

肽酰胺类化合物在制备预防恶心呕吐的药物中的用途

技术领域

5 本发明涉及式(I)化合物或其立体异构体、水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物，在制备预防术后恶心呕吐或化疗导致的恶心呕吐的药物中的用途。

背景技术

10 术后恶心呕吐(postoperation nausea and vomiting, PONV)是一种发生于术后的胃肠功能紊乱，主要发生在术后 6h 或 24h 内，少数患者可持续到 3~5 天。PONV 在一般外科手术患者中发生率为 30%，在高危患者中高达 80%。PONV 可以导致患者经历不同程度的痛苦，包括水、电解质平衡紊乱、伤口裂开、切口疝形成、误吸和吸入性肺炎等，从而降低患者的满意度，延长住院时间并增加医疗费用。由此可见，PONV 是影响患者术后恢复的一个重要因素。

15 PONV 的发生机制较复杂，涉及中枢、外周受体及多个神经传导通路。参与呕吐反射的中枢部位包括呕吐中枢和化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ)。当消化系统，如舌根、咽部、胃、肠、总胆管，或大脑皮质、前庭器官的感受器受刺激后，传入信号经迷走神经、交感神经、舌咽神经等传至呕吐中枢。此外，CTZ 上富含多个受体，如多巴胺受体、5-HT₃ 受体、组胺受体、阿片受体、胆碱能受体等，可直接感受血液和脑脊液中的各种代谢产物、药物或毒素等，将信号投射至呕吐中枢。之后呕吐中枢发出的冲动信号通过迷走神经、交感神经、膈神经和脊神经传至胃、小肠、膈肌和腹壁肌等处引发呕吐。

20 化疗导致的恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是肿瘤患者在接受化疗过程中容易出现的并发症之一，70%以上的抗肿瘤患者会出现不同程度的恶心和呕吐，严重的恶心呕吐可能导致患者发生脱水、电解质紊乱、营养缺乏等病症，影响患者抗肿瘤治疗的正常开展。按照发生时间，通常将 CINV 分为急性、延迟性、爆发性、难治性、预期性 5 种类型。急性恶心呕吐一般发生在给药后数分钟至数小时，并在给药后 5~6h 达到高峰，但多在 24h 内缓解。延迟性恶心呕吐多在给药 24h 后发生，常见于顺铂、卡铂及环磷酰胺等化疗时，可持续数天，一般

25 一般为 2~5 天。

30 目前认为 CINV 是大脑皮质通路受到刺激所导致的，如化疗药物刺激胃肠道嗜铬细胞释放神经递质，神经递质与相应的受体结合产生神经冲动，经迷走神经和交感神经传入直接刺激化学感受器触发区(CTZ)，影响唾液分泌增加，呼吸加快，咽、胃肠道和腹部肌肉收缩，进而导致呕吐。目前，5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)被认为是介导急性 CINV 的主要神经递质，但其是否参与延迟性 CINV 的发生尚未明确。除 5-HT 外，导致呕吐的神经递质主要有多巴胺、组胺、P 物质等。而 P 物质神经激肽 1(neurokinin-1, NK-1)受体，可经中枢和外周 2 种途径调控呕吐反应，但以前者为主。除上述化疗致吐机制外，化疗药物及其代谢产物也可直接刺激延髓催吐化学感受区，进而传递至中枢导致呕吐。同时患者的感觉、精神因子可直接刺激大脑皮质通路导致呕吐。

35 目前对 PONV 和 CINV 的防治措施是以药物治疗为主，通过药物作用在皮层、化学触发带、

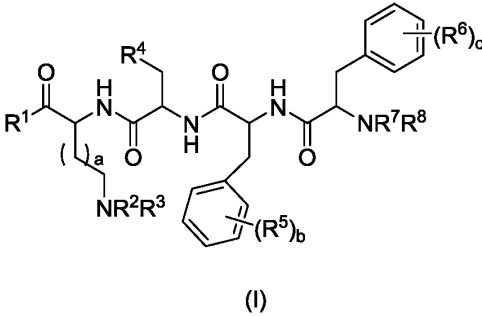
呕吐中枢、内脏传入神经，阻断 5-HT₃、多巴胺、组胺、胆碱和神经激肽受体等一个或多个受体实现止吐作用。常用药物有 5-HT₃ 受体拮抗剂(昂丹司琼、多拉司琼等)、神经激肽-1 (NK-1) 受体拮抗剂(阿瑞匹坦、罗拉匹坦等)、皮质激素类(地塞米松等)、抗多巴胺类(氟哌啶醇、甲氧氯普胺等)、抗胆碱类(东莨菪碱透皮贴剂)、抗组胺类(茶苯海明、异丙嗪等)等。

5 对于手术患者，术后恢复会受到疼痛、呕吐、感染等多种因素的影响，为了帮助患者尽早康复，临床往往需要针对性使用多种药物，但同时也可能带来因这些药物使用而引起的更多不良事件风险。而对化疗患者而言，由于需周期性进行化疗治疗，严重且持续的恶心呕吐可对患者身心造成严重影响。

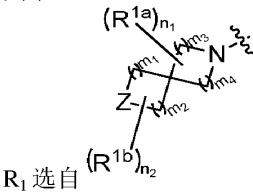
10 尽管已有药物预防术后恶心呕吐和化疗导致的恶心呕吐，但由于不令人满意的功效水平或副作用，仍存在有限的使用。因此，需要具有改进的功效和较少副作用的新药物。

发明内容

本发明提供了式(I)化合物或其立体异构体、水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物，在制备预防术后恶心呕吐或化疗导致的恶心呕吐的药物中的用途：



15 其中，



m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 各自独立选自 0、1、2、3 或 4； m_1 和 m_2 不能同时为 0； m_3 和 m_4 不能同时为 0；

n_1 、 n_2 各自独立选自 0、1、2、3 或 4；

20 Z 选自 $CR^{z1}R^{z2}$ 或 NR^{z3} ；

R^{z1} 、 R^{z2} 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-NR^{lc}R^{lf}、-(CH₂)_q-COOH、-(CH₂)_q-CONH₂、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 8 元杂环基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、=O、羧基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂原子选自 S 时，任选进一步为 S、S=O 或 S(=O)₂；

R^{le} 、 R^{lf} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基或 $-C(=O)O-(CH_2)_q-3$ 至 8 元杂环基, 所述的烷基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

- 5 或者, R^{zl} 和 R^{z2} 与其连接的碳原子形成 3 至 10 元含氮杂环, 所述的环任选进一步被选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、氰基、硝基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代;

- R^{la} 、 R^{lb} 各自独立选自 F、 CF_3 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 8 元杂环基, 所述烷基、烯基、炔基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个任选选自 N、O 或 S 的杂原子;

- R^{z3} 独立选自 H、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-8}$ 碳环基、 $-C(=O)O-C_{3-8}$ 碳环基、 $-C(=O)O-(3$ 至 8 元杂环基)、 $-S(=O)_p-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_p-C_{3-8}$ 碳环基、 $-S(=O)_p-(3$ 至 8 元杂环基)、 $-C(=O)NR^{lg}R^{lh}$ 、 $-S(=O)_p-NR^{li}R^{lj}$ 或 3 至 8 元杂环基, 所述烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个任选选自 N、O 或 S 的杂原子;

R^{lg} 、 R^{lh} 、 R^{li} 、 R^{lj} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

- 或者, R^{lg} 、 R^{lh} 与其连接的氮原子形成 3 至 10 元杂环, 所述的环任选进一步被选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-S(=O)_p-C_{1-6}$ 烷基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

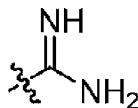
q 选自 0、1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2;

a 选自 0、1、2 或 3;

- 25 R^4 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基, 所述的烷基、烯基、炔基或碳环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 CF_3 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳



- 30 环基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-3$ 至 8 元杂环基或, 所述的烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个任选选自 N、O 或 S 的杂原子;

b 选自 0、1、2、3、4 或 5;

- 35 c 选自 0、1、2、3、4 或 5;

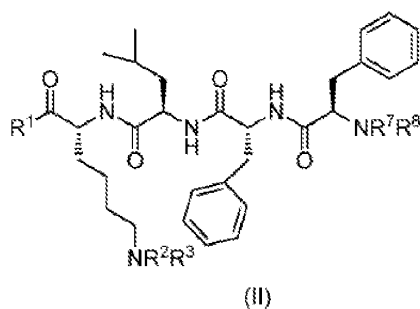
R^5 、 R^6 各自独立选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 CF_3 、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 $-OR^{5a}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5e}$ 或 $-NR^{5f}R^{5g}$;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

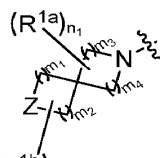
或者, R^{5f} 和 R^{5g} 与其连接的氮原子形成 5 至 6 元杂环,所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、

5 O 或 S 的杂原子。

优选地,化合物选自式(II):



其中,



R_1 选自 $(R^{1a})_{n_1}$;

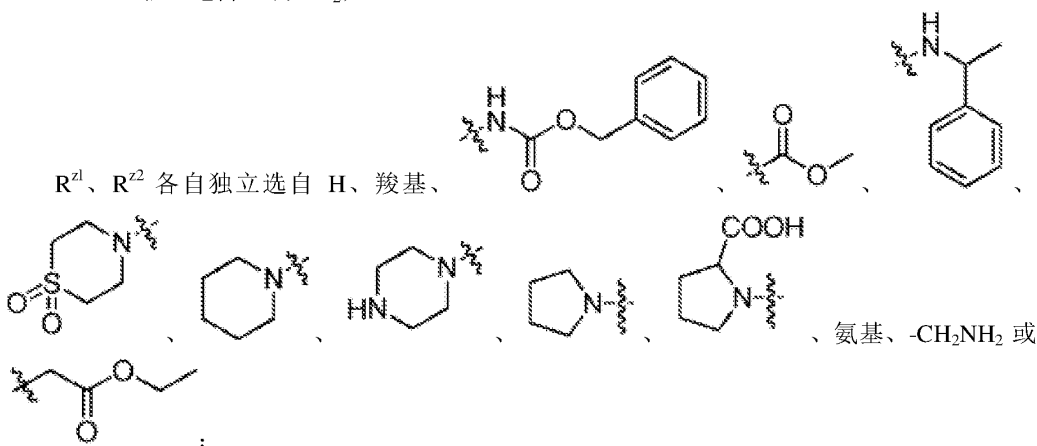
10 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 各自独立选自 0、1 或 2; m_1 和 m_2 不能同时为 0; m_3 和 m_4 不能同时为 0;

n_1 、 n_2 各自独立选自 0 或 2;

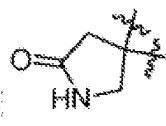
Z 选自 $CR^{z1}R^{z2}$ 或 NR^{z3} ;

R^{1a} 、 R^{1b} 独立选自 F 或 NH_2 ;

15 R^{z1} 、 R^{z2} 各自独立选自 H、羧基、



或者 R^{z1} 、 R^{z2} 能够与其连接的 c 原子形成一个内酰胺



- R^{23} 独立选自 H、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 碳环基、 $-C(=O)O-C_{3-6}$ 碳环基、 $-S(=O)_p-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_p-C_{3-6}$ 碳环基、 $-C(=O)NR^{1g}R^{1h}$ 、 $-S(=O)_p-NR^{1i}R^{1j}$ 或 3 至 6 元杂环基，所述烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或苯基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个
- 5 任选自 N、O 或 S 的杂原子；

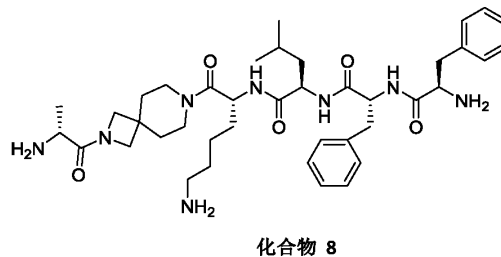
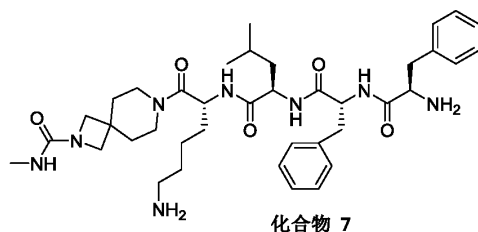
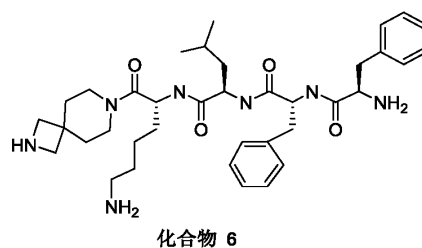
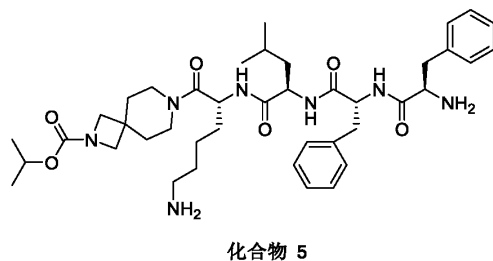
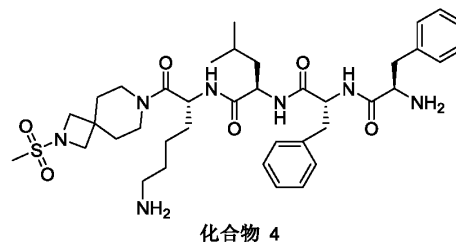
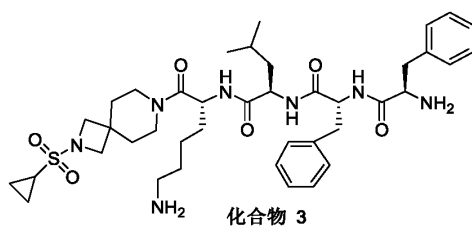
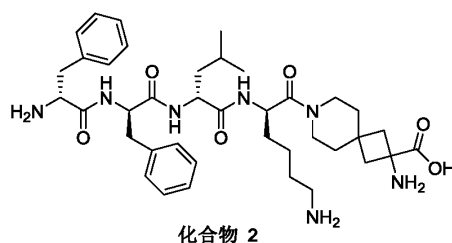
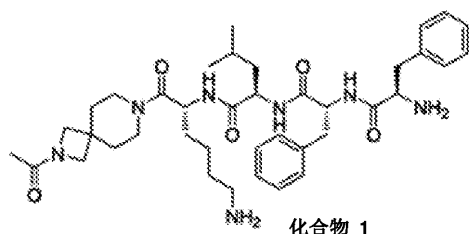
R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{1i} 、 R^{1j} 各自独立选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

或者， R^{1g} 、 R^{1h} 与其连接的氮原子形成 4 至 6 元杂环，所述的环任选进一步被选自 F、 CF_3 、甲基、甲氧基、或 $-S(=O)_p-C_{1-4}$ 烷基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

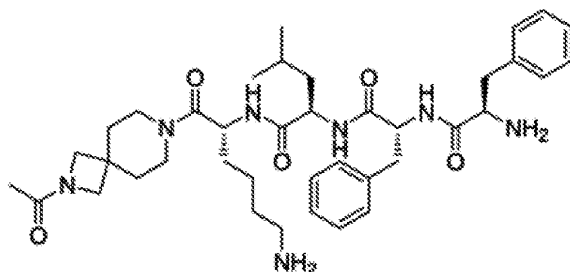
- 10 p 选自 2；

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自 H、甲基或 $C(=O)O$ -叔丁基。

优选地，式(II)化合物选自如下结构之一：



优选地,式(II)化合物选自:



化合物 1。

- 5 在本发明的一种方案中,所述化合物的有效剂量选自 1ng-30mg、0.01μg-10mg、0.1μg-1mg、1μg-1000μg、10μg-800μg、10μg-600μg、10μg-400μg、10μg-200μg,所述式化合物的水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物的有效剂量均通过化合物的有效剂量折算。

- 10 在本发明的一种方案中,给药形式为单次给药、多次给药、连续给药和靶控输注中的一种或多种。

在本发明的一种方案中,通过选自如下的途径进行给药:静脉内注射、动脉内注射、肌肉内注射、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、滴鼻、吸入、通过局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内。

在本发明的一种方案中,通过静脉内注射或滴鼻进行给药。

- 15 在本发明的一种方案中,静脉内注射的有效剂量为 40μg-400μg、60μg-180μg。

在本发明的一些方案中,所述式(I)化合物或其立体异构体、水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物在手术结束前给予。

在本发明的一些方案中,进一步包括第二药物,所述第二药物选自止吐药或镇痛药中的一种或多种。

- 20 在本发明的一些方案中,所述止吐药选自托烷司琼、昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉吡坦、卡索匹坦、维替匹坦、茶苯海明、异丙嗪、东莨菪碱、加巴喷丁、普瑞巴林、咪达唑仑、麻黄碱;

在本发明的一些方案中,所述镇痛药选自吗啡、芬太尼、舒芬太尼、羟考酮、氢吗啡酮、哌替啶、布托啡诺、纳布啡、地佐辛、喷他佐辛、丁丙诺啡、氟比洛芬酯、酮咯酸、氯诺昔康、双氯芬酸、帕瑞昔布、塞来昔布、对乙酰氨基酚、曲马多、右美托咪定、氯胺酮、右旋氯胺酮、加巴喷丁、普瑞巴林。

- 25 除非有相反的陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。
- “烷基”是指直链和支链的一价饱和烃基,主链包括 1 至 10 个碳原子,优选为 1 至 8 个碳原子,进一步优选为 1 至 6 个碳原子,更优选为 1 至 4 个碳原子的直链与支链基团,最优选 1 至 2 个碳原子,烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基等;所述的烷基可以任选进一步被 0、1、2、3、4 或 5 个选自 F、Cl、Br、I、=
- 30

O、羟基、 $-\text{SR}^{19}$ 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基、3至8元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{S}(=\text{O})_j-\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 或者 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 的取代基所取代，其中 R^{19} 和 R^{19a} 各自独立选自H、羟基、氨基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、3至10元碳环基、4至10元杂环基、3至10元碳环基氧基或者4至10元杂环基氧基，k选自0、1、2、3、4或者5，j选自0、1或者2。本文中出现的烷基、k、j、 R^{19} 和 R^{19a} ，其定义如上所述。

“亚烷基”是指直链和支链的二价饱和烃基，包括 $-(\text{CH}_2)_v-$ (v为1至10的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等；所述的亚烷基可以任选进一步被0、1、2、3、4或5个选自F、Cl、Br、I、 $=\text{O}$ 、羟基、 $-\text{SR}^{19}$ 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基、3至8元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{S}(=\text{O})_j-\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 或者 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 的取代基所取代，当亚烷基中的取代基数量大于等于2个时，取代基可以稠合在一起形成环状结构。本文中出现的亚烷基，其定义如上所述。

“烷氧基”是指O-烷基的一价基团，其中，烷基如本文所定义，烷氧基实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、1-丁氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-丁氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基和2-甲基-1-丁氧基等。

“烯基”是指直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少1个，通常有1、2或3个碳碳双键，主链包括2至10个碳原子，进一步优选2至6个碳原子，更优选在主链上有2至4个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被0、1、2、3、4或5个选自F、Cl、Br、I、 $=\text{O}$ 、羟基、 $-\text{SR}^{19}$ 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基、3至8元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{S}(=\text{O})_j-\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 或者 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 的取代基所取代。本文中出现的烯基，其定义如上所述。

“炔基”是指直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少1个，通常有1、2或3个碳碳三键，主链包括2至10个碳原子，进一步优选2至6个碳原子，更优选在主链上有2至4个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和4-癸炔基等；所述的炔基可以任选进一步被0、1、2、3、4或5个选自F、Cl、Br、I、 $=\text{O}$ 、羟基、 $-\text{SR}^{19}$ 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基、3至8元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{S}(=\text{O})_j-\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 或者 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$ 的取代基所取代。本文中出现的炔基，其定义如上所述。

“环烷基”是指一价饱和的碳环烃基，通常有3至10个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、

环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。所述的环烷基可以任选进一步被 0、1、2、3、4 或 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、-SR¹⁹、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 碳环基、3 至 8 元杂环基、-(CH₂)_k-C(=O)-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-O-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-NR¹⁹R^{19a}、-(CH₂)_k-S(=O)_j-R¹⁹、-O-C(=O)-O-R¹⁹ 或者 -NR¹⁹R^{19a} 的取代基所取代。

5 本文中出现的环烷基，其定义如上所述。

“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、苯基或萘基。所述的碳环基可以任选进一步被 0、1、2、3、4 或 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、-SR¹⁹、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 碳环基、3 至 8 元杂环基、-(CH₂)_k-C(=O)-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-O-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-NR¹⁹R^{19a}、-(CH₂)_k-S(=O)_j-R¹⁹、-O-C(=O)-O-R¹⁹ 或者 -NR¹⁹R^{19a} 的取代基所取代。本文中出现的碳环，其定义如上所述。

15 “杂环”是指饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 3 至 8 元杂环基，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧环戊基、吡啶基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡啶基、咪唑基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环己基、3-氮杂双环庚基、氮杂双环己基、3H-吡啶基噻唑基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环辛烷基、氮杂二环壬烷基、氧杂三环十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺庚烷基。所述的杂环基可以任选进一步被 0、1、2、3、4 或 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、-SR¹⁹、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 碳环基、3 至 8 元杂环基、-(CH₂)_k-C(=O)-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-O-R¹⁹、-(CH₂)_k-C(=O)-NR¹⁹R^{19a}、-(CH₂)_k-S(=O)_j-R¹⁹、-O-C(=O)-O-R¹⁹ 或者 -NR¹⁹R^{19a} 的取代基所取代。本文中出现的杂环，其定义如上所述。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶与其他组成成分的混合物，其中其它组分包含生理学/

药学上可接受的载体和赋形剂。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“有效剂量”指引起组织、系统或受试者生理或医学反应的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用足量以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻至某种程度的化合物的量。

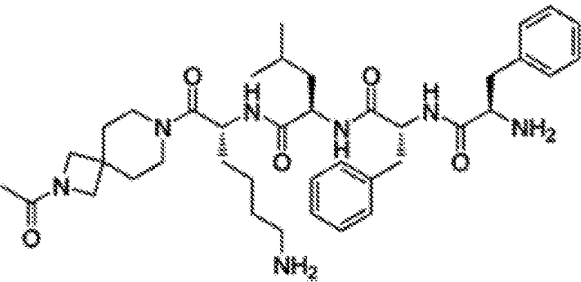
“溶剂化物”指本发明化合物或其盐，它们还包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。当溶剂为水时，则为水合物。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

合成实施例：

化合物 1：(2R)-N-[(1R)-1-(2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-5-氨基-戊基]-2-[[[(2R)-2-[(2R)-2-氨基-3-苯基-丙酰基]氨基]-3-苯基丙酰基]氨基]-4-甲基-戊酰胺(CAS 号：2269511-95-5)根据 WO2019015644 描述的方法制备。



化合物1

其余化合物 2-8 均根据 WO2019015644 描述的方法制备得到。

制剂实施例：化合物 1 注射剂参考 WO2021036975A1 制备得到。

实施例 1：

本研究是在中国国内开展的一项评价化合物 1 注射液用于择期全身麻醉下行腹部腔镜手术受试者术后镇痛的有效性、安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究。入组择期全身麻醉下行腹部腔镜手术的受试者 276 例，随机分为 2 个组，化合物 1 组（136 例）和安慰剂组（135 例）。所有受试者在首次 NRS 评分结束后 5min 内接受首次化合物 1 注射液或安慰剂注射液静脉注射，并将术后首次给药结束时间记为 0min。在首次给药结束后 8、16h，时间窗 ±15min，给予受试者 1 次相应剂量的化合物 1 注射液或安慰剂注射液静脉注射。

在术后首次给药前 5min 内，术后首次给药后 15min±5min、30min±5min、1h±5 min、2h±15min、4h±15min、8h（术后第 2 次给药前 30min 内）、12h±30min、16h（术后末次给药前 30min 内）、20h±30min、24h±1h 对受试者进行静息 NRS 评分。静息疼痛的 NRS 评分是指受试者静息不动（如

静坐、静卧) 时的 NRS 评分。若在 NRS 评分时间点时, 受试者未醒, 若前一次 NRS 评分 ≥ 2 分, 则此次 NRS 评分记为 2 分; 若前一次 NRS 评分 < 2 分, 则此次 NRS 评分按照前一次评分评定, 需同时记录评分时受试者未醒。

术后首次给药后任一疼痛评分时间点静息疼痛 NRS 评分 ≥ 4 分, 或任意时间点受试者主诉疼痛, 并经静息疼痛 NRS 评分 ≥ 4 分者, 可给予吗啡注射液 (建议受试者接受 NRS 评分时间, 到受试者实际接受吗啡注射液注射时间 $\leq 30\text{min}$, 首次静脉注射 3mg, 后续按需追加, 建议两次补救治疗间隔时间 $\geq 2\text{h}$, 同时建议补救药物与研究药物给药时间 $\geq 1\text{h}$) 静脉注射补救治疗。

在研究过程中禁止给予预防性止吐治疗。在术后首次给药后, 研究者可根据受试者出现恶心呕吐的情况, 给予止吐药治疗, 并记录止吐药物的用量。止吐药优先使用托烷司琼 (首次静脉注射 2.5mg, 后续按需追加, 24h 内不超过 10mg), 若托烷司琼效果不佳, 研究者可根据临床常规使用其他药物处理。

主要疗效结果: 化合物 1 组术后首次给药后的 $\text{SPID}_{0-24\text{h}}$ 优效于安慰剂组假设成立, 即化合物 1 组用于择期全身麻醉下行腹腔镜手术受试者术后镇痛的效果优于安慰剂组。

次要疗效结果: 化合物 1 组术后首次给药后的 $\text{SPID}_{0-12\text{h}}$ 、各时间点 PID、术后首次给药后 0-12h 和 0-24h 内平均补救镇痛药累计使用量、术后首次给药后 0-24h 内使用补救镇痛药的比例均显著低于安慰剂组; 化合物 1 组镇痛持续时间、开始使用补救镇痛药物的时间均显著长于安慰剂组; 化合物 1 组术后首次给药后 0-12h 内和 0-24h 内 NRS 评分 ≤ 3 分的比例、受试者和研究医生术后镇痛满意度评分均显著高于安慰剂组。

安全性结果: 化合物 1 组整体安全耐受性良好, TEAE (不良事件) 的总发生率与安慰剂组相近, TEAE 类型基本一致; 且化合物 1 组主要的 TEAE (包括恶心和呕吐) 发生率均明显低于安慰剂组; 仅安慰剂组发生导致停药和退出试验的 TEAE。化合物 1 组不良反应的类型与安慰剂组基本一致、发生率与安慰剂组相当, 且化合物 1 组不良反应 (包括恶心和呕吐) 的发生率均明显低于安慰剂组。

实施例 2:

本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性对照研究。计划入组择期全身麻醉下行腹部手术的受试者约 387 例, 随机分为 3 个组, 化合物 1 组 (129 例)、曲马多组 (129 例) 和安慰剂组 (129 例)。

手术结束后, 每 $5\text{min} \pm 1\text{min}$ 进行一次 MOAA/S 评分, 当受试者苏醒后 (定义为首次 MOAA/S 评分为 5 分) 5min 内开始进行首次静息状态下的疼痛强度评分 [采用数字量表 (NRS, Numeric Rating Scale), 0-10 代表不同程度的疼痛, 0 代表无痛, 数字越大表示疼痛程度越重, 10 代表最严重的疼痛], 建议两次 NRS 评估的间隔时间最长不超过 30min。手术结束后 4h 内, 满足所有入选标准且不符合任一排除标准的受试者按 1:1:1 的比例随机进入化合物 1 组、曲马多组或安慰剂组中的某一组, 建议 NRS 首次 ≥ 4 分后 10min 内随机。

随机成功后, 为避免受试者长时间忍受疼痛, 研究者需尽快 (建议随机成功后 15min 内) 首次给予受试者化合物 1 注射液 ($1\mu\text{g/kg/次}$)、盐酸曲马多注射液 (50mg/次) 或安慰剂注射液, 并将术后研究药物首次给药结束时间记为 0min。在首次给药结束后的第 8h ($\pm 15\text{min}$) 和 16h ($\pm 15\text{min}$) 再次给予受试者 1 次相应剂量的化合物 1 注射液、盐酸曲马多注射液或安慰剂注射液,

总共给药 3 次。

在研究药物首次给药结束后 15min±5min、30min±5min、1h±5min、2h±15min、4h±15min、8h±30min(且在研究药物第 2 次给药前 30min 内)、12h±30min、16h±30min (且在研究药物第 3 次给药前 30min 内)、20h±30min、24h±1h 对受试者进行静息 NRS 评分。静息疼痛的 NRS 评分是指受试者静息不动(如静坐、静卧)时的 NRS 评分。若在 NRS 评分时间点时,受试者未醒,若前一次 NRS 评分≥2 分,则此次 NRS 评分记为 2 分;若前一次 NRS 评分<2 分,则此次 NRS 评分按照前一次评分评定,需同时记录评分时受试者未醒。

研究药物首次给药后任意时间点受试者主诉疼痛,并经静息疼痛 NRS 评分≥4 分者,可给予氟比洛芬酯注射液(建议受试者接受 NRS 评分时间,到实际接受氟比洛芬酯注射液注射时间≤30min,建议首次静脉注射 50mg,后续按需追加,建议两次补救治疗间隔时间≥3h,同时建议补救药物与研究药物给药间隔时间≥1h,但疼痛剧烈可随时补救)静脉注射补救治疗。建议受试者在使用补救药物≥4 次后,如果疼痛仍未得到控制,经研究者判断后可退出研究,接受其他的临床常规镇痛治疗。补救情况(包括补救前静息 NRS 评分、每次使用补救药物的时间、补救药物的用量等)需如实记录。

在研究过程中禁止给予预防性止吐治疗。在术后首次给药后,研究者可根据受试者出现恶心呕吐的情况,给予止吐药治疗,并记录止吐药物的用量。止吐药优先使用托烷司琼(建议首次静脉注射 2.5mg,后续按需追加,24h 内不超过 10mg),若托烷司琼效果不佳,研究者可根据临床常规使用其他药物处理。

主要疗效结果:化合物 1 组术后首次给药后的 SPID_{0-24h} 非劣效于曲马多注射液成立,化合物 1 组术后首次给药后的 SPID_{0-24h} 优效于安慰剂组假设成立,即化合物 1 组用于择期全身麻醉下行腹部手术受试者术后镇痛的效果非劣效于曲马多注射液且优于安慰剂组。

次要疗效结果:化合物 1 组术后首次给药后的 SPID_{0-12h}、各时间点 PID、术后首次给药后 0-12h 和 0-24h 内平均补救镇痛药累计使用量、术后首次给药后 0-24h 内使用补救镇痛药的比例均与曲马多组相当,且显著低于安慰剂组;化合物 1 组镇痛持续时间、开始使用补救镇痛药物的时间与曲马多组相当,且显著长于安慰剂组;化合物 1 组术后首次给药后 0-12h 内和 0-24h 内 NRS 评分≤3 分的比例、受试者和研究医生术后镇痛满意度评分整体与曲马多组相当,且显著高于安慰剂组。

安全性结果:化合物 1 组整体安全耐受性良好,无严重不良事件发生,TEAE(不良事件)和 ADR(不良反应)的总发生率与安慰剂组相近且明显低于曲马多组,大多数 TEAE/ADR 为 1-2 级,无需干预或简单干预后即可恢复。各组 TEAE/ADR 的类型基本一致,化合物 1 组促甲状腺激素降低的发生率稍高于曲马多组和安慰剂组;恶心和呕吐的发生率低于曲马多组和安慰剂组。同时,化合物 1 组首次给药后 0-24h 内使用托烷司琼的受试者比例和累计用药量均明显低于曲马多组和安慰剂组;0-24h 内使用其他止吐药的受试者比例略低于曲马多组和安慰剂组,累计用药量高于曲马多组和安慰剂组。

已知腹部手术、女性、未吸烟、术后阿片药物使用为导致术后恶心呕吐(PONV)发生的危险因素。化合物 1 注射液已完成两项腹部手术术后镇痛期研究,两项研究分别采用吗啡(实施例 1)和氟比洛芬酯(实施例 2)为镇痛补救用药,同时在研究期间禁止预防性给予止吐药物。现将研究结果总结如下。

在实施例 1 的安全性分析集中,化合物 1 组和安慰剂组在治疗期间的恶心发生率分别为 17.6%

和 27.4%；呕吐发生率分别为 15.4%和 32.6%。化合物 1 组首次给药后 0-24h 内止吐药的使用比例和平均累积使用量均显著低于安慰剂组。

考虑到本研究为吗啡补救镇痛，患者可能因使用补救药物而发生恶心呕吐，因此，我们对未补救受试者的恶心呕吐发生情况做了进一步分析。结果显示，安全集中，未接受补救镇痛（未使用吗啡）受试者，化合物 1 组恶心和呕吐发生率均低于安慰剂组，相对于安慰剂的减少率为 25.7%和 20.1%。在实施例 1 研究未使用吗啡补救的患者中，化合物 1 组相对于安慰剂组差异小于整体情况，可能与样本量较小，个体差异大有关。而大多 PONV 预防的 III 期研究都有较大的样本量（如>500 例）方可做出预期差异。

实施例 2 中，已知氟比洛芬酯为非甾体抗炎药，国内外指南均未提及其为导致 PONV 的诱因，初步认为，以氟比洛芬酯为镇痛补救药物的研究更能反映化合物 1 对 PONV 的作用。在安全性分析集中，化合物 1 组恶心和呕吐发生率均低于安慰剂组，相对于安慰剂的减少率为 50%和 47.9%。

实施例 1 和实施例 2 术后恶心呕吐发生率比较

不良事件	实施例 1				实施例 2	
	整体情况		未使用吗啡		化合物 1 (N=129)	安慰剂 (N=129)
	化合物 1 (N=136)	安慰剂 (N=135)	化合物 1 (N=91)	安慰剂 (N=72)		
恶心	17.6%	27.4%	16.5%	22.2%	10.1%	20.2%
恶心发生率相对于 安慰剂的变化	降低 35.8%	/	降低 25.7%	/	降低 50%	/
呕吐	15.4%	32.6%	18.7%	23.6%	8.5%	16.3%
呕吐发生率相对于 安慰剂的变化	降低 52.8%	/	降低 20.1%	/	降低 47.9%	/

综上，两项 III 期研究均显示化合物 1 注射液对腹部手术术后患者中具有预防和/或缓解 PONV 的作用。

15 **实施例 3：化合物 1 的注射液用于预防术后恶心呕吐的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的剂量研究**

研究时间：治疗持续时间：术后 24h；随访持续时间：术后 48h

方案：本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。计划入组择期全身麻醉下行腹腔镜下的腹部或妇科手术的受试者约 200 例，按照 1:1:1:1 随机分为化合物 1-60μg 组（50 例）、化合物 1-120μg 组（50 例）、化合物 1-180μg 组（50 例）和安慰剂组（50 例）；

 手术结束前 15min 内，给予 1 次研究药物，给药方案如下：

 化合物 1-60μg 组：手术结束前 15min 内给予 1 次化合物 1 注射液 60μg，采用静脉推注给药，静脉推注时间不少于 30s；

25 化合物 1-120μg 组：手术结束前 15min 内给予 1 次化合物 1 注射液 120μg，采用静脉推注给药，静脉推注时间不少于 30s；

 化合物 1-180μg 组：手术结束前 15min 内给予 1 次化合物 1 注射液 180μg，采用静脉推注给药，静脉推注时间不少于 30s；

安慰剂组：手术结束前 15min 内给与 1 次安慰剂，采用静脉推注给药，静脉推注时间不少于 30s；

主要疗效终点：术后 24h 时的应答（CR）率（CR 定义为术后 24h 内未发生呕吐或干呕，并且未使用补救药物治疗）；

5 次要疗效终点：术后发生恶心的受试者比例；术后发生明显恶心的受试者比例（明显恶心定义为 VAS 评分 $\geq 4\text{cm}$ ）；术后发生呕吐的受试者比例（呕吐[即使排出极少量胃内容物]或干呕[出现呕吐的肌肉运动，但未排出胃内容物]）；术后使用补救药物的受试者比例；术后 24h 内，首次发生呕吐（呕吐或干呕）或给予补救治疗的时间（以先发生者为准）；术后 24h 内，镇痛药物累计给药量；受试者和研究者 PONV 满意度评分。

10 安全性终点：不良事件的发生率和严重程度；生命体征、12-ECG、体格检查和实验室检查。
筛选期：D-14~随机成功（随机当天定义为 D1）。

拟行腹腔镜下的腹部或妇科手术的受试者，签署本研究知情同意书，按照试验流程图完成筛选，筛选成功的受试者在给药前获取随机号。

15 手术的麻醉方式为全身麻醉，禁止联用其他麻醉方式(如椎管内阻滞麻醉、神经阻滞麻醉、局部浸润麻醉等)。麻醉诱导：建议使用丙泊酚/环泊酚、舒芬太尼/瑞芬太尼和肌肉松弛药物进行麻醉诱导，禁止使用咪达唑仑；麻醉维持期：建议使用七氟烷、瑞芬太尼/舒芬太尼和肌肉松弛药物进行麻醉维持，禁止使用丙泊酚/环泊酚。其他术中用药由研究者决定。

治疗期：研究药物给药开始-手术结束后 24h

20 满足所有入选标准且不满足任一排除标准受试者，手术结束（定义为创口最后一针缝合完毕）前 15min 内，给予 1 次化合物 1 注射液或安慰剂。

在手术开始（定义为切皮开始）前 24h-手术结束后 24h 内禁止使用除研究药物和方案规定的补救药物以外的任何止吐药或具有止吐作用的药物，禁止预防性止吐。

25 在手术结束后 24h 内，如果受试者出现 ≥ 1 次呕吐、干呕或恶心且主诉需止吐治疗，经研究者评估后，可接受方案规定的补救止吐药（补救止吐药优先使用托烷司琼，建议首次静脉注射 2.5mg，后续按需追加，24h 内不超过 10mg）。若托烷司琼效果不佳，研究者可根据临床常规使用其他药物处理。

30 在手术结束后 30min 内，启动装有盐酸吗啡注射液的 PCA 泵，受试者自觉疼痛可自行按压 PCA 泵。PCA 参数设置：配置浓度为 1 mg/ml，持续输注 0 ml/L、PCA 单次按压输注 2ml，按压锁定时间 10min。如果患者仍主诉疼痛，经研究者评估后可追加盐酸吗啡注射液，单次静脉注射 3mg。

在手术结束后的 24h 内监测并记录受试者呕吐的发生情况以及任何恶心的发生和严重程度。在手术结束后 24h 内由受试者记录任何自发的恶心、干呕或呕吐症状，并使用视觉模拟量表（VAS 量表，0cm=无恶心，10cm=难以忍受的最严重的恶心）对恶心的严重程度进行评分。研究者在术后 12h $\pm$ 1h 和 24h $\pm$ 1h 对受试者过去 12h 内的恶心、干呕或呕吐发生情况进行询问记录。

35 在给药后 24h $\pm$ 1h 进行受试者和研究者 PONV 满意度评分。

记录每个受试者术后 24h 内补救止吐药的使用量和镇痛药物的累计给药量。

随访期：手术结束后 24h~手术结束后 48h

收集受试者生命体征、体格检查、12-ECG、实验室检查、不良事件、合并用药情况。对于已

接受研究药物的受试者，如提前退出，需尽量完成全套出组前检查。

- 入选标准（须符合下列所有标准才能入选）：1. 18≤年龄≤75 周岁，性别不限；2. 美国麻醉医师学会(ASA) 分级 I-III 级；3. $18\text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 40\text{ kg/m}^2$ ；4. 计划择期在全麻下行腹腔镜下的腹部或妇科手术，预期麻醉维持时间≥1h 的住院受试者；5. 研究者通过 Apfel 简化风险评分，判断发生术后恶心呕吐（PONV）的风险为中、高危（评分≥2 分）的受试者；6. 同意参加本试验并自愿签署知情同意书；

排除标准（符合下列任意一条标准则被排除）：

既往及合并疾病

1. 筛选前有以下任何一种疾病的病史或证据：1) 呼吸系统疾病：严重慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性肺病急性发作、严重气道狭窄、巨大咽喉部肿物、（支）气管食管瘘或气道撕裂病史、筛选前近 2 周内发生严重呼吸道感染；2) 中枢神经系统疾病：患有癫痫、帕金森疾病，或其他引起恶心呕吐的中枢神经系统疾病的受试者如颅脑损伤、颅内占位、颅内动脉瘤等；3) 心血管系统疾病：未控制的高血压[未经降压药治疗收缩压（SBP）≥170mmHg 和/或舒张压（DBP）≥105mmHg，或经降压药治疗后 SBP>160mmHg 和/或 DBP>100mmHg]、筛选前 6 个月内出现过严重的心功能不全（按照纽约心脏协会[NYHA]分级为III-IV级）、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常、需药物治疗的心动过速/过缓史、II-III 度房室传导阻滞（不包括使用起搏器者）；4) 消化系统疾病：患有肠梗阻或经研究者判断可能引起恶心呕吐的其他消化系统疾病的受试者；5) 患有除晕动症以外的经明确诊断的前庭功能紊乱（包括但不限于：外周前庭综合征、中枢前庭综合征等）；6) 有明显的、慢性头晕病史的受试者。

既往及合并药物

2. 筛选期使用了以下任何一种药物或治疗：

- 1) 手术开始前 24h 内接受过止吐药物/有止吐效果的药物或在手术开始前使用了止吐药物/有止吐效果的药物未超过 5 个半衰期的受试者（以最长时间计算）；2) 筛选前 4 周内接受过化疗治疗的恶性肿瘤受试者；

实验室及其他检查

3. 筛选期实验室检查指标达到如下标准之一：1) 白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ ；2) 血小板计数 $<80 \times 10^9/\text{L}$ ；3) 血红蛋白 $<70\text{ g/L}$ ；4) 凝血酶原时间（PT）延长超过正常值上限 3 秒；5) 活化部分凝血活酶时间（APTT）延长超过正常值上限 10 秒；6) 丙氨酸氨基转移酶（ALT）和/或天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $>3 \times \text{ULN}$ ；7) 总胆红素 $>2 \times \text{ULN}$ ；8) 血肌酐 $>2 \times \text{ULN}$ ；9) 空腹血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$ ；

其他情况

4. 预计术后需继续气管插管的受试者；5. 预计术后需要置入鼻或口腔胃导管的受试者；6. 既往有严重药物过敏史者、或对方案规定的试验药物过敏者；7. 筛选前 3 个月内有药物滥用史、吸毒史、酗酒史，酗酒即每日平均饮酒 >2 单位酒精（1 单位=360mL 酒精量为 5%的啤酒或 45mL 酒精量为 40%的白酒或 150mL 葡萄酒）；8. 麻醉诱导前 24 小时内出现过恶心、干呕或呕吐的受试者（肠道准备导致的除外）；9. 筛选前 3 个月内参加过任何临床研究（定义为接受试验药物或者安慰剂）；10. 妊娠和哺乳期女性；具有生育能力的女性或男性不愿意在整个研究期间及研究结束后 3 个月内避孕的受试者（包括男性受试者）；11. 研究者认为具有任何其他

不宜参加此临床研究因素的受试者。

退出标准：1、受试者可在任意时间撤回同意并退出试验；2、给药前或给药过程中出现任何医疗状况，导致继续用药受试者可能出现风险时，研究者可决定受试者终止研究药物治疗和/或退出本研究；3、受试者严重方案违背，并由此对受试者安全带来潜在风险和/或对研究关键数据客观、完整性存在影响，经研究者判断后，劝其退出；4、其他研究者认为有必要退出的情况。

统计分析：统计分析软件采用 SAS EG 8.3 或以上版本。

对于连续型变量，列出例数、缺失例数、均数、标准差、中位数、四分位数（Q1 和 Q3）、最小值、最大值。对于分类变量，描述其频数和百分数。本研究中，若无特殊说明，“基线”定义为首次给予研究药物前的最后一次非缺失观测数据。

10 所有分析除特别说明外都按照治疗组或剂量组分别进行。

分析数据集

全分析集（FAS, Full Anaysis Set）：根据意向性治疗原则（Intention To Treat Principle, ITT），包括所有经随机化分组、至少接受过一次研究药物并至少有一次疗效评价的受试者。

符合方案集（PPS, Per-Protocol Set）：包括 FAS 中所有研究期间依从性良好、主要疗效指标数据完整且无重要研究方案偏离的受试者。在数据库锁定前确定排除在 PPS 集外的重要研究方案偏离者。重要研究方案偏离指对主要疗效指标有影响的研究方案偏离的情况。

安全数据集（SS, Safety Set）：包括所有经随机化分组，至少接受过一次研究药物且有用药后安全性评价数据的受试者。

有效性分析

20 主要研究终点：对各组术后 24 h 时的应答（CR）率进行统计学描述；将术后 24 h 时的是否应答（CR）（CR 定义为术后 24h 内未发生呕吐或干呕，并且未使用补救药物治疗）作为因变量，分别以术后 24h 内发生恶心的受试者比例、术后 24h 内发生明显恶心的受试者比例、术后 24h 内发生呕吐的受试者比例作为因变量，以实际基线 Apfel 简化风险评分、术后吗啡累积使用量和治疗组别为自变量构建 Logistic 回归模型进行分析。以安慰剂组为对照，计算各试验组术后 24 h 时的应答（CR）率的优势比（odds ratio）及其 95%置信区间，同时给出 P 值，并绘制相关柱状图。

次要研究终点：

分别按照试验分组对术后 24h 内发生恶心的受试者比例、术后 24h 内发生明显恶心的受试者比例、术后 24h 内发生呕吐的受试者比例进行统计学描述；分别以术后 24h 内发生恶心的受试者比例、术后 24h 内发生明显恶心的受试者比例、术后 24h 内发生呕吐的受试者比例作为因变量，以实际基线 Apfel 简化风险评分和治疗组别为自变量构建 Logistic 回归模型进行分析。以安慰剂组为对照，计算试验药物各剂量组的术后 24h 内发生恶心的百分率、术后 24h 内发生明显恶心的百分率、术后 24h 内发生呕吐的百分率的优势比（odds ratio）及其 95%置信区间，同时给出 P 值，并绘制相关柱状图。

30 按照试验分组对术后 24h 内使用补救药物的受试者比例进行统计学描述，并采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法进行组间差异分析。

按照试验分组对术后 24h 内首次发生呕吐（呕吐或干呕）或给予补救治疗的时间（以先发生者为准）的时间中位数进行统计学描述，并绘制 Kaplan-Meier 曲线图，采用 Log-rank 方法对各试验药物组-安慰剂组组间进行比较。

受试者和研究者 PONV 满意度评分：按各试验分组对受试者和研究者 PONV 满意度评分进行描述性统计，并采用 Kruskal-Wallis 检验来进行组间比较，并采用 Wilcoxon 秩和检验进行试验药物各剂量组与安慰剂组之间的比较。

安全性分析

不良事件:

采用 ICH 国际医学用语词典（MedDRA 27.0 或以上版本）对不良事件（AE）编码，并通过系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对其进行归类。除有特殊规定外，根据不良事件通用术语标准（CTCAE V5.0）对不良事件的严重程度进行分级。所有治疗期间发生的不良事件（TEAE）、3 级及以上的 TEAE、与研究药物相关的 TEAE、严重不良事件（SAE）、与研究药物相关的 SAE 和导致受试者提前退出研究的 TEAE，都计算例数、发生率及例次，并按系统器官分类、首选术语和组别汇总例数和百分比。

列表详细呈现 AE 的具体信息。详述给药后治疗期间发生的 AE。

各项检查:

对实验室检查指标进行统计描述。依据基线、治疗后各测量时间点及较基线变化和各组对实验室检查指标的结果进行描述性统计。依据基线、治疗后各测量时间点和各组对实验室检查指标临床判断做交叉表，并列表呈现全部和异常有临床意义的检查指标结果。

对 12-ECG、生命体征、体格检查等指标依据基线、治疗后测量时间点和各组对其结果做交叉表，并列表呈现全部和异常有临床意义的检查指标结果。

主要疗效结果：化合物 1 各剂量术后 24h 时的应答（CR）率均高于安慰剂组，与安慰剂组的差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ），其中 120μg 组术后 24h 时的 CR 率最高。

次要疗效结果显示：化合物 1 各剂量组术后 24h 内发生恶心、严重恶心、呕吐、使用补救药物的受试者比例均低于安慰剂组（详细数据见下表）。安慰剂组、60μg 组、120μg 组、180μg 组术后 24h 内首次发生呕吐（呕吐或干呕）或给予补救治疗的时间（均值±标准差）分别为 11.6677±10.6449 h、18.3109±9.6700 h、20.1119±8.4192 h、19.7203±8.7225 h。化合物 1 各剂量组术后 24h 内首次发生呕吐（呕吐或干呕）或给予补救治疗的时间均晚于安慰剂组（ $P<0.05$ ）。安慰剂组、60μg 组、120μg 组、180μg 组受试者 PONV 满意度评分（均值±标准差）分别为 7.9±2.27 分、9.0±1.89 分、9.1±1.52 分、9.0±1.65 分，化合物 1 各剂量组受试者 PONV 满意度评分均高于安慰剂组（ $P<0.05$ ）；研究者 PONV 满意度评分分别为 7.9±2.03 分、8.9±1.84 分、8.9±1.71 分、9.0±1.39 分，化合物 1 各剂量组研究者 PONV 满意度评分均高于安慰剂组（ $P<0.05$ ）

实施例 3 疗效结果

	60μg 组(N=49)	120μg 组(N=49)	180μg 组(N=50)	安慰剂组(N=50)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
术后 24h 内应答（CR）	36 (73.5)	40 (81.6)	39 (78.0)	20 (40.0)
术后 24h 内发生恶心	18 (36.7)	11 (22.4)	16 (32.0)	24 (48.0)
术后 24h 内发生明显恶心	9 (18.4)	7 (14.3)	11 (22.0)	16 (32.0)
术后 24h 内发生呕吐	12 (24.5)	8 (16.3)	9 (18.0)	27 (54.0)
术后 24h 内使用补救药物	7 (14.3)	6 (12.2)	8 (16.0)	19 (38.0)

安全性结果提示：化合物 1 总体安全性良好，总体 TEAE 的发生率低于安慰剂组，ADR 发生率略高于安慰剂组，所有 TEAE（不良事件）和 ADR（药物不良反应）为 1-2 级，无 TESAE（严重不良事件）发生，也无导致退出研究的 TEAE 和导致死亡的 TEAE。本研究中发生的 TEAE 和 ADR 与既往研究基本一致，未见新增不良事件，亦无新增安全性信号。

5 **实施例 4：化合物 1 的注射液用于预防化疗导致的恶心呕吐（CINV）的多中心、随机、双盲、阳性对照的剂量探索研究**

研究时间：治疗持续时间：首次给予高致吐风险化疗药物后 120h 内；随访持续时间：首次给予高致吐风险化疗药物后第 10±1 天。

10 **方案：**本研究为多中心、随机、双盲、阳性对照研究。计划首次接受高致吐风险化疗的肿瘤受试者约 180 例，按照 1:1:1 随机分为三个组，每组各 60 例受试者。高致吐风险化疗药物给药开始前 30±10min，完成化疗前研究药物给药，给药方案如下：

按照以下顺序给药：

1）化合物 1（空白）/化合物 1：高致吐风险化疗药物给药开始前 30±10min 给予 1 次，采用静脉推注给药，静脉推注时间不少于 30s；

15 **2）甲磺酸多拉司琼注射液/甲磺酸多拉司琼注射液模拟剂：**化合物 1/化合物 1（空白）给药后，给予甲磺酸多拉司琼注射液/模拟剂 5ml（100mg）静脉推注，给药时无须稀释，给药前后应用生理盐水冲洗输液管，静脉推注时间不少于 30s；

3）阿瑞匹坦注射液：甲磺酸多拉司琼注射液/模拟剂给药后，给予 18 mL（130 mg 剂量）阿瑞匹坦注射液静脉推注。给药时无须稀释，给药前后应用生理盐水冲洗输液管，静脉推注时间不少于 2min；

20 **4）地塞米松片：**高致吐风险化疗药物给药开始前 30±10min 给予口服地塞米松 6mg，D2~D4 每日给予口服地塞米松 3.75mg QD。

主要疗效终点：

25 • 高致吐风险化疗药物给药后 24h（急性期）的应答（CR）率（CR 定义为化疗后 24h 内未发生呕吐或干呕，并且未使用补救药物治疗）。

呕吐：即使排出极少量胃内容物；干呕：出现呕吐的肌肉运动，但未排出胃内容物。

次要疗效终点：

- 30 • 高致吐风险化疗药物给药后 0-120h（整体阶段）和 24-120h（延迟期）的应答（CR）率；
- 高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 无恶心（恶心 VAS 评分≤5mm）和轻微恶心（恶心 VAS 评分≤25mm）的受试者比例；
- 高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 未发生呕吐的受试者比例；
- 高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 使用补救药物的受试者比例；
- 高致吐风险化疗药物给药后 120h 内，首次发生呕吐（呕吐或干呕）或给予补救治疗的时间（以先发生者为准）；
- 35 • 高致吐风险化疗药物给药后 24±1h 和 120±1h 时的平均 VAS 评分；
- 呕吐/恶心功能性生活指数（FLIE）评分；
- 受试者和研究者 CINV 预防满意度评分。

安全性终点:

- 不良事件的发生率和严重程度;
- 生命体征、12-ECG、体格检查和实验室检查等。

药代动力学终点:

5 预定时间点化合物 1 的血药浓度。

筛选期: D-14~D-1 (高致吐风险化疗药物给药当天记录为 D1)

计划首次接受高致吐风险化疗药物治疗的受试者, 签署本研究知情同意书, 完成筛选期检查, 并核对入排标准。

10 高致吐风险化疗药物给药前, 对已分配随机号的受试者进行研究相关量表培训, 包括化疗后恶心呕吐记录、恶心严重程度视觉模拟量表 (VAS) 评估、补救药物记录表、满意度评估表、呕吐/恶心功能性生活指数 (FLIE) 等。

治疗观察期: D1~D5 (试验用药品给药开始当天-高致吐风险化疗药物给药开始后的 120h)

在试验用药品给药前核对入排标准, 满足所有入选标准且不满足任一排除标准的受试者按照 1:1:1 的比例随机分配进入 A 组、B 组和 C 组, 获得随机号, 接受不同 CINV 预防给药方案。在
15 高致吐风险化疗药物给药开始前 $30\pm 10\text{min}$, 完成化疗前研究药物给药, 详见给药方案。D1~D4 均需接受预防性止吐药物。

将高致吐风险化疗药物开始给药的时间为记为 0min。

在 D1 给予化合物 1/化合物 1(空白)前 30min 内和给予化合物 1/化合物 1(空白)后 30s~5min、
1h $\pm 10\text{min}$ 进行 12-ECG 检查。

20 高致吐风险化疗药物给药开始后 120h 内, 任意时间点受试者出现呕吐、干呕和恶心时, 需由受试者记录化疗后恶心呕吐发生情况并填写化疗后恶心呕吐记录表; 研究者在高致吐风险化疗药物给药开始后的 $2\pm 0.5\text{h}$ 、 $4\pm 1\text{h}$ 、 $8\pm 1\text{h}$ 、12~24h 内询问受试者各时间段内呕吐、干呕和恶心发生情况并核对受试者记录是否完整, 若有遗漏需进行补充。而后每 $24\pm 2\text{h}$ 研究者应询问受试者各时间段内呕吐、干呕和恶心发生情况, 核对受试者记录是否完整, 若有遗漏需进行补充。若受试者
25 者已出院, 进行电话访视。

任意时间点患者主诉恶心时, 应采用 100mm 视觉模拟量表 (VAS) 评估恶心的严重程度, 并将评分记录于化疗后恶心呕吐记录表中。VAS 评分 $\leq 5\text{ mm}$ 均视为无恶心, VAS 评分 $\leq 25\text{ mm}$ 视为轻微恶心。

任意时间点如果受试者出现 ≥ 1 次呕吐、干呕或恶心且主诉需止吐治疗, 经研究者评估后可给予补救止吐治疗, 止吐药物由研究者决定。若补救用药发生在院内, 由研究者记录补救药物使用情况; 若受试者已出院, 可自行服用止吐药物, 研究者需在访视时确认受试者是否进行补救用药, 核对受试者记录是否完整, 若有遗漏需进行补充。

高致吐风险化疗药物给药开始后 $24\pm 1\text{h}$ 与 $120\pm 1\text{h}$, 受试者需完成预防 CINV 的受试者满意度评分表和呕吐/恶心功能性生活指数 (FLIE) 量表。研究者需向受试者确认相应量表已完成, 并完成研究者满意度评分表 (若受试者已出院, 量表可在返院随访时交予研究者进行复核)。
35

受试者被随机分配至 PK 亚组, 计划共纳入 90 例受试者至 PK 亚组进行 PK 采血。纳入 PK 亚组的受试者按照 1:1:1 比例随机分组至 A 组、B 组和 C 组 (每组各 30 例)。在化合物 1/化合物 1 (空白) 给药结束后即刻 ($+5\text{ min}$)、 $2\text{ h} (\pm 1\text{ h})$ 、 $6\text{ h} (\pm 2\text{ h})$ 和 $12\text{ h} (\pm 2\text{ h})$ 共 4 个时间点

采集静脉血用于 PK 分析，PK 采血不可与给药静脉位于同侧手臂。当 PK 采血时间点与 ECG 检查时间冲突时，优先进行 ECG 检查。

治疗观察期内需记录每天受试者接受的抗肿瘤治疗方案，包括抗肿瘤药物使用和非药物治疗情况。

5 随访期：D6~D10±1

高致吐风险化疗药物给药开始后的 D6~D8 期间：受试者返院随访，回收治疗观察期内受试者填写的化疗后恶心呕吐记录表、补救药物记录表、受试者满意度评分表和 FLIE 量表，并与研究者访视询问记录核对，确认其准确性。

10 收集受试者生命体征、体格检查、12-ECG、实验室检查、妊娠试验、不良事件、合并用药/治疗情况（包括 D6 及之后的抗肿瘤治疗方案），相关数据记录在研究病历及 EDC 系统中。

D10±1（可接受电话随访）：收集受试者的不良事件和合并用药/治疗情况。

对于已接受试验用药品且未完成随访期（D6~D8）检查的受试者，如提前退出，需尽量完成全套出组前检查（同 D6~D8 要求的检查），尽量收集 AE 和合并用药/治疗信息。

入选标准（须符合下列所有标准才能入选）：

- 15 1. 年龄≥18 周岁，性别不限；
2. 既往未接受过化疗药物，计划本次接受单日静脉高致吐风险的化疗方案，包括但不限于 AC 联合方案（所有含有蒽环类和环磷酰胺的化疗方案）、卡铂 AUC≥4、卡莫司汀>250 mg/m²、顺铂、环磷酰胺>1500 mg/m²、达卡巴嗪、多柔比星≥60 mg/m²、异环磷酰胺≥2 g/m²（单次剂量）、氮芥、戈沙妥珠单抗、链脲霉素等治疗方案；
- 20 3. 组织学或细胞学确诊为恶性实体瘤；
4. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态评分 0 或 1 分；
5. 预计生存期≥3 个月；
6. 受试者具有足够的骨髓、肾和肝功能；
- 25 a) 中性粒细胞绝对计数≥1.5×10⁹/L，白细胞计数≥3.0×10⁹/L；
- b) 血小板计数≥75×10⁹/L；
- c) 血红蛋白≥70 g/L；
- d) 天冬氨酸转氨酶（AST）≤3×ULN（肝细胞癌或肝转移患者≤5×ULN）；
- e) 丙氨酸转氨酶（ALT）≤3×ULN（肝细胞癌或肝转移患者≤5×ULN）；
- f) 血清总胆红素≤2×ULN（肝细胞癌或肝转移患者≤3×ULN）；
- 30 g) 肌酐≤2×ULN；
7. 同意参加本试验并自愿签署知情同意书。

排除标准（符合下列任意一条标准则被排除）：

1. 筛选前存在以下现病史的受试者：
- a) 患有原发性或转移性中枢神经系统恶性肿瘤；
- 35 b) 患有癫痫、帕金森疾病，或其他引起恶心呕吐的中枢神经系统疾病；
- c) 患有肠梗阻或经研究者判断可能引起恶心呕吐的其他消化系统疾病；
- d) 患有除晕动症以外的经明确诊断的前庭功能紊乱（包括但不限于：外周前庭综合征、中枢前庭综合征等）；

- e) 患有明显的、慢性头晕病史;
 - f) 筛选时 QT 间期>450 ms, 或因 QT 间期延长服用合并药物或存在 QT 间期延长或相应心律失常事件的风险因素(心衰、高钾血症、长 QT 综合症病史或家族史);
 - 2. 对方案规定的试验用药品或其他研究药物(包括化疗药物、试验药物及模拟剂成分、多拉司琼、阿瑞匹坦、地塞米松等)过敏者或禁忌症;
 - 5 3. 随机前 24h 内出现过恶心、干呕或呕吐的受试者;
 - 4. 随机前 7 天内曾接受, 或计划在研究期间接受腹部或盆腔放疗;
 - 5. 计划在高致吐风险化疗药物给药后 5 天内再次给予高致吐风险化疗药物或计划在一个化疗周期内接受多日高致吐风险化疗药物;
 - 10 6. 化疗前接受过止吐药物/有止吐效果的药物未超过 5 个半衰期的受试者, 包括但不限于各类 5-HT₃ 受体拮抗剂(如托烷司琼、昂丹司琼等)、NK-1 受体拮抗剂(如阿瑞匹坦、福沙匹坦等)、系统用皮质类固醇(如地塞米松、甲基强的松龙等)、抗多巴胺药物(如氨磺必利、氟哌利多等)、抗组胺药(如苯海拉明、异丙嗪等)等;
 - 7. 化疗前接受或计划在研究期间接受其他影响恶心呕吐评估的药物, 包括但不限于苯二氮卓类、阿片类、全身糖皮质激素药物未超过 5 个半衰期的受试者;
 - 15 8. 化疗前接受或计划在研究期间接受特定的 CYP3A4 底物、CYP3A4 抑制剂或诱导剂未超过 5 个半衰期的受试者;
 - 9. 筛选前 1 个月内参加过任何临床研究者(定义为接受试验药物或者安慰剂);
 - 10. 筛选前 3 个月内有药物滥用史、吸毒史、酗酒史; 酗酒即每日平均饮酒>2 单位酒精(1 单位=360mL 酒精量为 5%的啤酒或 45mL 酒精量为 40%的白酒或 150mL 葡萄酒);
 - 20 11. 筛选期存在活动性乙肝(HBsAg 阳性且 HBV-DNA 高于正常值范围上限)、丙肝抗体检测阳性、梅毒感染(抗-TP 检测阳性)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染(抗-HIV 阳性);
 - 12. 妊娠和哺乳期女性; 具有生育能力的女性或男性不愿意在整个研究期间及试验用药品末次给药后 3 个月内避孕的受试者(包括男性受试者);
 - 25 13. 研究者认为具有任何其他不宜参加此临床研究因素的受试者。
- 退出标准:
- 1. 研究过程中发现受试者入组时违背入排标准, 研究者判断受试者安全性受到影响。
 - 2. 受试者撤回知情同意。
 - 3. 因发生 AE 研究者判断受试者不适合继续接受研究治疗。
 - 30 4. 试验用药品破盲。
 - 5. 怀孕。
 - 6. 严重不依从方案规定的流程包括研究治疗, 且研究者判断影响安全性评估或有效性分析。
 - 7. 失访。
 - 35 8. 其他。
- 统计分析:
- 统计分析软件采用 SAS EG 8.3 或以上版本。
- 对于连续型变量, 列出例数、缺失例数、均数、标准差、中位数、四分位数(Q1 和 Q3)、

最小值、最大值。对于分类变量，描述其频数和百分数。本研究中，若无特殊说明，“基线”定义为首次给予试验用药品前的最后一次非缺失观测数据。

所有分析除特别说明外都按照治疗组别分别进行。

• 分析数据集

- 5 全分析集(FAS, Full Analysis Set): 根据意向性治疗原则(Intention To Treat Principle, ITT), 包括所有经随机化分组、至少接受过一次试验用药品并至少有一次疗效评价的受试者。

符合方案集 (PPS, Per-Protocol Set): 包括 FAS 中所有研究期间依从性良好、主要疗效指标数据完整且无重要研究方案偏离的受试者。在数据库锁定前确定排除在 PPS 集外的重要研究方案偏离者。重要研究方案偏离指对主要疗效指标有影响的研究方案偏离的情况。

- 10 安全性分析集 (SS, Safety Set): 包括所有经随机化分组, 至少接受过一次试验用药品且有用药后安全性评价数据的受试者。

药代动力学分析集 (PKS, Pharmacokinetics analysis Set): 包括所有经随机化分组, 至少接受过一次试验用药品, 且至少有一个可测量浓度, 也未发生影响 PK 数据的方案偏离的受试者。

有效性分析

- 15 **主要研究终点:** 对各组高致吐风险化疗药物给药后 24h 时的应答 (CR) 率进行统计学描述; 按照试验分组对高致吐风险化疗药物给药后 24h 时的应答 (CR) (CR 定义为高致吐风险化疗药物给药后 24h 内未发生呕吐或干呕, 并且未使用补救药物治疗) 率采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法进行差异分析。

次要研究终点:

- 20 分别按照试验分组对高致吐风险化疗药物给药后 0-120h (整体阶段) 和 24-120h (延迟期) 的应答 (CR) 率、高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 未发生恶心的受试者比例、高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 未发生呕吐的受试者比例、高致吐风险化疗药物给药后 0-24h 和 24-120h 使用补救药物的受试者比例、高致吐风险化疗药物给药后 24±1h 和 120±1h 时的平均 VAS 评分进行统计学描述, 其中定量指标组间比较采用方差分析或非参数检验, 定性指标
25 采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法进行差异分析。

按照试验分组对高致吐风险化疗药物给药后 120h 内, 首次发生呕吐 (呕吐或干呕) 或给予补救治疗的时间 (以先发生者为准) 的时间中位数进行统计学描述, 并绘制 Kaplan-Meier 曲线图, 采用 Log-rank 方法对各试验药物组组间进行比较。

- 30 受试者和研究者 CINV 预防满意度评分和呕吐/恶心功能性生活指数 (FLIE): 按各试验分组对受试者和研究者满意度评分和呕吐/恶心功能性生活指数 (FLIE) 进行描述性统计, 并采用非参数 Wilcoxon 秩和检验方法对满意度评分对各组进行组间比较。

安全性分析

不良事件:

- 35 采用 ICH 监管活动医学词典 (MedDRA 27.0 或以上版本) 对不良事件 (AE) 编码, 并通过系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对其进行归类。除有特殊规定外, 根据不良事件通用术语标准 (CTCAE) [版本 5.0] 对不良事件的严重程度进行分级。所有治疗期间发生的不良事件 (TEAE)、3 级及以上的 TEAE、与试验用药品相关的 TEAE、严重不良事件 (SAE)、与试验用药品相关的 SAE 和导致受试者提前退出研究的 TEAE, 都计算例数、发生率及例次, 并按系统

器官分类、首选术语和组别汇总例数和百分比。

列表详细呈现 AE 的具体信息。详述给药后治疗期间发生的 AE。

各项检查：

- 5 对实验室检查指标进行统计描述。依据基线、治疗后各测量时间点及较基线变化和各组对实验室检查指标的结果进行描述性统计。依据基线、治疗后各测量时间点和各组对实验室检查指标临床判断做交叉表，并列表呈现全部和异常有临床意义的检查指标结果。

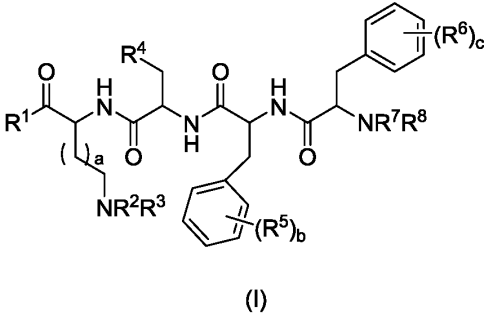
对 12-ECG、生命体征、体格检查等指标依据基线、治疗后测量时间点和各组对其结果做交叉表，并列表呈现全部和异常有临床意义的检查指标结果。

药代动力学指标：

- 10 根据不同给药组别，按时间点对化合物 1 的血药浓度进行描述性统计分析。
- 本研究中的血药浓度数据与化合物 1 其它临床试验数据合并建立群体药代动力学模型。该模型用于评估协变量对化合物 1 药代动力学特征的影响。另外，针对特定的药效和安全性终点，进行暴露水平-应答分析。上述群体药代动力学和暴露水平-应答分析的结果，写入单独报告中。
- 15 本实施例研究结果表明，化合物 1 注射液对化疗导致的恶心呕吐具有预防和/或缓解 CINV 的作用，总体安全性良好。

权利要求书

1. 式(I)化合物或其立体异构体、水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物，在制备用于预防术后恶心呕吐或化疗导致的恶心呕吐的药物中的用途：



- 5 其中，
-
- R_1 选自 $(R^{1a})_{n_1}$ ；
- m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 各自独立选自 0、1、2、3 或 4； m_1 和 m_2 不能同时为 0； m_3 和 m_4 不能同时为 0；
- n_1 、 n_2 各自独立选自 0、1、2、3 或 4；
- 10 Z 选自 $CR^{21}R^{22}$ 或 NR^{23} ；
- R^{21} 、 R^{22} 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_q-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_q-NR^{le}R^{lf}$ 、 $-(CH_2)_q-COOH$ 、 $-(CH_2)_q-CONH_2$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 $=O$ 、羧基、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂原子选自 S 时，任选进一步为 S、 $S=O$ 或 $S(=O)_2$ ；
- 15 R^{le} 、 R^{lf} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基或 $-C(=O)O-(CH_2)_q-3$ 至 8 元杂环基，所述的烷基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；
- 20 或者， R^{21} 和 R^{22} 与其连接的碳原子形成 3 至 10 元含氮杂环，所述的环任选进一步被选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、氰基、硝基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代；
- R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立选自 F、 CF_3 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 8 元杂环基，所述
- 25 烷基、烯基、炔基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的

杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子；

- R^{23} 独立选自 H、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-8}$ 碳环基、 $-C(=O)O-C_{3-8}$ 碳环基、 $-C(=O)O-(3 \text{ 至 } 8 \text{ 元杂环基})$ 、 $-S(=O)_p-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_p-C_{3-8}$ 碳环基、 $-S(=O)_p-(3 \text{ 至 } 8 \text{ 元杂环基})$ 、 $-C(=O)NR^{1g}R^{1h}$ 、 $-S(=O)_p-NR^{1i}R^{1j}$ 或 3 至 8 元杂环基，所述烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子；

R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{1i} 、 R^{1j} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

- 或者， R^{1g} 、 R^{1h} 与其连接的氮原子形成 3 至 10 元杂环，所述的环任选进一步被选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-S(=O)_p-C_{1-6}$ 烷基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

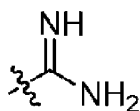
q 选自 0、1、2、3 或 4；

p 选自 0、1 或 2；

a 选自 0、1、2 或 3；

- R^4 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基，所述的烷基、烯基、炔基或碳环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 CF_3 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳



- 环基、 $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基或 $-(CH_2)_q-C_{3-8}$ 碳环基，所述的烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子；

b 选自 0、1、2、3、4 或 5；

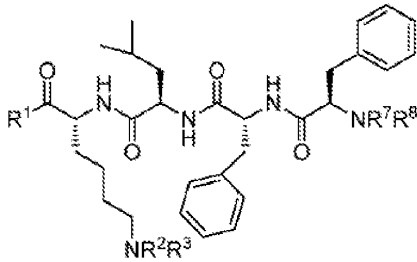
- c 选自 0、1、2、3、4 或 5；

R^5 、 R^6 各自独立选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 CF_3 、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 $-OR^{5a}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5e}$ 或 $-NR^{5f}R^{5g}$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

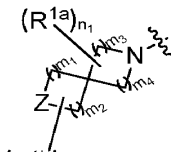
- 或者， R^{5f} 和 R^{5g} 与其连接的氮原子形成 5 至 6 元杂环，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于所述化合物选自式(II)：



(II)

其中，



R_1 选自 $(R^{1a})_{n_1}$ ；

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 各自独立选自 0、1 或 2； m_1 和 m_2 不能同时为 0； m_3 和 m_4 不能同时为

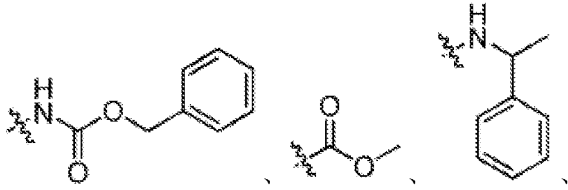
5 0；

n_1 、 n_2 各自独立选自 0 或 2；

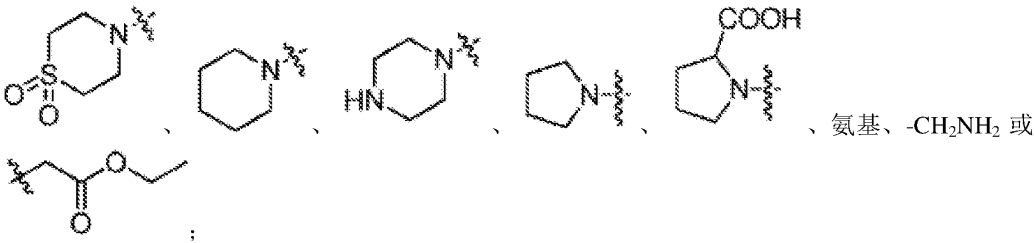
Z 选自 $CR^{z1}R^{z2}$ 或 NR^{z3} ；

R^{1a} 、 R^{1b} 独立选自 F、 NH_2 ；

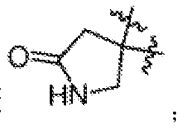
R^{z1} 、 R^{z2} 各自独立选自 H、羧基、



10



或者 R^{z1} 、 R^{z2} 能够与其连接的 C 原子形成一个内酰胺



R^{z3} 独立选自 H、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 碳环基、 $-C(=O)O-C_{3-6}$ 碳环基、 $-S(=O)_p-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_p-C_{3-6}$ 碳环基、 $-C(=O)NR^{1g}R^{1h}$ 、 $-S(=O)_p-NR^{1i}R^{1j}$ 或 3 至 6 元杂环基，
15 所述烷基、碳环基或杂环基任选进一步被 0-5 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、硝基、氰基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或苯基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 3 个任选自 N、O 或 S 的杂原子；

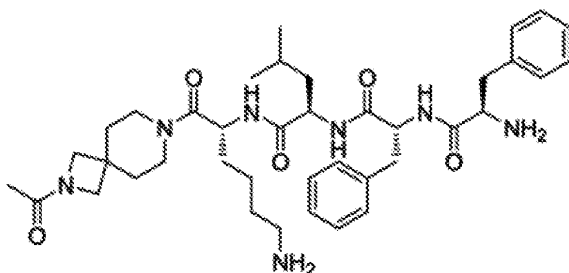
R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{1i} 、 R^{1j} 各自独立选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

或者, R^{lg} 、 R^{lh} 与其连接的氮原子形成 4 至 6 元杂环, 所述的环任选进一步被选自 F、 CF_3 、甲基、甲氧基、或 $-S(=O)_p-C_{1-4}$ 烷基的取代基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

p 选自 2;

- 5 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自 H、甲基或 $C(=O)O$ -叔丁基。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其特征在于式(II)化合物选自:



化合物 1。

4. 根据权利要求 3 所述的用途, 所述药学上可接受的盐选自丙酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、D-酒石酸盐、苯磺酸盐、磷酸盐、天门冬氨酸盐、L-酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、
10 苯甲酸盐、乳酸盐、盐酸盐、甲酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、枸橼酸盐、谷氨酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐或三氟甲磺酸盐。

5. 根据权利要求 4 所述的用途, 其特征在于给药形式选自单次给药、多次给药、连续给药和靶控输注中的一种或多种。

- 15 6. 根据权利要求 4 所述的用途, 其特征在于给药途径选自口服、注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内; 优选静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻。

7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其特征在于式(I)化合物或其立体异构体、水合物、代谢产物、
20 溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物在手术结束前给予。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的用途, 进一步包括第二药物, 所述第二药物选自止吐药或镇痛药中的一种或多种。

9. 根据权利要求 8 所述的用途, 其中

- 所述止吐药选自托烷司琼、昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、雷莫司琼、帕洛诺
25 司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉吡坦、卡索匹坦、维替匹坦、茶苯海明、异丙嗪、东莨菪碱、加巴喷丁、普瑞巴林、咪达唑仑、麻黄碱;

所述镇痛药选自吗啡、芬太尼、舒芬太尼、羟考酮、氢吗啡酮、哌替啶、布托啡诺、纳布啡、地佐辛、喷他佐辛、丁丙诺啡、氟比洛芬酯、酮咯酸、氯诺昔康、双氯芬酸、帕瑞昔布、塞来昔布、对乙酰氨基酚、曲马多、右美托咪定、氯胺酮、右旋氯胺酮、加巴喷丁、普瑞巴林。

10. 根据权利要求 5-9 任意一项所述的用途，其特征在于所述化合物的有效剂量选自 1ng-30mg、0.01μg-10mg、0.1μg-1mg、1μg-1000μg、10μg-800μg、10μg-600μg、10μg-400μg、10μg-200μg，所述化合物的水合物、代谢产物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶及其组合物的有效剂量均通过化合物的有效剂量折算。
- 5 11. 根据权利要求 10 所述的用途，其特征在于静脉内注射的有效剂量选自 40μg-400μg、60μg-180μg。