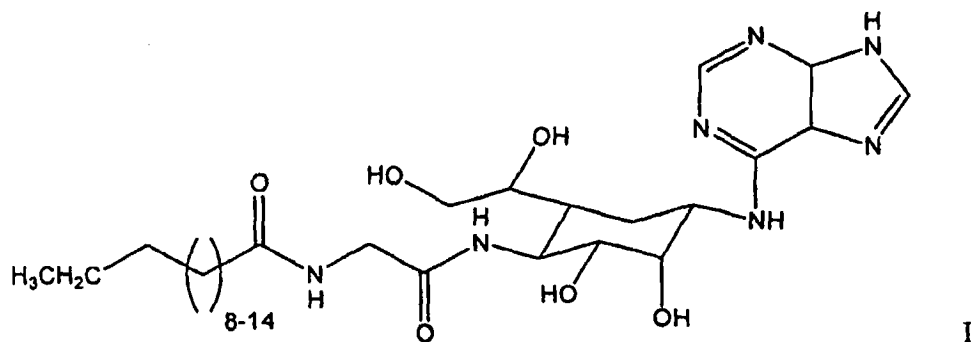
[0001] 本发明涉及使用穗霉素 (spicamycin) 衍生物治疗和 / 或预防包括神经病性疼痛在内的疼痛。本发明还涉及适于治疗或预防疼痛的穗霉素衍生物的药物组合物。

### [0002] 发明背景

[0003] 神经病性疼痛是由神经损伤引起的慢性疼痛,其特征在于对无害刺激及有害刺激异常的超敏反应,并且常常在最初引起疼痛的组织损伤和炎症已治愈后仍持续。全球 1100 万患者受累于神经病性疼痛 (Olsen, WWMR, Inc. Consulting and Marketing Report (2002))。在临床上,神经病性疼痛难以控制,对标准镇痛治疗不起反应,而且常常随时间而恶化 (Arner 等, Acta Anaesthesiol. Scand. 29 :32(1985) ;Cherny 等, Neurology 44 :857(1994))。

[0004] 穗霉素是细菌丙氨酸链霉菌 879-MT<sub>3</sub> (*Streptomyces alansinicus* 879-MT<sub>3</sub>) 产生的抗肿瘤抗生素 (Hayakawa 等, Agric. Biol. Chem. 49 :2685(1985))。天然存在的化合物具有下式 I 的通用结构,只在脂肪酸部分发生变化。

[0005]



[0006] 合成的穗霉素衍生物及其作为抗肿瘤药的用途可参见 Otake 等人的美国专利号 5, 461, 036 和 5, 631, 238。穗霉素或其衍生物 (包括 KRN5500) 减轻和 / 或预防疼痛的用途可参见 Borsook 等人的美国专利号 5, 905, 069、7, 196, 071 和 7, 375, 094。已经证实 KRN5500 在神经病性疼痛大鼠模型中是有效的 (Abdi 等, Anesth. Analg. 91 :955(2000) ;Kobierski 等, Anesth. Analg. 97 :174 2003)。

[0007] 本发明提供使用穗霉素衍生物治疗或预防疼痛 (例如神经病性疼痛) 的改进的组合物和方法。

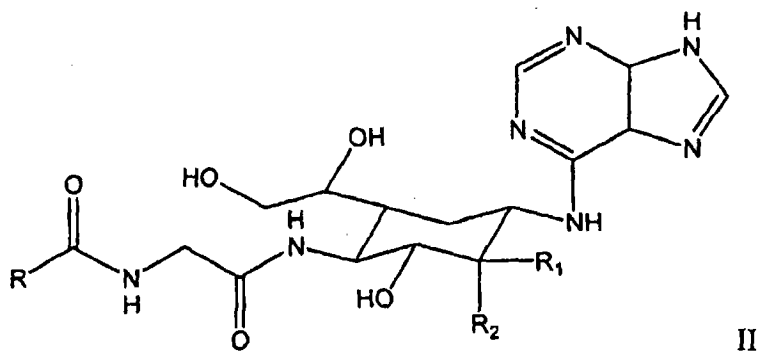
### [0008] 发明概述

[0009] 本发明提供治疗和预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法,所述方法包括将穗霉素的某些衍生物给予有其需要的受治疗者。还提供包含一种或多种作为穗霉素衍生物的化合物的药物组合物。

[0010] 因此,一方面,本发明提供用于治疗或预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法,所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

[0011]



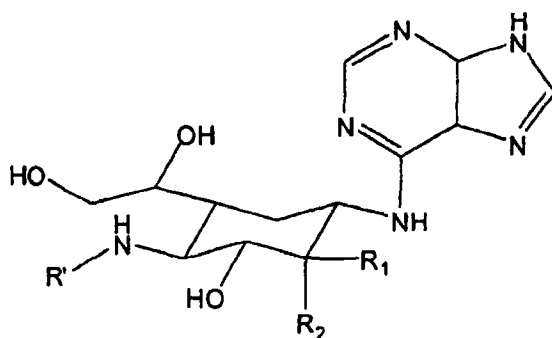


II

[0012] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH, R 表示取代或未取代的烷基、烯基、炔基或环烷基。

[0013] 本发明还提供治疗或预防受治疗者的疼痛（例如神经病性疼痛）的方法，所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 III 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体：

[0014]

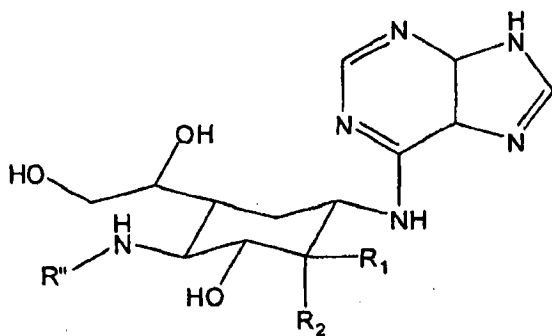


III

[0015] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,  $R'$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基，或 (2) H。

[0016] 又一方面，本发明提供用于治疗或预防受治疗者的疼痛（例如神经病性疼痛）的方法，所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 IV 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体：

[0017]



IV

[0018] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,

[0019] 每个  $R''$  基团可以独立地为 H 或被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-5 个碳原子的烷基、烯基、炔基或环烷基；

[0020] 每个  $R^3$  独立地为杂环基或杂芳基，两者中的任一个被 1-3 个独立的  $R^5$  任选取代；

[0021] 每个  $R^4$  独立地为卤素、氧、硫、 $CF_3$ 、 $SR^6$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6R^6$ 、 $NR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)R^6$  或

C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>;

[0022] 每个 R<sup>5</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、卤代烷基、SR<sup>6</sup>、OR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、COOR<sup>6</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sup>6</sup>、C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、OC(O)R<sup>6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>(COOR<sup>6</sup>)、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>8</sup>、NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;或被 R<sup>4</sup> 或 R<sup>8</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基;

[0023] 每个 R<sup>6</sup> 独立地为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、R<sup>8</sup>;或被 R<sup>8</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基;

[0024] 每个 R<sup>7</sup> 独立地为 COOR<sup>9</sup>、C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>;

[0025] 每个 R<sup>8</sup> 独立地为芳基、杂芳基或杂环基;和

[0026] 每个 R<sup>9</sup> 独立地为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,神经病选自化疗诱发性神经病、癌症相关神经病、HIV 相关外周神经病、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、坐骨神经痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征疼痛、多发性硬化疼痛、复杂区域疼痛综合征 I 型、复杂区域疼痛综合征 II 型、中枢性疼痛综合征、疼痛性创伤性单神经病、手术后疼痛综合征、乳房切除术后综合征、胸廓切开术后综合征、幻疼、神经根撕脱、放疗后神经病 (post radiation neuropathy)、重复性运动神经损伤、重复性应激损伤和损伤后神经病。

[0028] 本发明的另一个方面,式 II、式 III 或式 IV 化合物与另外的药剂同时给予,例如镇痛药、抗炎药、化疗剂、止吐药或过氧化物酶增殖蛋白激活受体 (PPAR) 激动剂化合物。

[0029] 又一方面,本发明提供包含药学上可接受的载体中的式 II、式 III 或式 IV 化合物或其药学上可接受的盐或前药或其旋光异构体的药物组合物,例如纳米乳或其它纳米粒的形式。

[0030] 另一方面,本发明提供制剂中包含式 II、式 III 或式 IV 化合物或其药学上可接受的盐或前药或其旋光异构体的药物组合物,所述制剂包含纳米乳剂,所述纳米乳剂含有约 10% - 约 15% (重量) 油相、约 5% - 约 10% (重量) 表面活性剂和约 50% - 约 70% (重量) 水相,例如约 13% - 约 15% (重量) 油相、约 6% - 约 8% (重量) 表面活性剂和约 55% - 约 65% (重量) 水相。在一个实施方案中,纳米乳含有约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠和约 62% (重量) 水。在另一个实施方案中,纳米乳含有约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠、约 0.006% (重量) EDTA、约 17% (重量) 蔗糖和约 62% (重量) 水。

[0031] 在本文的附图和下面的说明书中将更详细地说明本发明。

[0032] 发明详述

[0033] 本发明可以不同的形式体现,并且不应解释为限于本文所给出的实施方案。更确切地说,这些实施方案以这样的方式提供,使得该公开内容将是全面和完整的,并向本领域技术人员充分表达了本发明的范围。例如,有关一个实施方案说明的特征可以结合到其它实施方案中,有关一个具体实施方案说明的特征可以从该实施方案中删除。此外,根据本公开内容,本文提出的实施方案的各种变化和扩充对于本领域技术人员而言是显而易见的,其不会偏离本发明。

[0034] 除非另有定义,否则本文使用的所有科技术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。本发明说明书中使用的术语只用于描述具体的实施方案而无无限

制本发明。

[0035] 所有出版物、专利申请、专利和本文提及的其它参考文献都通过引用其整体结合到本文中。

[0036] 定义

[0037] 本文使用的术语“一”可指一个或一个以上。例如，一个细胞可指一个细胞或大量细胞。

[0038] 同样，本文使用的“和 / 或”是指并包括一个或多个有关所列项目的任何和所有可能的组合，以及如果以或者（“或”）解释则缺少组合。

[0039] 此外，本文使用的术语“约”当指可测量值（例如本发明的化合物或药剂的量、剂量、时间、温度等）时，是指包括指定量的  $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$  或甚至  $\pm 0.1\%$  的变化幅度。

[0040] 术语“基本由……组成”（及其语法变体）在用于本发明的组合物时，是指该组合物可含有另外的组分，只要所述另外的组分不会实质性地改变该组合物。术语“实质性改变（的）”当用于组合物时，是指与由所述组分组成的组合物的疗效相比，组合物的疗效提高或降低至少约 20% 或更多。

[0041] 本文使用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指本发明的组合物为患有障碍、疾病或病症的受治疗者提供调节作用的量，调节作用例如可以是有益作用，包括改善受治疗者的状况（例如在一种或多种症状中）、延迟或减缓疾病进程、预防或延迟疾病的发生和 / 或改变临床参数、疾病或病症等，正如本领域众所周知的一样。例如，治疗有效量或有效量可指改善受治疗者的状况达至少 5%，例如至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100% 的组合物、化合物或药剂的量。

[0042] “治疗 (Treat/treating/treatment)”是指为患有障碍、疾病或病症的受治疗者提供调节作用的任何类型的行动，调节作用例如可以是有益作用，包括改善受治疗者的状况（例如在一种或多种症状中）、延迟或减缓疾病进程和 / 或改变临床参数、疾病或病症等，正如本领域众所周知的一样。

[0043] “预防 (Prevent/preventing/prevention)”是指预防或延迟疾病的发生和 / 或与本发明的方法不存在时可能发生的疼痛水平相比，受治疗者的疼痛水平的降低。预防可以是彻底的，例如受治疗者的疼痛完全不存在。预防也可以是部分的，使得受治疗者的疼痛发生率低于无本发明时可能发生的疼痛发生率。

[0044] 评价疼痛或疼痛减轻的方法是本领域已知的（例如患者对疼痛的主观评价），并用可获得的标准疼痛动物模型，例如疼痛的 Randall Selitto 或 Bennet Xie 大鼠模型；实验性产生的节段脊神经损伤或慢性压迫性神经损伤（参见例如 Kim 等，Pain 50 : 355(1992) ;Bennett 等，Pain 33 :87(1988) 和美国专利申请 2004/0038927) ;另参见 Abdi 等，Anesth. Analg. 91 :955(2000)。神经病性疼痛模型也可参见 Zeltser 等，Pain 89 : 19(2000) ;Seltzer 等，Pain 43 :205(1990) ;以及 Decosterd 等，Pain 87 :149(2000)。

[0045] 术语“神经病性疼痛”是本领域充分了解的，包括中枢神经系统和 / 或外周神经系统的损伤或病变引起的疼痛（有关综述见 Woolf, Acta Neurochir 58 :125(1993)）。神经

病性疼痛患者通常出现一组特有的不依赖于病因的感觉障碍,包括不断的灼痛或烧灼痛、部分丧失敏感性、可触知或寒冷性异常性疼痛和 / 或对反复刺激的痛觉过度。神经病性疼痛由许多不同的疾病引起,其中最见的是三叉神经痛、疱疹后神经痛、疼痛性糖尿病性神经病和反射交感性营养不良,包括灼性神经痛、单神经病和外周神经损伤。总的来说,神经病性疼痛往往对阿片样物质和非甾体抗炎药 (NSAIDS) 有抗性,而伤害性疼痛通常对这两种治疗方法反应良好。对于对阿片类药物有抗药性的致残性疼痛患者,很少存在非手术性替代方案。

[0046] 本文使用的“药学上可接受的”是指不是生物学上或其它方面不良的物质,即可与本发明的组合物一起给予个体而又不引起重大的有害生物效应或者不以有害方式与组合物中所包含的任何其它组分相互作用的物质。当然可以选择物质以使活性成分的任何降解减至最低,并使在受治疗者中的任何不良副作用减至最低,正如本领域技术人员熟知的一样(参见例如 Remington's Pharmaceutical Science ;第 21 版,2005)。用于本发明组合物的示例性的药学上可接受的载体包括但不限于无菌无热原水和无菌无热原生理盐水溶液。

[0047] “同时”是指时间上足够接近以产生综合作用(即同时可以是同时发生的,或者可以是两个或更多个事件在彼此前后的短时间内发生)。在一些实施方案中,“同时”给予两种或更多种化合物是指在足够接近的时间内给予两种化合物使得一种化合物的存在改变另一种化合物的生物效应。两种化合物以相同或不同的制剂给予或序贯给予。同时给药可以如下进行:通过在给药前将化合物混合,或者以两种不同的制剂给予化合物,例如在同一时间点但在不同的解剖部位或利用不同的给药途径。

[0048] 术语“烷基”表示含有 1-24 个碳原子(例如 1-12 个碳原子)的直链或支链烃链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0049] 术语“烯基”表示含有 1-24 个碳原子(例如 1-12 个碳原子)且含有一个或多个双键(例如 1、2、3 或 4 个双键)的直链或支链烃链。

[0050] 术语“炔基”表示含有 1-24 个碳原子(例如 1-12 个碳原子)且含有一个或多个三键(例如 1、2、3 或 4 个三键)的直链或支链烃链。

[0051] 术语环烷基是指含有 3-24 个碳原子(例如 3-12 个碳原子)的非芳族环烃部分。环烷基可含有一个或多个双键。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0052] 所谓“取代烷基”是指其中烷基的原子被例如碳、氮、硫、氧、硅或卤素原子取代的烷基,或者被氮、硫、氧或卤素原子取代的烷基。该术语包括烷基、烯基、炔基和环烷基上的取代基。

[0053] 可与“取代烷基”中的烷基的任何原子连接的取代基的实例包括环状基团(cyclyl group)、杂环基、芳基、杂芳基、氨基、酰氨基、硝基、氰基、叠氮基、羟基、烷氧基、酰氧基、硫代烷氧基、酰基硫代烷氧基、卤素基团、磺酸基、磺酰胺基、酯基、羧酸、氧(例如羰基)和硫(例如硫代羰基)。取代基还包括赋予分子改进的水溶性的任何化学官能团(例如未取代和取代两者的羧酸、羧酸酯、酰氨基、吗啉代、哌嗪基、咪唑基、硫代吗啉代或四唑基)。

[0054] 术语“卤代”和“卤素”是指任何氟、氯、溴或碘基团。

[0055] 术语“环”和“环系”是指包含给定原子数的环,所述原子为碳,或者标明时为杂原子,例如氮、氧或硫。环本身以及环上的任何取代基可与可供形成稳定化合物的任何原子连

接。

[0056] 术语“芳基”是指芳族 5-8 元单环、8-12 元二环或 11-14 元三环环系，其中每个环的 0、1、2 或 3 个原子可被取代基取代。芳基的实例包括苯基、萘基等。

[0057] 术语“杂芳基”是指芳族 5-8 元单环、8-12 元二环或 11-14 元三环环系，如是单环则包含 1-3 个杂原子，如是二环则包含 1-6 个杂原子，或者如是三环则包含 1-9 个杂原子，所述杂原子选自 O、N 或 S，其中每个环的 0、1、2 或 3 个原子可被取代基取代。杂芳基的实例包括吡啶基、呋喃基 (furyl/furanyl)、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基 (thiophenyl/thienyl)、喹啉基、吲哚基、噁唑基等。

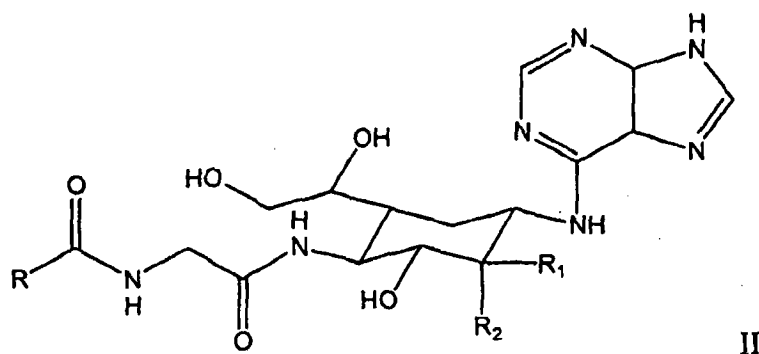
[0058] 术语“杂环基”是指非芳族 5-8 元单环、8-12 元二环或 11-14 元三环环系，如是单环则包含 1-3 个杂原子，如是二环则包含 1-6 个杂原子，或者如是三环则包含 1-9 个杂原子，所述杂原子选自 O、N 或 S，其中每个环的 0、1、2 或 3 个原子可被取代基取代。杂环基的实例包括哌嗪基 (piperiziny) 、吡咯烷基、二氧杂环己烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。

[0059] 芳基、杂芳基和杂环基的合适取代基与烷基的取代基相同。

[0060] 本发明提供治疗和 / 或预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法，所述方法包括将包含穗霉素和穗霉素衍生物两者及其药学上可接受的盐、前药和旋光异构体的某些化合物给予有其需要的受治疗者。许多穗霉素衍生物是本领域已知的 (参见例如美国专利号 5, 461, 036、5, 631, 238、5, 905, 069、7, 196, 071 和 7, 375, 094, 各通过引用其整体结合到本文中)。还提供包含一种或多种作为穗霉素衍生物的化合物的药物组合物。在一些实施方案中，配制药组合物以产生比本领域已知的穗霉素衍生物的药物组合物少的副作用 (例如胃肠刺激、恶心、呕吐和 / 或腹泻)。例如，预期实施例 2 中所描述的制剂产生较少胃肠道功能紊乱。在其它实施方案中，按比本领域以往使用的剂量 (例如用于治疗癌症) 低但仍有效治疗和 / 或预防疼痛的剂量给予化合物。

[0061] 因此，一方面，本发明提供用于治疗或预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法，所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体：

[0062]



II

[0063] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH, R 表示取代或未取代的烷基、烯基、炔基或环烷基。

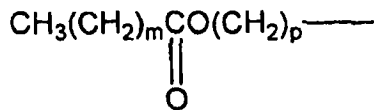
[0064] 在式 II 化合物的一些实施方案中，R 选自：

[0065] (1) 具有 11-13 个碳原子的直链烯基；

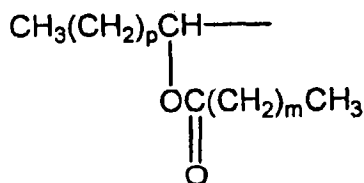
[0066] (2) 具有 11-13 个碳原子且无双键或三键的直链未取代烷基；

[0067] (3) 具有 10-15 个碳原子的直链卤代烷基；

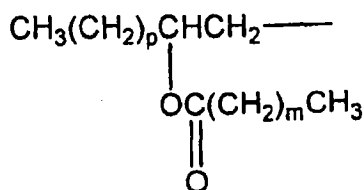
- [0068] (4)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  或  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , 其中  $n$  表示 9-13 的整数 ;  
 [0069] (5) 被叠氨基或氰基取代的具有 10-15 个碳原子的烷基 ;  
 [0070] (6) 被苯氧基或卤代苯氧基取代的具有 10-13 个碳原子的直链烷基 ;  
 [0071] (7)  
 [0072]



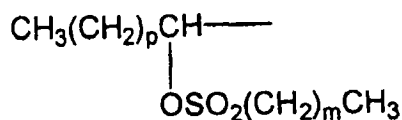
- [0073] 其中  $m$  表示 0-2 的整数, 而  $p$  表示 9-14 的整数 ;  
 [0074] (8)  
 [0075]



- [0076] 其中  $m$  表示 0-2 的整数, 而  $p$  表示 8-13 的整数 ;  
 [0077] (9)  
 [0078]



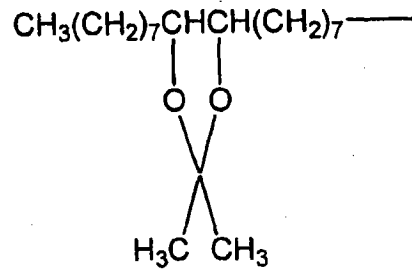
- [0079] 其中  $m$  表示 0-2 的整数, 而  $p$  表示 10-15 的整数 ;  
 [0080] (10)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ , 其中  $m$  表示 0-3 的整数, 而  $p$  表示 9-14 的整数 ;  
 [0081] (11)  
 [0082]



- [0083] 其中  $m$  表示 0-3 的整数, 而  $p$  表示 10-15 的整数 ;  
 [0084] (12)

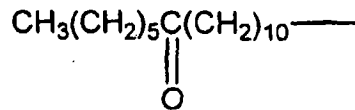
- [0085]  $\text{CH}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_{10}-$  或  
 [0086]  $\text{CH}_3\text{Si}-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_8-$  ;

- [0087] (13)  
 [0088]

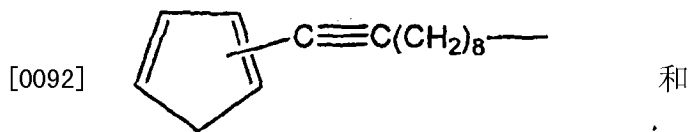


[0089] (14)

[0090]



[0091] (15)



[0093] (16) 具有 11-13 个碳原子的直链链二烯基。

[0094] 在式 II 化合物的其它实施方案中, R 选自:

[0095] (1) 具有 11-13 个碳原子的直链烯基;

[0096] (2) 具有 11-13 个碳原子且无双键或三键的直链未取代烷基;和

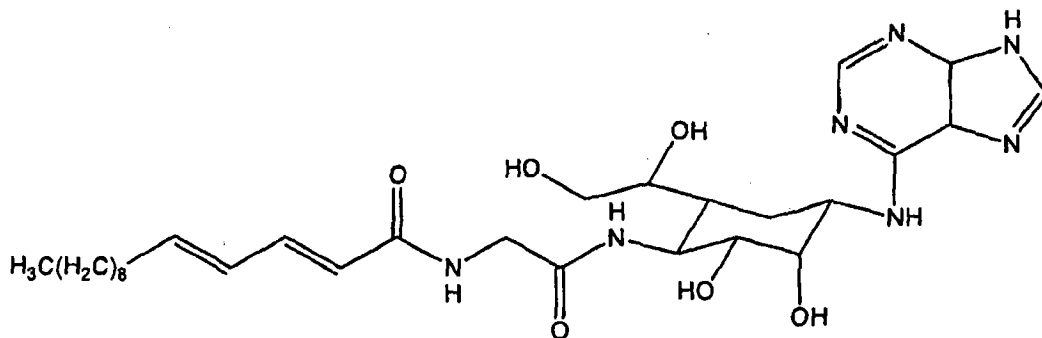
[0097] (3)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  或  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , 其中 n 表示 9-13 的整数。

[0098] 在式 II 化合物的其它实施方案中, R 为具有 11、12 或 13 个碳原子的链二烯基。

[0099] 在式 II 化合物的某些实施方案中,  $R_1$  为 H, 而  $R_2$  为 OH。在其它实施方案中,  $R_1$  为 H, 而  $R_2$  为 OH。在又一些实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  同为 H 或同为 OH。

[0100] 在一个实施方案中, 式 II 化合物为具有以下结构的 6-[4-脱氧-4-[(2E, 4E)-十四烷二烯酰甘氨酸]氨基-L-甘油基-β-L-吡喃甘露庚糖基(mannoheptopyranosyl)]氨基-9H-嘌呤(KRN5500) 或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

[0101]

[0102] 已经合成了特定  $R_1$ 、 $R_2$  和 R 基团发生变化的相当于式 II 的各种穗霉素衍生物(参见例如美国专利号 5, 461, 036、5, 631, 238 和 5, 905, 069 及美国专利申请号 2004/0038927 A1) 并包括在本发明中。示例性的化合物包括下列化合物及其药学上可接受的盐、前药和旋光异构体:

[0103] (1) 6-[4'-N-(N'-十三烷酰甘氨酸)穗霉素糖基(spicaminy1)-氨基]嘌呤

- (SPM 9),
- [0104] (2)6-[4' -N-(N' -十四烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPM 10),
- [0105] (3)6-[4' -N-(N' -10- 甲基十一烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 9),
- [0106] (4)6-[4' -N-(N' -11- 甲基十二烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 251),
- [0107] (5)6-[4' -N-(N' -12- 甲基十三烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 136),
- [0108] (6)6-[4' -N-(N' -11- 十二碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 44),
- [0109] (7)6-[4' -N-(N' -12- 十三碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 142),
- [0110] (8)6-[4' -N-(N' -顺式-9- 十四碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 231),
- [0111] (9)6-[4' -N-(N' -顺式-9- 十六碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 148),
- [0112] (10)6-[4' -N-(N' -反式-2- 十二碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 86),
- [0113] (11)6-[4' -N-(N' -反式-2- 十四碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 156),
- [0114] (12)6-[4' -N-(N' -反式-2- 十六碳烯酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 188),
- [0115] (13)6-[4' -N-(N' -反式,反式-2,4- 十二碳二烯酰-甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 282),
- [0116] (14)6-[4' -N-(N' -反式,反式-2,4- 十三碳二烯酰-甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 281),
- [0117] (15)6-[4' -N-(N' -反式,反式-2,4- 十四碳二烯酰-甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 241),
- [0118] (16)6-[4' -N-(N' -11- 溴十一烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 64),
- [0119] (17)6-[4' -N-(N' -12- 溴十二烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 152),
- [0120] (18)6-[4' -N-(N' -13- 溴十三烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 276),
- [0121] (19)6-[4' -N-(N' -14- 溴十四烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 273),
- [0122] (20)6-[4' -N-(N' -12- 氯十二烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 132),
- [0123] (21)6-[4' -N-(N' -13- 氯十三烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基-氨基] 嘌呤 (SPK 278),



- [0124] (22)6-[4' -N-(N' -14- 氯十四烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 280),
- [0125] (23)6-[4' -N-(N' -14- 氟十四烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 279),
- [0126] (24)6-[4' -N-(N' -15- 氟十五烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 247),
- [0127] (25)6-[4' -N-(N' -16- 氟十六烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 157),
- [0128] (26)6-[4' -N-(N' -11- 碘十一烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 165),
- [0129] (27)6-[4' -N-(N' -2- 氯十六烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 135),
- [0130] (28)6-[4' -N-(N' -2- 氟十二烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 159),
- [0131] (29)6-[4' -N-(N' -2- 氟十六烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 233),
- [0132] (30)6-[4' -N-(N' -2,2- 二氟十四烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 182),
- [0133] (31)6-[4' -N-(N' -2- 羟基十六烷酰甘氨酸) 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 112),
- [0134] (32)6-[4' -N-(N' -(S)-2- 羟基十六烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 271),
- [0135] (33)6-[4' -N-(N' -(R)-3- 羟基十四烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 270),
- [0136] (34)6-[4' -N-(N' -(S)-3- 羟基十四烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 274),
- [0137] (35)6-[4' -N-(N' -3- 羟基十六烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 115),
- [0138] (36)6-[4' -N-(N' -16- 氰基十六烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 177),
- [0139] (37)6-[4' -N-(N' -11- 苯氧基十一烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 422),
- [0140] (38)6-[4' -N-(N' -12- 苯氧基十二烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 249),
- [0141] (39)6-[4' -N-(N' -(R)-2- 乙酰氧基十六烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 198),
- [0142] (40)6-[4' -N-(N' -3- 乙酰氧基十六烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基] 嘌呤 (SPK 189),
- [0143] (41)6-[4' -N-(N' -12- 丁烷磺酰氧基十二烷酰甘氨酸)- 穗霉素糖基 - 氨基]

嘌呤 (SPK 232),

[0144] (42)6-{4'-N-[N'-11-(2'-噻吩基)-10-十一碳炔酰甘氨酸]-穗霉素糖基-氨基}嘌呤 (SPK 262),

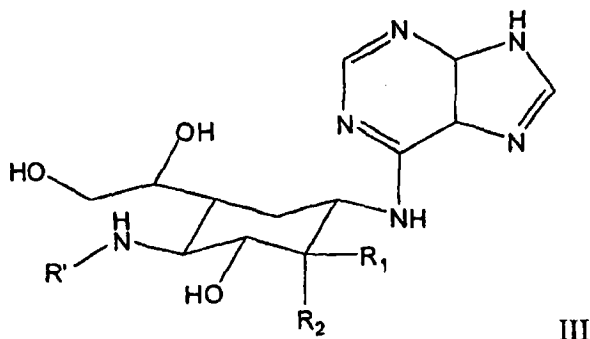
[0145] (43)6-{4'-N-[N'-11-(3'-噻吩基)-10-十一碳炔酰甘氨酸]-穗霉素糖基-氨基}嘌呤 (SPK 263), 和

[0146] (44)6-{4'-N-[N'-11-(3'-咪唑基)-10-十一碳炔酰甘氨酸]-穗霉素糖基-氨基}嘌呤 (SPK 266)。

[0147] 式 II 化合物可以用本领域已知方法合成, 例如参见美国专利号 5,631,238、5,461,036 和 5,905,069。

[0148] 本发明还提供用于治疗或预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法, 所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 III 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

[0149]



III

[0150] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH, 和

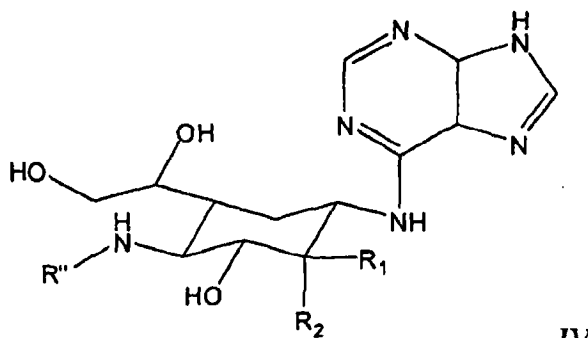
[0151]  $R'$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基, 或 (2) H。

[0152] 在式 III 化合物的一个实施方案中,  $R'$  为取代烷基。在另一个实施方案中,  $R'$  具有两个碳。在进一步的实施方案中,  $R'$  包含肽键。在又一个实施方案中,  $R'$  包含氨基, 例如伯氨基。在一个实施方案中,  $R'$  为  $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ 。

[0153] 在式 III 化合物的一个实施方案中,  $R_1$  为 H, 而  $R_2$  为 OH (该化合物称为 4'-N-甘氨酸穗霉素氨基核苷 (SAN-Gly))。在另一个实施方案中,  $R'$  为 H,  $R_1$  为 H, 而  $R_2$  为 OH (该化合物称为 SAN)。参见例如 Kamishohara 等, *Oncology Res.* 6 :383 (1994)。

[0154] 又一方面, 本发明提供用于治疗或预防受治疗者的疼痛 (例如神经病性疼痛) 的方法, 所述方法包括给予有其需要的受治疗者治疗或预防有效量的式 IV 化合物或其药学上可接受的盐、前药或旋光异构体:

[0155]



IV

[0156] 其中  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,

[0157] 每个  $R''$  基团独立地为 H 或被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-5 个碳原子的烷基、烯基、炔基或环烷基;

[0158] 每个  $R^3$  独立地为杂环基或杂芳基,两者中的任一个被 1-3 个独立的  $R^5$  任选取代;

[0159] 每个  $R^4$  独立地为卤素、氧、硫、 $CF_3$ 、 $SR^6$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6R^6$ 、 $NR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)R^6$  或  $C(O)NR^6R^6$ ;

[0160] 每个  $R^5$  独立地为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、卤素、卤代烷基、 $SR^6$ 、 $OR^6$ 、 $NR^6R^6$ 、 $COOR^6$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)NR^6R^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^6$ 、 $NR^6C(O)NR^6R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6(COOR^6)$ 、 $NR^6C(O)R^8$ 、 $NR^6S(O)_2NR^6R^6$ 、 $NR^6S(O)_2R^6$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ ;或者被  $R^4$  或  $R^8$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基;

[0161] 每个  $R^6$  独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基;  $R^8$ ; 或者被  $R^8$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基;

[0162] 每个  $R^7$  独立地为  $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$  或  $S(O)_2NR^9R^9$ ;

[0163] 每个  $R^8$  独立地为芳基、杂芳基或杂环基;和

[0164] 每个  $R^9$  独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0165] 在式 IV 化合物的一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  彼此不同并且表示 H 或 OH,  $R''$  表示 (1) 取代或未取代的具有一个或两个碳原子的烷基或烯基, 或 (2) H。在另一个实施方案中, 每个  $R''$  基团可以独立地为 H 或者被 1-3 个独立的  $R^3$  或  $R^4$  取代的具有 1-2 个碳原子的烷基或烯基。

[0166] 式 III 和式 IV 化合物可以采用本领域已知方法制备。例如参见以下的通用合成策略: 美国专利号 5,461,036、5,631,238、5,905,069、7,196,071 和 7,375,094。可对这些策略作改动以将任何含有一个或两个碳的  $R'$  或  $R''$  基团与糖基连接, 如式 III 和式 IV 中所述。具体的制备 SAN 和 SAN-Gly 的半合成策略参见 Kamishohara 等, *J. Antibiotics* 46:1439(1993); Kamishohara 等, *Oncology Res.* 6:383(1994); 以及美国专利号 5,461,036 和 5,631,238。

[0167] 本发明的化合物包括其所有的药学上可接受的盐形式。这类盐的实例包括得自药学上可接受的无机酸和碱及有机酸和碱的盐。合适的酸式盐的实例包括而但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、羟萘酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和癸酸盐。其它酸, 例如草酸, 虽然本身不是药学上可接受的, 但是在获得本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐中, 可以用于制备用作中间体的盐。

[0168] 从合适的碱得到的盐包括而不限于碱金属(例如钠、钾)盐、碱土金属(例如镁和钙)盐、铵盐和  $N-(\text{烷基})_4^+$  盐。

[0169] 本文化学式的化合物包括具有含任何碱性氨基团的季铵化作用的化合物。

[0170] 为了简单起见, 本文中的论述未提及异构现象。本领域技术人员应了解, 式 I、式 II、式 III 和式 IV 化合物可含有一个或多个不对称中心, 因此作为外消旋体和外消旋混合

物、单一旋光异构体、各个非对映体和非对映体混合物出现。本发明明确包括这些化合物的所有这类异构体。

[0171] 同样,含有双键的本发明化合物可以几何异构体形式存在,其可容易地通过常规方法分离和回收。本发明的范围包括这类异构体。

[0172] 此外,本发明的化合物包括在体内转化成活性化合物的式 I、式 II、式 III 和式 IV 化合物的前药。例如,可对化合物进行修饰以提高细胞渗透性(例如通过极性基团的酯化),然后通过细胞酶转化产生活性剂。掩蔽带电荷部分或反应部分作为前药的方法为本领域技术人员所知(参见例如 P. Korgsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard, *A Textbook of Drug Design and Development*, Reading U. K., Harwood Academic Publishers, 1991)。

[0173] 术语“前药”是指例如通过血液中的水解作用在体内快速转化产生上式母体化合物的化合物,参见例如 T. Higuchi 和 V. Stella, *Prodrugs as Novel delivery Systems*, A. C. S. 专题报告系列第 14 卷和 Edward B. Roche 主编, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 两份文献都通过引用结合到本文中。另参见美国专利号 6, 680, 299。示例性的前药包括由受治疗者体内代谢成为具有本文所述化合物的活性的活性药物的前药,其中前药为醇或羧酸基的酯,如果这类基团存在于化合物中;胺基或羧酸基的酰胺,如果这类基团存在于化合物中;胺基的氨基甲酸酯,如果这类基团存在于化合物中;醇基团的缩醛或缩酮,如果这类基团存在于化合物中;胺基的 N-曼尼希碱(Mannich base)或亚胺,如果这类基团存在于化合物中;或羰基的席夫碱(Schiff base)、肟、缩醛、烯醇酯、咪唑烷或噻唑烷,如果这类基团存在于化合物中,例如参见美国专利号 6, 680, 324 和美国专利号 6, 680, 322。

[0174] 本文使用的术语“药学上可接受的前药”(等术语)是指在合理的医学判断范围内适用于与人和/或其它动物组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应等,与合理的受益风险比相称并有效用于其预期用途的本发明化合物的前药,以及可能的话,是指本发明的化合物的两性离子形式。

[0175] 在本发明的一个方面,穗霉素衍生物用于治疗或预防受治疗者的疼痛。疼痛可由神经病所致,例如神经病性疼痛。神经病可以是神经病的任何形式。在一些实施方案中,神经病选自化疗诱发性神经病、癌症相关神经病、HIV 相关外周神经病、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、坐骨神经痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征疼痛、多发性硬化疼痛、复杂区域疼痛综合征 I 型、复杂区域疼痛综合征 II 型、中枢性疼痛综合征、疼痛性创伤性单神经病、手术后疼痛综合征、乳房切除术后综合征、胸廓切开术后综合征、幻疼、神经根撕脱、放疗后神经病、重复性运动神经损伤、重复性应激损伤和损伤后神经病。在一个实施方案中,受治疗或预防的疼痛包括伤害性疼痛。在另一个实施方案中,受治疗或预防的疼痛不包括伤害性疼痛。

[0176] 在本发明的一个实施方案中,将穗霉素衍生物给予需要治疗或预防疼痛的受治疗者。穗霉素衍生物可以同时或间歇给予。在一个实施方案中,超过 1 天一次或者超过每 1、2、3、4、5、6 或 7 天一次将穗霉素衍生物给予受治疗者。在另一个实施方案中,不超过一周一次将穗霉素衍生物给予受治疗者,例如不超过每两周一次、一月一次、每两月一次、每 3 个月一次、每 4 个月一次、每 5 个月一次、每 6 个月一次或更长。在进一步的实施方案中,使用两种或更多种不同的方案给予穗霉素衍生物,例如起初频繁(例如增加到某种水平,例如

一天一次或更多次),然后不太频繁地(例如一周一次或更少次)给药。可以在开始疼痛前(例如在可能诱发疼痛的事件前)1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间给予穗霉素衍生物。可以在开始疼痛或可能诱发疼痛的事件后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间给予化合物。在其它实施方案中,可以通过任何不连续的方案给予穗霉素衍生物。在一个实例中,可以每3天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天或每10天或更长时间不超过一次给予化合物。可以连续给药1、2、3或4周或者1、2或3个月或更长时间。任选休息一段时间后,在相同或不同的方案下给予化合物。根据化合物对受治疗者的药效,休息时间可为1、2、3或4周或更长。

[0177] 可以通过任何合适的途径将穗霉素衍生物递送给受治疗者,例如口服、直肠、口腔(例如舌下)、阴道、胃肠外(例如皮下、肌内、真皮内或静脉内)、局部(即皮肤和粘膜表面两者,包括气道表面)和经皮给药。在一个实施方案中,所述途径为静脉内。在另一个实施方案中,所述途径为皮下。在另一个实施方案中,所述途径为肌内。将穗霉素衍生物按有效治疗和/或预防疼痛的剂量递送给受治疗者。有效剂量将取决于许多因素,包括受治疗者的性别、年龄、体重和一般身体状况、疼痛的严重程度、待给予的具体化合物或组合物、治疗持续时间、任何同时治疗的性质、所用载体以及诸如本领域技术人员知识和技能内的因素。适当时,本领域一个普通技术人员可参照有关教科书和参考文献和/或通过使用常规实验来确定任何个别病例中的治疗有效量(参见例如 Remington, Remington, The Science and Practice of Pharmacy(第21版,2005))。在一个实施方案中,以约 $0.2\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $10.0\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予穗霉素衍生物,例如约 $0.6\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $4.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、或约0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8或 $4.0\text{mg}/\text{m}^2$ 。在某些情况下,剂量甚至可以更低,例如低至0.1、0.05、0.01、0.005或 $0.001\text{mg}/\text{m}^2$ 或以下。在某些情况下,剂量甚至可以更高,例如高至20、50、100、500或 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 或更高。本发明包括所述范围和量的细分范围。

[0178] 在本发明的一个实施方案中,受治疗者是已发生神经病的受治疗者,在发生神经病后为了治疗疼痛而将化合物给予受治疗者。在另一个实施方案中,受治疗者是还未发生神经病的受治疗者,将化合物给予受治疗者以预防发生疼痛。在一个实施方案中,受治疗者是正在经历可能导致发生神经病的事件的受治疗者。可以在该事件发生前、与该事件同时和/或在该事件发生后但在发生疼痛前将穗霉素衍生物递送给受治疗者。可能导致发生神经病的事件是众所周知的,包括而不限于外科手术(例如截肢术、乳房切除术、胸廓切开术)、创伤性神经损伤、放射治疗和化学疗法。

[0179] 在本发明的一个实施方案中,受治疗者目前正在进行、将要进行和/或已经进行用已知或疑似诱发神经病的一种或多种化疗药物进行的化疗治疗,并给予穗霉素衍生物以预防和/或治疗疼痛。已知诱发神经病的化疗药物包括而不限于长春花属生物碱(例如长春碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨)、紫杉烷类(taxane)(例如紫杉醇或多西他赛)、铂基化合物(例如顺铂、卡铂、奈达铂、四硝酸三铂、沙铂或奥沙利铂)和VELCADE(硼替佐米)。

[0180] 在本发明的一个方面,将穗霉素衍生物与另外的药剂同时递送给受治疗者。可将

另外的药剂与穗霉素衍生物在同一组合物中或在分开的组合物中递送。可将另外的药剂按与穗霉素衍生物相比是不同的方案或不同的途径递送给受治疗者。另外的药剂可以是受治疗者提供益处的任何药剂。另外的药剂包括而限于化疗药物、止吐药、镇痛药（例如阿片样物质和 / 或系统性局部麻醉剂）、抗炎药和过氧化物酶增殖蛋白激活受体 (PPAR) 激动剂, 例如 PPAR  $\delta$  激动剂。

[0181] 化疗药物的实例包括而限于阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、醋酸阿美苄醌、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、天冬酰胺酶、曲林菌素、氮杂胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡鲁唑酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放射菌素 D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎呋宁、甲磺酸地扎呋宁、地吡醌、多西他赛、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、枸橼酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、etoprine、盐酸法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺 (ifosfarnide)、伊莫福新、白介素 II (包括重组白介素 II 或 rIL2)、干扰素  $\alpha$ -2a、干扰素  $\alpha$ -2b、干扰素  $\alpha$ -n1、干扰素  $\alpha$ -n3、干扰素  $\beta$ -1a、干扰素  $\gamma$ -1b、异丙铂、盐酸伊立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙立德、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索苄醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、美妥替派、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托苄醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、奈莫司汀、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗苄醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、紫菜霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌罗霉素、盐酸嘌罗霉素、吡唑呋林、利波腺苷、罗谷亚胺、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑霉素、链脲佐菌素、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、替加氟、盐酸替洛苄醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、鞣内酯、thiamiprine、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林 (tiazofurin)、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗辛、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁、盐酸佐柔比星。

[0182] 其它化疗药物的实例包括但不限于 20- 表 -1, 25 二羟基维生素 D3、5- 乙炔基尿嘧啶、阿比特龙、阿柔比星、酰夫文、adecyphenol、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、amidox、氨磷汀、5- 氨基酮戊酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、穿心莲内酯、血管生成抑制剂、D 拮抗剂、G 拮抗剂、antarelix、抗背部化形态发生蛋白 -1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、前列腺癌抗雄激素、抗雌激素、抗癌酮、反义寡核苷酸、甘氨酸阿非迪霉素、细胞凋亡基因调节剂、细胞凋亡调节剂、脱嘌呤

核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、asulacrine、阿他美坦、阿莫司汀、axinastatin 1、axinastatin 2、axinastatin 3、阿扎司琼、阿扎毒素、重氮酪氨酸、巴卡丁 III 衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、benzochlorins、benzoylstauosporine、 $\beta$  内酰胺衍生物、 $\beta$ -alethine、betaclamycin B、桦木酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺、比生群、bisaziridinylspermine、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、溴匹立明、布度钛、S-(3-氨基-3-羧丙基)-S-丁基硫氧亚氨、卡泊三醇、抑激酶素 C、喜树碱衍生物、canarypox IL-2、卡培他滨、甲酰胺-氨基-三唑、羧基酰氨基三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨衍生的抑制剂 (cartilage derived inhibitor)、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS)、粟精胺、杀菌肽 B、西曲瑞克、二氢卟吩类、氯喹啉磺酰胺、西卡前列素、顺式-吡啶、克拉屈滨、氯米芬类似物、克霉唑、collismycin A、collismycin B、康普瑞汀 A4、康普瑞汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克立那托、念珠藻环肽 8、念珠藻环肽 A 衍生物、库拉素 A、环戊萘醌类、cycloplatam、cypemycin、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosphate)、溶细胞因子、细胞生长抑素、达昔单抗、地西他滨、脱氢膜海鞘素 B、地洛瑞林、地塞米松、dexifosfamide、右雷佐生、右维拉帕米、地吡醌、膜海鞘素 B、didox、二乙基去甲精胺、二氢-5-氮杂胞苷、二氢紫杉醇、9-、dioxamycin、二苯基螺莫司汀、多西他赛、二十二醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、屈洛昔芬、屈大麻酚、duocarmycin SA、依布硒、依考莫司汀、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯、乙嘧替氟、表柔比星、依立雄胺、雌莫司汀类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑、磷酸依托泊苷、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、黄酮吡多、氟卓斯汀、fluasterone、氟达拉滨、fluorodaunorunicin hydrochloride、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、钆替沙林、硝酸镓、加洛他滨、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂、庚二醇二氨基磺酸酯、调蛋白、六甲撑双乙酰胺、金丝桃素、伊班膦酸、伊达比星、艾多昔芬、伊决孟酮、伊莫福新、伊洛马司他、咪唑并吡啶酮类、咪喹莫德、免疫抑制肽、胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白介素、碘苄胍、碘多柔比星、4-依波米醇、伊罗普拉、伊索拉定、isobenzazole、异高软海绵素 B、伊他司琼、jasplakinolide、海蛞蝓提取物、三醋酸层状素 N、兰瑞肽、leinamycin、来格司亭、硫酸香菇多糖、leptolstatin、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞  $\alpha$  干扰素、亮丙立德 + 雌激素 + 黄体酮、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、直链聚胺类似物、亲脂性二糖肽、亲脂性铂化合物化合物、lissoclinamide 7、洛铂、蚯蚓磷脂、洛美曲索、氯尼达明、洛索萘醌、洛伐他汀、洛索立宾、勒托替康、lutetium texaphyrin、利索茶碱 (lysofylline)、裂解肽、美坦新、mannostatin A、马立马司他、马索罗酚、乳腺丝抑蛋白、溶基质蛋白抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、merbarone、美替瑞林、甲硫氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF 抑制剂、米非司酮、米替福新、米立司亭、错配双链 RNA、米托胍脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物、米托蒽胺、分裂毒素成纤维细胞生长因子-肥皂草蛋白、米托萘醌、莫法罗汀、莫拉司亭、单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素、单磷酸脂质 A+ 分枝杆菌 (myobacterium) 细胞壁 sk、莫派达醇、多药抗药性基因抑制剂、多种肿瘤抑制基因蛋白 1 型疗法、芥子抗癌药、mycaperoxide B、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-乙酰地那林 (acetyldinaline)、N-取代苯酰胺类、那法瑞林、nagrestip、纳洛酮 + 喷他佐辛、napavin、那瑞替喷、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦酸、中性内肽酶、尼鲁米特、nisamycin、一氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、nitrullyn、06-苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核

苷酸类、奥那司酮、昂丹司琼、oracin、口服细胞因子诱导剂、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、oxaunomycin、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、棕榈酰利索新、帕米膦酸、人参三醇、帕诺米芬、parabactin、帕折普汀、培门冬酶、培得星、戊聚硫钠、喷司他丁、pentrozole、全氟溴烷、培磷酰胺、紫苏子醇、phenazinomycin、苯乙酸盐、磷酸酶抑制剂、溶血性链球菌制剂、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、吡曲克辛、placetin A、placetin B、纤溶酶原激活物抑制剂、铂络合物、铂化合物、铂-三胺络合物、吡吩姆钠、紫菜霉素、泼尼松、丙基双吡啶、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、蛋白 A 型免疫调谐剂、蛋白激酶 C 抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂, microalgal、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、红紫素类、吡啶咪吡啶、吡啶氧化血红蛋白聚氧乙烯缀合物、raf 拮抗剂、雷替曲塞、雷莫司琼、ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂、ras 抑制剂、ras-GAP 抑制剂、脱甲基化瑞替普汀、依替膦酸铈 Re 186、利索新、核酶类、RII 视黄酰胺、罗谷亚胺、rohitukine、罗莫肽、罗喹美克、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、SarcNU、sarcophytol A、沙格司亭、Sdi 1 模拟物、司莫司汀、衰老细胞衍生的抑制剂 1、有义寡核苷酸类、信号转导抑制剂、信号转导调节剂、单链抗原结合蛋白、西佐喃、索布佐生、硼卡钠、苯乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明、膦门冬酸、穗霉素 D、螺莫司汀、脾脏五肽 (splenopentin)、海绵素 1、司夸胺、干细胞抑制剂、干细胞分裂抑制剂抑制剂、stipiamide、溶基质蛋白酶抑制剂、sulfinosine、超活性舒血管肽拮抗剂、suradista、苏拉明、苦马豆素、合成的糖胺聚糖类、他莫司汀、甲碘化他莫昔芬、牛碘莫司汀、他扎罗汀、替可加兰钠、替加氟、tellurapyrylium、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、tetrachlorodecaoxide、tetrazomine、thaliblastine、噻可拉林、血小板生成素、血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南、促甲状腺激素、乙基锡初红紫素 (tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、二氯二茂钛、topsentin、托瑞米芬、全能干细胞因子、翻译抑制剂、维 A 酸、三乙酰尿苷、曲西立滨、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼、妥罗雄脲、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂类、UBC 抑制剂、乌苯美司、尿生殖窦衍生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、variolin B、载体系统、红细胞基因疗法、维拉雷琐、veramine、verdins、维替泊芬、长春瑞滨、vinoxaltine、vitaxin、伏氯唑、扎诺特隆、折尼铂、亚苄维和净司他丁斯酯。

[0183] 止吐药的实例包括而限于甲氧氯普胺 (metoclopramide)、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯噻胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美可洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地 (oxypemdy1)、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0184] 镇痛药的实例包括而限于阿片样物质烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡 (diamorphone)、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、麦啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利啶、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、 $\gamma$ -二甲哌替啶、丙哌



利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、替利定和曲马多。

[0185] 抗炎药的实例包括而不仅限于阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、奈普生、苯恶洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吡洛芬 (piroprofen)、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬 (pramoprofen)、muroprofen、trioxaprofen、舒洛芬、aminoprofen、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吡啶美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯萘酸、oxpinac、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳 (diflusal)、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、塞来考昔、罗非考昔和皮质甾类 (例如泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松)。

[0186] PPAR  $\delta$  激动剂的实例包括而不仅限于以下文献公开的 PPAR  $\delta$  激动剂:美国专利号 6, 713, 514、6, 677, 298、6, 462, 046、5, 925, 657、5, 326, 770、EP 1586573、U. S. 20050245589 和 WO 200504957 以及 Combs 等, J. Neurosci. 20 :558 (2000), 包括而不仅限于 GW 501516、GW 0742、L-165041 和前列环素。

[0187] 本发明应用于研究以及兽药应用和医疗应用。合适的受治疗者一般是哺乳动物受治疗者。本文使用的术语“哺乳动物”包括但不限于人、非人类灵长类、牛、绵羊、山羊、猪、马、猫、狗、兔、啮齿动物 (例如大鼠或小鼠) 等。人类受治疗者包括新生儿、婴幼儿、青少年、成人和老年受治疗者。

[0188] 在具体的实施方案中,受治疗者是患有疼痛 (例如神经病性疼痛和 / 或伤害性疼痛和 / 或非神经病性炎症性疼痛) 和 / 或预期将遭受疼痛的人类受治疗者。在其它实施方案中,用于本发明的方法的受治疗者是疼痛动物模型。

[0189] 受治疗者可以是“需要”本发明的方法 (例如需要本发明方法的治疗和 / 或预防效果) 的受治疗者。例如,受治疗者可以是正在遭受疼痛 (例如神经病性疼痛和 / 或伤害性疼痛和 / 或非神经病性炎症性疼痛) 和 / 或预期将遭受疼痛的受治疗者,本发明的方法和组合物可用于治疗性治疗和 / 或预防性治疗。

[0190] 受治疗者还可以是实验室动物,例如疼痛动物模型 (参见例如 Kim 等, Pain 50 : 355 (1992) ;Bennett 等, Pain 33 :87 (1988) ;美国专利申请 2004/0038927)。

[0191] 可以按照已知技术在药物载体中配制用于给药的上述穗霉素衍生物。参见例如 Remington, Science and Practice of Pharmacy (第 21 版, 2005)。在制备本发明的药物制剂时,通常将化合物与尤其是可接受的载体相混合。当然,从与制剂中的任何其它成分相容的意义上来说,载体必须是可接受的,并且必需对患者无害。载体可以是固体或液体,或者两者兼有,且可与化合物一起配制成单位剂量制剂,例如片剂,其可含有 0.01% 或 0.5% -95% 或 99% (重量) 的化合物。可将一种或多种化合物掺入本发明的制剂中,其可通过任何众所周知的药学技术制备,包括将各组分 (任选包括一种或多种辅助成分) 混合。

[0192] 本发明的制剂包括适于口服、直肠、局部、口腔 (例如舌下)、阴道、胃肠外 (例如皮下、肌内、真皮内或静脉内)、局部 (即皮肤和粘膜表面两者,包括气道表面) 和经皮给药的制剂,尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于待治疗病况的性质和严重程度及将要使用的具体活性化合物的性质。

[0193] 适于口服给药的制剂可以独立的单位提供,例如各含有预定量的活性化合物的胶囊剂、扁囊剂、糖锭剂或片剂;散剂或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或者水包油或油包水乳剂。这类制剂可通过任何合适的药学方法制备,所述方法包括将

化合物与合适的载体（可含有一种或多种上述辅助成分）混合的步骤。总的来说，将化合物与液体载体或微细固体载体或者两者充分均匀地混合而制备本发明的制剂，然后，必要时，将所得混合物成形。例如，可以将含有化合物的粉末或颗粒，任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备片剂。可以将自由流动形式的化合物，例如任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和 / 或表面活性剂 / 分散剂一起混匀的粉末或颗粒，在合适的机器中压制来制备压制片。可以将用惰性液体粘合剂湿润的粉状化合物在合适的机器中模压来制备模制片。

[0194] 适于口腔（舌下）给药的制剂包括糖锭剂和软锭剂，糖锭剂在调味基料（通常为蔗糖和阿拉伯树胶或西黄蓍胶）中包含化合物；软锭剂在惰性基料（例如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯树胶）中包含化合物。

[0195] 适于胃肠外给药的本发明制剂包括化合物的无菌水性和非水性注射溶液剂，所述制剂优选与欲接受者的血液等渗。这些制剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述制剂与欲接受者的血液等渗的溶质。水性和非水性无菌混悬剂可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以单位剂量（例如在注射器或其它注射装置中）或多剂量容器（例如密封的安瓿和小瓶）提供，并且可贮存于冷冻干燥（冻干）条件下，临用前只需要加入无菌液体载体（例如盐水或注射用水）。临用时配制的注射溶液剂和混悬剂可以由上述各种无菌散剂、颗粒剂和片剂制备。例如，在本发明的一个方面，以密封容器中的单位剂型提供包含一种或多种化合物的稳定的可注射无菌组合物。化合物以冷冻干燥物的形式提供，所述冷冻干燥物能够用适于将其注射给受治疗者的合适的药学上可接受的载体复溶以形成液体组合物。单位剂型通常包含约 1mg- 约 10 克的化合物。如果化合物是大致水溶性的（例如当与脂质缀合时），可以足以将化合物在水性载体中乳化的量使用足量的生理学上可接受的乳化剂。一种这类有用的乳化剂是磷脂酰胆碱。

[0196] 适于直肠给药的制剂优选以单位剂量栓剂提供。这些制剂可通过将化合物与一种或多种常规固体载体（例如可可脂）混合，然后使所得混合物成形来制备。

[0197] 适于局部用于皮肤的制剂优选呈软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂的形式。可以使用的载体包括石油膏、羊毛脂、聚乙二醇、醇、透皮促进剂及其两种或更多种的组合。

[0198] 适于经皮给药的制剂可以适于与接受者的表皮紧密接触长的一段时间的单独的贴剂提供。适于经皮给药的制剂还可以通过离子导入法递送（参见例如 Pharm. Res. 3 : 318(1986)），且通常呈任选缓冲的化合物水溶液的形式。合适的制剂包含柠檬酸盐缓冲液或 bis\tris 缓冲液（pH 6）或乙醇 / 水，且含有 0.1-0.2M 的活性成分。

[0199] 其它药物组合物可以由本文公开的化合物制备，例如水基乳液。在这种情况下，组合物可含有足量的药学上可接受的乳化剂以将所需量的化合物乳化。特别有益的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

[0200] 除化合物以外，药物组合物还可含有其它添加剂，例如 pH 调节添加剂。具体地说，有益的 pH 调节剂包括酸（例如盐酸）、碱或缓冲剂，例如乳酸钠、乙酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡糖酸钠。此外，组合物可含有微生物防腐剂。有益的微生物防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲醇。当把制剂放入设计用于多剂量用途的小瓶中时，通常使用微生物防腐剂。本领域众所周知的其它添加剂包括例如防粘剂、消泡剂、抗氧化剂（例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚（BHA）、丁基羟基甲苯（BHT）和生育酚（例如

$\alpha$ -生育酚(维生素E))、防腐剂、螯合剂(例如EDTA和/或EGTA)、粘度调节剂、调色剂(例如糖例如蔗糖、乳糖和/或甘露醇)、矫味剂、着色剂、添味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及其混合物。根据所需要的具体性质,本领域的技术人员可容易地确定这类添加剂的量。

[0201] 添加剂还可包含增稠剂。合适的增稠剂可以是本领域已知并使用的增稠剂,包括例如药学上可接受的聚合材料和无机增稠剂。用于本发明药物组合物的示例性增稠剂包括聚丙烯酸脂和聚丙烯酸脂共聚物树脂,例如聚丙烯酸和聚丙烯酸/甲基丙烯酸树脂;纤维素和纤维素衍生物,包括:烷基纤维素,例如甲基纤维素、乙基纤维素和丙基纤维素;羟烷基纤维素(例如羟丙基纤维素)和羟丙基烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素);酰化纤维素,例如醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;及其盐,例如羧甲基纤维素钠;聚乙烯吡咯烷酮,包括例如聚-N-乙烯吡咯烷酮和乙烯吡咯烷酮共聚物,例如乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯共聚物;聚乙烯树脂(例如包括聚乙烯醋酸酯和醇);及其它聚合材料,包括西黄蓍胶(gum traganth)、阿拉伯树胶、藻酸/藻酸盐(例如藻酸)及其盐(例如藻酸钠);无机增稠剂,例如石绒(ataulgite)、皂土和硅酸盐,包括亲水性二氧化硅产品,例如烷基化(例如甲基化)硅胶,特别是胶态二氧化硅产品。可以包括上述这类增稠剂,以提供例如缓释效果。然而,如果欲口服给药,则前述增稠剂的使用一般不需要并通常不是优选的。另一方面,如果预计例如局部应用,则需要使用增稠剂。

[0202] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含纳米粒或纳米结构。这些小尺度载体(直径通常小于1微米)通过若干方法提供改进的药物递送,包括延长在血液中的循环;提高水溶性或脂溶性;响应局部刺激,例如pH、温度或光的改变;穿透解剖特征,例如细胞壁、血管、胃上皮和血脑屏障;以及选择性地靶向特定的细胞类型。已开发出若干类别的纳米粒,包括纳米乳、脂质体、碳富勒烯和毫微管、陶瓷纳米粒(得自硅、钛和铝)、金属粒子(氧化铁及涂金和涂银粒子)和聚合物。本发明化合物的纳米粒的有效平均粒径小于约2微米,例如小于约1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、250nm、200nm、150nm、100nm、75nm、50nm、25nm或10nm,通过光散射方法、显微镜术或本领域普通技术人员熟知的其它合适方法测量。

[0203] 包含穗霉素衍生物的药物组合物可以是纳米乳的形式。术语“乳剂”是指(但不限于)任何的水包油、油包水、水包油包水或油包水包油分散体或液滴,包括当水不混溶相与水相混合时,由于驱使非极性残基(例如长烃链)远离水以及极性头基团趋于水的疏水力可形成的脂质结构。这类的其它脂质结构包括但不限于单层脂囊泡、少层脂囊泡和多层脂囊泡、微团和层状相。乳剂由水相和亲脂相(通常含有油和有机溶剂)组成。乳剂通常还含有一种或多种表面活性剂。纳米乳剂是众所周知的,例如参见美国专利申请号2002/0045667和2004/0043041,及美国专利号6,015,832、6,506,803、6,635,676和6,559,189,各通过引用其整体结合到本文中。

[0204] 用于纳米乳的合适的油包括而限于大豆油、鳄梨油、角鲨烯油、橄榄油、欧洲油菜籽油、玉米油、油菜籽油、红花油、向日葵油、鱼油、桂皮油、椰子油、棉籽油、亚麻籽油、松针油、硅油、矿物油、精油、调味油、水溶性维生素及包含前述油的一种或多种的组合。

[0205] 纳米乳的合适的溶剂包括而但不限于醇（例如包括但但不限于甲醇、乙醇、丙醇和辛醇）、甘油、聚乙二醇和有机磷酸型溶剂。

[0206] 合适的表面活性剂包括而但不限于多种离子和非离子表面活性剂，以及能够促进纳米乳形成的其它乳化剂。可以使用使油相保持悬浮于水相的表面活性剂。可以使用亲水和疏水表面活性剂两者。在一个实施方案中，纳米乳包含非离子表面活性剂，例如聚山梨酯表面活性剂，即聚氧乙烯醚。其它有益的表面活性剂包括但不限于以商业名称 TWEEN 20、TWEEN 40、TWEEN 60、TWEEN 80 销售的聚山梨酯洗涤剂、苯氧基聚乙氧基乙醇及其聚合物，例如 TRITON（即 X-100、X-301、X-165、X-102、X-200）、POLOXAMER 407、Spans（20、40、60 和 80）、泰洛沙泊及包含一种或多种前述表面活性剂的组合。另外的合适表面活性剂包括 BRIJ 30、BRIJ 35、BRIJ 52、BRIJ 56、BRIJ 58、BRIJ 72、BRIJ 76、BRIJ 78、BRIJ 92、BRIJ 97、BRIJ 98 和 BRIJ 700。阴离子表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠（SDS）。还包括表面活性剂的混合物。

[0207] 在某些实施方案中，纳米乳包含平均直径小于约 1000nm 的粒子，例如小于约 500nm、250nm、200nm、150nm、100nm 或 50nm。乳剂粒径可以使用本领域已知的任何方法测定，例如采用激光散射。

[0208] 纳米乳组合物可含有约 5% - 约 90%（体积）（vol%）的水相。本文使用的体积百分比（%（体积））以乳剂或纳米乳的总体积计。在一个实施方案中，水相约 5%（体积）- 约 50%（体积）。在一个实施方案中，水相为约 10% - 约 40%（体积）。在另一个实施方案中，水相为约 15% - 约 30%（体积）。在进一步的实施方案中，水相约为 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85% 或 90%（体积）或其中的任何范围。水相的 pH 范围为约 4 - 约 10。在一个实施方案中，水相的 pH 范围为约 6 - 约 8。在另一个实施方案中，水相的 pH 约为 4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5 或 10.0。可以加入酸或碱（例如盐酸或氢氧化钠）调节水相的 pH。在一个实施方案中，水相为去离子水或蒸馏水。

[0209] 纳米乳的油相可含有一种或多种油和 / 或一种或多种有机溶剂。纳米乳的油相含有占纳米乳总体积约 30% - 约 90%（体积）的油。在一个实施方案中，纳米乳含有约 60% - 约 80%（体积）的油。在另一个实施方案中，纳米乳含有约 60% - 约 70%（体积）的油。在进一步的实施方案中，油相约为 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85% 或 90%（体积）或其中的任何范围。油相还含有占纳米乳总体积约 3% - 约 25%（体积）的有机溶剂。在一个实施方案中，纳米乳含有约 5% - 约 10%（体积）的有机溶剂。在另一个实施方案中，有机溶剂约为 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24% 或 25%（体积）或其中的任何范围。

[0210] 纳米乳可含有占纳米乳总体积约 3% - 约 25%（体积）的一种或多种表面活性剂。在一个实施方案中，纳米乳含有约 5% - 约 10%（体积）的一种或多种表面活性剂。在另一个实施方案中，一种或多种表面活性剂约为 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24% 或 25%（体积）或其中的任何范围。

[0211] 在一个具体的实施方案中，纳米乳包含约 5% - 约 25%（重量）的油相，例如约

5% - 约 15% (重量), 例如约 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24% 或 25% (重量)。在一个实施方案中, 油相包含两种或更多种组分, 例如油和分级油。在一个具体的实施方案中, 油相包含大豆油和分级棕榈油 (例如 MIGLYOL 812)。在进一步的实施方案中, 油相包含约 7% (重量) 大豆油和约 7% (重量) MIGLYOL 812, 基本由或由约 7% (重量) 大豆油和约 7% (重量) MIGLYOL 812 组成。

[0212] 在一个具体的实施方案中, 纳米乳包含约 3% - 约 20% (重量) 的一种或多种表面活性剂, 例如约 5% - 约 15% (重量), 例如约 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19% 或 20% (重量)。在一个实施方案中, 纳米乳包含两种或更多种表面活性剂。在一个具体的实施方案中, 纳米乳包含大豆卵磷脂和油酸钠, 例如约 7% (重量) 大豆卵磷脂和约 0.3% (重量) 油酸钠。

[0213] 在一个具体的实施方案中, 纳米乳包含约 10% - 约 15% (重量) 油相、约 5% - 约 10% (重量) 表面活性剂和约 50% - 约 70% (重量) 水相, 基本由或由约 10% - 约 15% (重量) 油相、约 5% - 约 10% (重量) 表面活性剂和约 50% - 约 70% (重量) 水相组成。在一个实施方案中, 纳米乳包含约 13% - 约 15% (重量) 油相、约 6% - 约 8% (重量) 表面活性剂和约 55% - 约 65% (重量) 水相, 基本由或由约 13% - 约 15% (重量) 油相、约 6% - 约 8% (重量) 表面活性剂和约 55% - 约 65% (重量) 水相组成。在进一步的实施方案中, 纳米乳包含约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠和约 62% (重量) 水, 基本由或由约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠和约 62% (重量) 水组成。在一个实施方案中, 纳米乳包含另外的赋形剂, 例如螯合剂 (例如 EDTA 和 / 或 EGTA) 和 / 或张力调节剂 (tonicity modifier) (例如简单糖, 例如蔗糖、乳糖和 / 或甘露醇。在另一个实施方案中, 纳米乳包含约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠、约 0.006% (重量) EDTA、约 17% (重量) 蔗糖和约 62% (重量) 水, 基本由或由约 7% (重量) 大豆油、约 7% (重量) MIGLYOL 812、约 7% (重量) 大豆卵磷脂、约 0.3% (重量) 油酸钠、约 0.006% (重量) EDTA、约 17% (重量) 蔗糖和约 62% (重量) 水组成。在某些实施方案中, 纳米乳的 pH 为约 5- 约 7, 例如约 6.2。

[0214] 纳米乳和含有纳米乳的组合物可以通过任何合适的方法制备。纳米乳可最先形成, 或可由具有较大粒子的乳剂形成。通过将油相与水相混合而制备乳剂的方法是众所周知的。可以在范围为约 1 : 9- 约 9 : 1 或其中任何范围的体积 - 体积基础上, 例如约 1 : 5- 约 5 : 1、约 1 : 4- 约 4 : 1、约 1 : 3- 约 3 : 1、约 1 : 2- 约 2 : 1 或约 1 : 1, 将油相与水相混合来形成乳剂。在其它实施方案中, 油相与水相的比率为约 5 : 1、4 : 1、3 : 1 或 2 : 1。可使用能够产生足以形成乳剂的剪切力的仪器将油相和水相混合, 例如, 例如弗氏压碎器 (French press) 或市售的低剪切搅拌器或高剪切搅拌器。在一个实施方案中, 乳剂在高剪切力条件下制备, 以产生具有大致均匀的粒径分布的乳剂。在一个实施方案中, 用于制备纳米乳组合物的标准乳剂由平均直径约 500nm- 约 5  $\mu$ m 或更大的粒子组成, 例如约 500nm- 约 1  $\mu$ m、约 400nm- 约 5  $\mu$ m、约 400nm- 约 1  $\mu$ m、约 250nm- 约 5  $\mu$ m 和约 250nm- 约 1  $\mu$ m。为了得到所需要的 pH, 可以用酸 (例如盐酸) 或碱 (例如氢氧化钠) 调节

水相的 pH。

[0215] 由标准乳剂形成纳米乳可以通过例如在足以产生所需粒径的压力下使标准乳剂通过微流化器 (Microfluidics Corp., Newton, Mass.) 若干次来完成。微流化器是通过将液流泵入互作用腔而运转的匀浆器。互作用腔装有加速液流的固定形状的微通道, 导致高紊流、剪力和空化。可以使用 H230Z 腔室 (400  $\mu$  m) 上游的 H210Z 腔室 (200  $\mu$  m)。在使用微流化器形成纳米乳时, 可以使用其它的腔室大小和配置 (Y 或 Z)。在均化期间, 可以使纳米乳通过换热器盘管循环, 或者通过其它方法冷却以防止纳米乳的温度显著升高。在一个实施方案中, 在约 2,000–约 10,000psi 的压力下, 使标准乳剂通过微流化器 2–5 次。在另一个实施方案中, 压力为 3,000–约 4,000psi。这些条件可随标准乳剂粒径、乳剂组成和所需要的最终粒径等因素而变化。

[0216] 形成纳米乳的其它方法是使标准乳剂通过高压匀浆器, 如 EmulsiFlex<sup>®</sup> 高压匀浆器 (Avestin, Inc., Ottawa, Canada)。通过匀浆器的次数以及流速将取决于标准乳剂的粒径、乳剂组成和所需要的所得纳米乳的粒径。操作压力不依赖于流速, 并将在处理时间内保持在设定值。在一个实施方案中, 操作压力为约 2,500–约 20,000psi。如同上述微流化方法一样, 纳米乳可以使用换热器或其它方法冷却, 并且可以使纳米乳通过匀浆器约 2–约 5 次。粒径与通过次数和操作压力两者成反比。

[0217] 除上述方法以外, 还可以不需预混合而直接产生纳米乳。例如, 如上所述, 直接使用微流化器或高压匀浆器, 可产生具有上述用于由预混合标准乳剂产生的纳米乳的性质的纳米乳。

[0218] 纳米乳的稠度范围可为半固体乳脂状到类似于脱脂乳的含水液体。乳脂状乳剂可原样使用或与水混合使用。

[0219] 可以稀释或非稀释的形式制备纳米乳。在一个实施方案中, 纳米乳在稀释和非稀释形式两者中具有适当的稳定性。所谓适当的稳定性, 是指乳剂不显示任何分离迹象 (油相与水相分离) 达至少 1 个月, 例如至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、18 或 24 个月。稳定性可在室温 (约 25°C)、冷藏温度 (约 4°C) 或冷冻温度 (约 20°C) 下测定。稀释乳剂的沉淀是可接受的特征, 并不表示油相与水相分离。沉淀由乳剂与其稀释剂分离所致, 不是油相与水相分离。这种沉淀仅通过振荡纳米乳便容易逆转, 而浓乳剂的分离只通过混合却无法逆转, 而是需要再乳化。为了提高稳定性, 纳米乳可冷藏或冷冻保存。在另一个实施方案中, 纳米乳可以冻干, 稍后重新溶于水或其它含水溶剂以重配纳米乳, 例如临用前。

[0220] 此外, 本发明提供本文公开的化合物的脂质体制剂。用于形成脂质体悬浮剂的技术是本领域众所周知的。如果化合物为水溶性材料, 则可以采用常规脂质体技术, 将所述化合物掺入脂囊泡内。在这种情况下, 由于化合物的水溶性所致, 化合物基本上可被吸入脂质体的亲水中心或核心内。所采用的脂质层可以是任何常用组成, 并可含有胆固醇或不含胆固醇。如果目标化合物是水溶性的, 则可再采用常规脂质体形成技术, 将化合物基本上吸入形成脂质体结构的疏水脂质双层内。在任一种情况下, 可减小所制备的脂质体的大小, 如通过使用标准超声处理和均化技术。可将含有本文公开的化合物的脂质体制剂冻干以产生冷冻干燥物, 其可以用药理学上可接受的载体 (例如水) 复溶以重新产生脂质体悬浮剂。

[0221] 纳米粒载体部分通常为直径或长度小于 1 微米的实心或空心载体。化合物包入、吸附或共价连接至纳米粒载体部分的表面。纳米粒 (亦可称为支架 (scaffold)), 可以包

含多种无机材料,包括但不限于金属、半导体材料或陶瓷。用于制备纳米粒的优选的金属型化合物包括钛、二氧化钛、锡、氧化锡、硅、二氧化硅、铁、氧化铁(III)、银、金、铜、镍、铝、钢、钴铬合金、镉(优选硒化镉)和钛合金。合适的陶瓷材料包括透钙磷石、磷酸三钙、氧化铝、二氧化硅和二氧化锆。纳米粒可由包括碳(金刚石)在内的有机材料制备。合适的聚合物包括聚苯乙烯、硅橡胶、聚碳酸酯、聚氨酯、聚丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚酯、聚醚和聚乙烯。生物可降解生物聚合物(例如多肽,例如BSA、多糖等)、其它生物材料(例如碳水化合物,例如透明质酸和脱乙酰壳多糖)也适于用作纳米粒支架。聚合物可以由本文公开的聚合物单体制备的均聚物或共聚物,其中共聚物可以是二嵌段、三嵌段或多嵌段结构。合适的聚合物包括聚烷基氰基丙烯酸酯(PACA)(Bertling等, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 13:390(1991));聚丁基氰基丙烯酸酯(PBCA)(Chavany等, *Pharm. Res.* 9:441(1992));聚丁基氰基丙烯酸酯与吸附于表面并被聚山梨酯80包覆的肽-药物复合物(Kreuter等, *Brain Res.* 674:171(1995);Kreuter, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 47:65(2001);Kreuter, *Curr. Med. Chem.* 2:241(2002));聚异己基氰基丙烯酸酯(PIHCA)(Chavany等, *Pharm. Res.* 11:1370(1994));聚异己基氰基丙烯酸酯(PHCA)(Zobel等, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:483(1997));以及聚乙二醇化聚氰基丙烯酸酯(Pilar等, *Pharm. Res.* 18:1157(2001))、聚(丙交酯-乙交酯共聚物)、聚乳酸、聚亚烷基二醇、聚(甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物)、聚丙烯胺、聚酞、聚羟基丁酸或聚原酸酯等。其它纳米粒材料可参见美国专利号7,371,738、7,332,586、7,332,159、7,304,045、7,285,289、7,259,252、6,797,380、6,689,338、6,602,932、6,521,431和6,475,995,各通过其整体结合到本文中。

[0222] 纳米粒是市售产品,或可以通过已知方法方便地产生,包括在连续水相中的乳液聚合、在连续有机相中的乳液聚合、界面聚合、溶剂沉积、溶剂蒸发、有机聚合物溶液的溶解、水溶性聚合物在乳剂中交联、大分子的溶解、碳水化合物交联、在溶液中逐步成核(例如通过胶体反应)或者通过各种理化汽相淀积方法,例如溅射淀积。参见例如Hayashi, *Vac. Sci. Technol. A5*:1375(1987);Hayashi, *Physics Today* December,第44页(1987);MRS Bulletin, January 1990,第16-47页。

[0223] 或者,可以采用本领域已知方法,使用 $\text{HAuCl}_4$ 和柠檬酸盐还原剂来产生纳米粒。参见例如Marinakos等, *Adv. Mater.* 11:34(1999);Marinakos等, *Chem. Mater.* 10:1214(1998);Enustun等, *J. Am. Chem. Soc.* 85:3317(1963)。分散的(于 $\text{H}_2\text{O}$ 中)聚集体粒径约为140nm的氧化锡纳米粒可购自Metallurgical Co.,Ltd.,Chiba,Japan。其它市售的各种组成和粒度范围的纳米粒可获自例如Vector Laboratories, Inc.,Burlingame, Calif。

[0224] 除溅射淀积以外,等离子体辅助化学汽相淀积(PACVD)是另一种可用来制备合适的纳米粒的技术。PACVD以相对较高的大气压(大约1托和更大)起作用,并可用于产生直径为约1000纳米和更小的粒子。例如,直径小于1000纳米的氮化铝粒子可使用 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 和 $\text{NH}_3$ 作为反应物经PACVD来合成。PACVD系统通常包括水平安装的具有联合抽吸和气体进口系统的石英管。感受器位于石英管的中心,并使用60KHz射频源加热。在石英管壁收集合成的氮化铝粒子。氮气常常用作 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 的载体。通过改变进入反应室的 $\text{N}_2/\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 和 $\text{NH}_3$ 气体的流速来控制反应室中 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3:\text{NH}_3$ 的比率。通常在反应室中保持10托的恒定压力以提供超细氮化铝纳米粒的沉积和形成。可以采用PACVD制备多种其它合适的纳米

粒。

[0225] 纳米粒还可含有影响粒子的电荷或者亲脂性或亲水性的聚合物。任何生物相容性亲水聚合物均可用于此目的,包括但不限于聚乙烯醇。

[0226] 下面将在以下非限制性实施例中对本发明作更详细的解释。

[0227] 实施例 1

[0228] 对癌症患者的神经病性疼痛的研究

[0229] 在遭受神经病性疼痛的终末期癌症患者中,进行了 2 期多中心安慰剂对照随机平行组研究以评价 KRN5500 的安全性、功效和剂量反应。在研究中招募了十九名 (19) 患者。13 名随机接受 KRN5500,而 6 名随机接受安慰剂。由于在研究地点的随机误差,随机接受 KRN5500 的 1 名患者实际接受了安慰剂。接受 KRN5500 的 12 名患者中,3 人 (25%) 完成了全部剂量随访。接受安慰剂的 2 名 (28.6%) 患者完成了全部剂量随访。无患者失访,且无患者死亡。

[0230] 治疗组的人口特征相似,大部分患者为高加索人 (73.7%),性别分布约为 50/50。招募患者的年龄中位值为 62 岁,范围为 41-84 岁。平均体表面积 (BSA) 为  $1.8\text{m}^2$ ,范围为  $0.95\text{--}2.27\text{m}^2$ 。大部分患者群患有异常性疼痛 (84.2%)。神经病性疼痛的这种基线特征和其它基线特征在治疗组之间是一致的。

[0231] 与 29 天的安慰剂相比,暴露于 KRN5500 的持续时间中位值为 40 天。平均起来,KRN5500 患者摄取 5.3 剂,而安慰剂患者摄取 4.4 剂。所接受的最大剂量为  $2.2\text{mg}/\text{m}^2$ 。7 名 (58.3%) KRN5500 患者以该水平暴露于至少一剂,而 4 名 (57.1%) 安慰剂患者以该水平暴露于至少一剂。

[0232] 功效结果

[0233] 根据临床数字评分量表 (NRS) 分值,对意向治疗 (ITT) 和改进功效 (ME) 群体进行了疼痛强度分析。KRN5500 组的两项分析结果相似,中位值由基线降低 22% (ITT) 和 23.6% (ME),而在安慰剂组中,两项分析的中位值变化为零 (0)。根据中位值的 Wilcoxon 秩和检验,ME 分析中疼痛强度的降低是统计学显著的 ( $p = 0.03$ )。因为超过 80% 的患者患有作为基线特征的异常性疼痛,得自患有基线存在的异常性疼痛的患者亚群的分析结果与整体分析一致。在该亚群中,不表现基线异常性疼痛的患者太少以致不足以得出结论。在整个剂量期间对临床上记录的最佳疼痛强度反应 (最大的疼痛降低) 的分析表明,用 KRN5500 治疗的患者的中位值降低 29.3%,而用安慰剂治疗的患者显示未降低。根据日记数据,疼痛强度的降低与临床观察到的疼痛强度的降低类似,其中 KRN5500 治疗组的中位值降低 16.4%,而安慰剂治疗组显示未降低。总的来说,根据日记终点,5 名 (42%) KRN5500 治疗的患者的疼痛强度降低 20% 或更多,而仅 1 名 (14%) 用安慰剂治疗的患者达到该水平。3 名 (25%) KRN5500 治疗的患者疼痛降低达到 33% 或更大,而无安慰剂患者达到该水平。如果评价所接受的最后剂量 (终点),则在 ITT 或 ME 群体分析中,均无 KRN5500 的剂量反应的趋向。

[0234] 在每次门诊随访时获得神经病性疼痛问卷 (NPQ) 分值;然而,发现问卷人在第 9 个和第 10 个问题的用词中出现错误,使用于预测神经病性疼痛的判别函数分值无效;NPQ 的个别问题与评价治疗功效一样好。因此,不再概述函数分值及第 9 个和第 10 个问题。在采用 KRN5500 时,烧灼痛、触电痛和冷冻疼显示由基线降低。然而对触摸、射痛、麻木、麻刺痛或压痛的敏感性有关的其它 NPQ 问题在治疗组中没有差异。此外,由于触摸或由于天气变



化引起的疼痛加强,未观察到治疗差异。除烧灼痛以外,各 NPQ 问题从基线的变化在每周之间不同,这就表明 NPQ 不是灵敏的功效测量法。

[0235] 在过往 24 小时在其最低时的患者疼痛知觉以及最后 24 小时中疼痛干预的综合测量 (aggregate measure of pain's interference) 是显示治疗组间可论证差异的唯一简明疼痛调查表 (BPI) 测量值。对于 KRN5500 治疗的患者,两个测量值显示自基线降低,而在安慰剂治疗的患者中没有变化。

[0236] 有关轻触 / 触摸诱发的疼痛和寒冷诱发的疼痛这两个问题,仅补充疼痛问卷 (SPQ) 的“轻触 / 触摸”部分与 NRS 分值一致,其中 KRN5500 治疗的患者显示疼痛分值比安慰剂治疗的患者有较大降低。SPQ 的“寒冷诱发的疼痛”部分显示无治疗差异,因为两个治疗组在终点时寒冷诱发的疼痛均降低。

[0237] 对于动态异常性疼痛和寒冷异常性疼痛评价均观察到治疗差异。KRN5500 治疗的患者与触摸和寒冷两者有关的疼痛的降低较大。受累部位和未受累部位均显示对 KRN5500 有反应。在某些情况下,这是由于选择异常性疼痛程度比受累部位较低的身体部位时出现位置错误所致 (因未受累部位被用于评价)。这就导致未受累部位出现基线异常性疼痛分值,其可能对研究治疗具有反应。

[0238] 在基线上,患者具有 75 (KRN5500 患者) 和 80 (安慰剂患者) 的相对较高的 Karnofsky 行为状态 (KPS) 中位值,表明患者在作一些努力后能够独立行动。在整个研究中,任一治疗组的这种行为测量都没有改变。

[0239] 在给药后一周随访中,生理和心理 SF-12 总分值都基本上与基线无不同。此外,对任一成分也未观察到治疗差异。

#### [0240] 安全性结果

[0241] 与安慰剂治疗组的 86% (6/7 患者) 相比, KRN5500 治疗的全部患者 (100%) 都出现至少一次治疗性突发不良事件。由 KRN5500 患者记录的事件趋于更严重 (KRN5500 中, 84% 中等或严重, 安慰剂中 71%)。事件通常是胃肠紊乱, 例如恶心或呕吐, 并且在 KRN5500 组中比安慰剂组中更常被视为与治疗有关 (92% 相对于 14%)。KRN5500 组中的 3 名患者 (25%) 和安慰剂组中的 1 名 (14%) 患者经历严重不良事件 (AE)。无一被视为与研究药物有关。用 KRN5500 治疗的 2 名患者由于被视为与研究药物有关的恶心和呕吐而退出研究。用 KRN5500 治疗的 1 名患者由于不视为是与研究药物有关的抽搐而退出。用安慰剂治疗的 1 名患者由于与研究药物无关的中风而退出研究。未观察到死亡。

[0242] 总的来说,在整个研究中未观察到临床上显著的实验室异常情况、健康状况征兆改变、身体检查变化或 ECG 改变。

[0243] 在该项研究中,无患者因阿片制剂而减轻;因此未对临床阿片制剂戒断进行评价。

#### [0244] 结论

[0245] KRN5500 表明在临床上通过 NRS 测量的疼痛强度有统计显著性降低。患者日记的结果与临床评价一致。NPQ 作为功效测量不灵敏。此外, SPQ 的“寒冷诱发的疼痛”部分显示无治疗效果,而 SPQ 的 BPI 和“轻触 / 触摸”部分与临床 NRS 测量一致。

[0246] 在 KRN5500 治疗组中观察到恶心和呕吐的高发生率,并且一般认为与研究药物有关。这些事件是 2 名患者退出的原因。在记录的严重 AE 中,无一被视为与研究药物有关。实验室、健康状况征兆、ECG 和身体检查评价均显示在整个研究中没有临床上显著的改变。

[0247] 实施例 2

[0248] KRN5500 配制

[0249] 开发出用于 KRN5500 静脉内给药的纳米乳剂。制剂的组分见表 1(%重量)。与之前使用的 KRN5500 制剂相比,预期该制剂产生较少的胃肠道功能紊乱形式的副作用。

[0250] 表 1

[0251]

组分	量
KRN5500	0.2
大豆油	7.0
MIGLYOL 812	7.0
大豆卵磷脂 (PL90G)	7.0
油酸钠	0.3
脱水 EDTA 二钠	0.006
蔗糖, NF 级	17.0
pH(用 HCl/ 精氨酸调节)	6.2±0.1
注射用水, USP	适量
总计	100

[0252] 上文中是对本发明的说明,不得解释为是对其的限制。本发明由随附权利要求书界定,与权利要求书的等同内容也包括在其中。所有出版物、专利申请、专利、专利出版物和本文引用的任何其它参考文献均通过引用其中与参考文献出现的句子和 / 或段落有关的教导的整体而结合到本文中。