



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101018546 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 200580030381.7	A61K 45/06 (2006.01)
(22) 申请日 2005.07.28	A61P 29/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 25/06 (2006.01)
04021525.3 2004.09.10 EP	A61P 25/02 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	A61P 9/00 (2006.01)
2007.03.09	A61P 13/00 (2006.01)
(86) PCT申请的申请数据	A61P 3/00 (2006.01)
PCT/EP2005/008200 2005.07.28	A61P 1/00 (2006.01)
(87) PCT申请的公布数据	A61P 17/00 (2006.01)
W02006/027052 EN 2006.03.16	A61P 11/00 (2006.01)
(73) 专利权人 纽朗制药有限公司	A61P 37/00 (2006.01)
地址 意大利布雷索	A61P 25/08 (2006.01)
(72) 发明人 E·巴尔班蒂 F·塔勒尔 C·卡恰	A61P 5/00 (2006.01)
R·法列洛 P·萨尔瓦提	
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专	
利商标事务所 11038	
代理人 张敏	
(51) Int. Cl.	
A61K 31/165 (2006.01)	
A61K 31/00 (2006.01)	

审查员 李佳博

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

作为钠和 / 或钙通道选择性调节剂的 (卤代
苯氧基) 苯氨基 - 丙酰胺类

(57) 摘要

本发明涉及选择的 (R)-2-[(卤代苯氧基) 苯
氨基]- 丙酰胺类及其药物上可接受的盐在制备
药物中的应用, 这些药物具有作为钠和 / 或钙通
道调节剂的选择性活性且由此用于预防、缓解和
治愈广泛病理情况, 包括疼痛、偏头痛、periferal
疾病、心血管疾病、影响所有身体系统的炎症性过
程、影响皮肤和相关组织的病症、呼吸系统病症、
免疫和内分泌系统病症、胃肠、泌尿生殖、代谢和
癫痫病症, 其中将上述机制描述为其病理作用。

CN 101018546 B

1. 作为单个异构体的 (R)-2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺或 (R)-2-[4-(2- 氯苄氧基) 苄氨基]-N- 甲基- 丙酰胺或其药物上可接受的盐在制备具有作为钠和 / 或钙通道调节剂的选择性活性的药物中的应用, 所述药物用于预防、缓解和 / 或治愈选自下述的病理性病变: 疼痛、偏头痛、强直性脊柱炎、颈椎关节炎、纤维肌痛、痛风、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、牛皮癣性关节炎、风湿病、银屑病、皮炎、晒伤、哮喘、过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合征、支气管炎、慢性阻塞性肺疾患、结节性动脉周围炎、甲状腺炎、多发性硬化、结节病、贝切特综合征、多发性肌炎、龈炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、回肠炎、直肠炎、肠病、镜下结肠炎或胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、直肠与结肠切除术后和回肠臀吻合后导致的囊炎、肠应激综合征、萎缩性胃炎、痘疹状胃炎、消化性溃疡、胃烧灼感、由幽门螺杆菌对胃肠道的损害、胃食管返流疾病、胃轻瘫、非溃疡性消化不良、呕吐、腹泻、内脏炎症、膀胱活动过度、前列腺炎、前列腺痛、间质性膀胱炎、尿失禁、子宫附件炎、盆腔炎、前庭大腺炎和阴道炎, 其特征在于所述的药物基本上没有任何 MAO 抑制作用或在预防、缓解和 / 或治愈所述病理性病变的治疗上有效的剂量下表现出显著降低的 MAO 抑制作用。

2. 权利要求 1 所述的应用, 其中所述的病理性病变选自疼痛、偏头痛、溃疡性结肠炎、克罗恩病、回肠炎、直肠炎、肠病、镜下结肠炎或胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、直肠与结肠切除术后和回肠臀吻合后导致的囊炎、肠应激综合征、萎缩性胃炎、痘疹状胃炎、消化性溃疡、胃烧灼感、由幽门螺杆菌对胃肠道的损害、胃食管返流疾病、胃轻瘫、非溃疡性消化不良、呕吐、腹泻、内脏炎症、膀胱活动过度、前列腺炎、前列腺痛、间质性膀胱炎、尿失禁、子宫附件炎、盆腔炎、前庭大腺炎和阴道炎。

3. 权利要求 2 所述的应用, 其中胃轻瘫是糖尿病性胃轻瘫, 以及前列腺炎是慢性细菌性前列腺炎和慢性非细菌性前列腺炎。

4. 权利要求 2 所述的应用, 其中所述的病理性病变为疼痛。

5. 根据权利要求 4 的应用, 其中所述疼痛为神经性疼痛。

6. 权利要求 5 所述的应用, 其中所述的神经性疼痛选自: 糖尿病性神经病; 非特异性下背疼痛; 多发性硬化疼痛; 纤维肌痛; HIV- 相关神经病变; 神经痛; 和因身体创伤、截肢术、癌症、毒素或慢性炎症性疾病导致的疼痛; 脊髓、神经根、外周神经和中枢性痛途径压迫。

7. 权利要求 6 所述的应用, 其中神经痛是疱疹后神经痛或三叉神经痛。

8. 权利要求 4 的应用, 其中所述疼痛为慢性疼痛。

9. 权利要求 8 所述的应用, 其中所述慢性疼痛选自: 因炎症导致的慢性疼痛或作为疾病、急性损伤或创伤后遗症的慢性疼痛、上背痛或下腰痛、骨痛、骨盆痛、脊髓损伤相关性疼痛、心脏性胸痛、非- 心脏性胸痛、中枢中风后疼痛、肌盘膜痛、癌痛、AIDS 疼痛、镰刀形红细胞疼痛、老年病性疼痛或因头痛、颞下颌关节功能障碍综合征、痛风、纤维化或胸廓出口综合征导致的疼痛、与手术和手术后遗症相关的疼痛。

10. 权利要求 9 所述的应用, 其中所述上背痛或下腰痛是因全身、区域或原发性脊柱疾病引起, 以及骨痛是因骨关节炎、骨质疏松症、骨转移灶或未知原因导致。

11. 权利要求 4 所述的应用, 其中所述疼痛为急性疼痛。

12. 根据权利要求 11 的应用, 其中所述急性疼痛选自: 因急性损伤、疾病、运动医学损伤、腕管综合征、烧伤、肌骨骼扭伤和劳损、肌腱劳损、颈臂疼痛综合征、胃溃疡、十二指肠溃疡、痛经、子宫内膜异位或手术导致的急性疼痛、术后痛、肾结石疼痛、胆囊疼痛、胆结石疼

痛、助产疼痛或牙痛。

13. 权利要求 12 所述的应用,其中手术是心脏直视手术或旁路手术。

14. 权利要求 4 所述的应用,其中所述疼痛是炎症类型。

15. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变是偏头痛。

16. 根据权利要求 15 的应用,其中所述偏头痛选自:转变的偏头痛、发展的头痛、丛集性头痛、紧张性头痛以及来源于感染、代谢性疾病的继发性头痛病和因上述原发性和继发性头痛恶化导致的发作性偏头痛。

17. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自强直性脊柱炎、颈椎关节炎、纤维肌痛、痛风、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、牛皮癣性关节炎和风湿病。

18. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自银屑病、皮炎和晒伤。

19. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自哮喘、过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合征、支气管炎和慢性阻塞性肺疾患。

20. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自结节性动脉周围炎、甲状腺炎、多发性硬化、结节病、贝切特综合征、多发性肌炎和龈炎。

21. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、回肠炎、直肠炎、肠病、镜下结肠炎或胶原性结肠炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、直肠与结肠切除术后和回肠吻合后导致的囊炎、肠应激综合征、萎缩性胃炎、痘疹状胃炎、消化性溃疡、胃烧灼感、由幽门螺杆菌对胃肠道的损害、胃食管返流疾病、胃轻瘫、非溃疡的消化不良、呕吐、腹泻和内脏炎症。

22. 根据权利要求 21 的应用,其中所述肠应激综合征选自幽门痉挛、神经性消化不良、痉挛性结肠炎、肠痉挛、肠神经机能病、功能性结肠炎、粘液性结肠炎和缓泻性结肠炎。

23. 根据权利要求 1 的应用,其中所述病理性病变选自膀胱活动过度、前列腺炎、前列腺痛、间质性膀胱炎、尿失禁、子宫附件炎、盆腔炎、前庭大腺炎和阴道炎。

24. 作为单个异构体的 (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺作为与甲磺酸形成的盐的根据权利要求 1 的应用。

25. (R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺单个异构体作为与甲磺酸形成的盐的根据权利要求 1 的应用。

26. 权利要求 1-25 中任意一项所述的应用,其中 MAO 酶为 MAO-B 同种型。

27. (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺或 (R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺单个异构体或其药物上可接受的盐在制备药物中的应用,所述药物用于预防、缓解和/或治愈疼痛,其在有效治疗所述疼痛的剂量下基本上没有任何 MAO-B 抑制作用或表现出显著降低的 MAO-B 抑制作用。

28. 权利要求 27 所述的应用,包括治疗确立的症状和预防性治疗。

29. 权利要求 28 所述的应用,其中将所述单个 (R)-异构体或其药物上可接受的盐与加巴喷丁联用。

30. 权利要求 1 所述的应用,其中所述骨关节炎是腰骶骨关节炎。

31. 权利要求 1 所述的应用,其中所述肠病是乳糜泻。

32. 权利要求 6 所述的应用,其中所述神经痛是坐骨神经痛。

33. 权利要求 9 所述的应用,其中所述炎症是骨关节炎、类风湿性关节炎。

作为钠和 / 或钙通道选择性调节剂的 (卤代苄氧基) 苄氨基 - 丙酰胺类

[0001] 本发明涉及选自 (R)-2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺和 (R)-2-[4-(2- 氯苄氧基) 苄氨基]-N- 甲基丙酰胺的 (卤代苄氧基) 苄氨基 - 丙酰胺及其药物上可接受的盐在制备具有作为钠和 / 或钙通道调节剂的选择性活性的药物中的应用, 这些药物用于预防、缓解和治愈所述的机制其病理性作用的广泛病变, 包括疼痛、偏头痛、心血管、炎症、泌尿生殖、代谢和胃肠疾病, 其特征在于所述的药物基本上没有任何 MAO 抑制作用或在预防、缓解和 / 或治愈所述病变的治疗上有效的剂量下表现出显著降低的 MAO 抑制作用。

[0002] 本发明的另一个方面涉及选择性治疗上述病变的方法, 该方法包括对有此需要的患者给予治疗有效量的上述 (R)-(卤代苄氧基) 苄氨基 - 丙酰胺类, 其中所述化合物的治疗活性基本上没有任何 MAO 抑制副作用或表现出 MAO 抑制副作用显著降低。

[0003] 发明背景

[0004] 化学背景

[0005] 对中枢神经系统具有活性并且用作抗癫痫药、抗震颤麻痹药、神经保护剂、抗抑郁药和催眠剂的取代的苄氨基丙酰胺衍生物披露在国际专利申请公开号 W090/14334、W094/22808、W0 97/05102 和 W097/05111 中 (另外参见 Pevarello P. 等 " 一类新的 2-[(芳烷基) 氨基] 烷酰胺衍生物的合成和抗惊厥活性 " J. Med. Chemistry, 1998, 41, 579-590)。此外, 国际专利申请公开号 W0 99/26614、W099/35123 和 W099/35125 中披露了取代的 α 氨基酰胺衍生物对中枢神经系统具有活性并且用作止痛药。

[0006] W0 03/020273 中披露了包括选择的 α - 氨基酰胺衍生物和加巴喷丁、普加巴林或噻加宾的药物组合物。

[0007] W0 04/062655 中披露了某些 α - 氨基酰胺衍生物在制备用于治疗头痛病的药物中的应用。

[0008] W0 05/018627 中披露了作为抗炎药的 α - 氨基酰胺衍生物。

[0009] W0 04/066987 中披露了使用钠通道调节剂治疗胃肠道病症的方法。

[0010] W0 04/066990 中披露了使用钠通道调节剂治疗下泌尿道病症的方法。

[0011] PCT/EP/2005/000514 中披露了用于治疗下泌尿道病症的 α - 氨基酰胺衍生物。

[0012] 生物学背景

[0013] 众所周知钠通道通过将电脉冲快速传递在整个细胞和细胞网状结构而在神经网络中起重要作用, 由此协调从从动到认知范围的高级过程。这些通道为较大的跨膜蛋白, 它们能够在不同状态之间转换以便能够对钠离子具有选择性渗透性。为了这一过程, 需要动作电位使膜去极化且由此这些通道为电压控制的。在过去的几年中, 对钠通道和与之相互作用的药物的已经得到了明显更好的理解。

[0014] 显而易见的是具有未知作用机制的大量药物实际上通过调节钠通道电导率起作用, 包括局部麻醉药、I 类抗心律失常药和抗惊厥药。已经发现神经元钠通道阻滞剂具有应用于治疗癫痫 (苯妥英和卡巴西平)、双相性精神障碍 (卡马西平、拉莫三嗪)、预防神经变性和减轻神经性疼痛的应用。使神经元兴奋性稳定的各种抗癫痫药可有效地用于神经性疼

痛（加巴喷丁、普加巴林）。

[0015] 此外，已经在几种炎症性疼痛的模型中观察到了钠通道表达或活性增加，从而提示钠通道在炎症性疼痛中的作用。

[0016] 钙通道为跨膜的多亚单位蛋白质，它们能够使钙离子进入来自胞外液的细胞。通常钙通道为电压依赖性的并且称作电压敏感性钙通道 (VSCC)。在整个哺乳动物神经系统中均发现了 VSCCs，其中它们调节诸如细胞兴奋性、递质释放、胞内代谢、神经分泌活性和基因表达的各种活性。动物中所有“可激发的”细胞，诸如中枢神经系统 (CNS) 神经元、外周神经细胞和肌细胞，包括那些骨骼肌、心肌和静脉和动脉平滑肌的细胞具有电压依赖性钙通道。钙通道在调节对细胞存活和功能而言重要的胞内钙离子水平中具有关键作用。胞内钙离子浓度涉及动物的大量生命过程，诸如神经递质释放、第二信使和信号转导系统活化、肌收缩、起搏点活动和激素分泌。认为钙通道涉及某些疾病状态。认为用于治疗哺乳动物，包括人的心血管疾病的许多化合物通过调节存在于心脏和 / 或血管平滑肌中的电压依赖性钙通道的功能发挥其有益作用。对钙通道具有活性的化合物也用于治疗疼痛。特别地，认为导致对神经递质调节的 N- 型钙通道 (Cav2 :2) 在伤害性传递中起重要作用，正如在几种药理学研究中证实的。这种推定在临床上通过齐考诺肽，即一种来源于海螺 (marines nail) Conus Magus 的毒物的肽得到验证。这种肽在治疗应用中的局限在于必须将其通过向鞘内对人体给药 (Bowersox S. S. 和 Luther R. Toxicol, 1998, 36, 11, 1651-1658)。

[0017] 所有这些发现共同表明具有钠和 / 或钙通道阻滞作用的化合物在预防、缓解和治愈广泛的病理情况中具有高度治疗潜能，包括疼痛、偏头痛、心血管、泌尿生殖、代谢和胃肠疾病，其中将上述机制描述为起病理性作用。

[0018] 许多论文和专利中描述了用于治疗 / 或调节多种病症的钠通道和 / 或钙通道调节剂或拮抗剂。几种局部麻醉药、抗心律不齐药、止吐药、抗高血压药、情绪稳定剂、用于治疗如下疾病的活性剂：单相抑郁、心血管疾病、尿失禁、腹泻、炎症、中风、癫痫、神经变性疾病、神经细胞死亡、抗惊厥、神经性疼痛、偏头痛、急性痛觉过敏和炎症、肾病、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食道痉挛、青光眼、泌尿道病症、胃肠蠕动障碍、早产、肥胖，能够调节这些通道。

[0019] 下文中报导了参考文献的选择：

[0020] C. Alzheimer 在 Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181 中描述了作为神经保护物质靶标的钠和钙通道。

[0021] Vanegas e Schaible (Pain 2000, 85, 9-18) 中讨论了钙通道拮抗剂对疼痛、痛觉过敏和异常性疼痛的脊柱机制的作用。

[0022] 美国专利 US5, 051, 403 涉及减轻与局部缺血性疾病，诸如中风相关的神经元损害的方法，通过给予结合 / 抑制性 ω -芋螺毒素肽来进行，其中所述肽的特征在于对神经组织电压控制的钙通道电流的选择性特异性抑制。

[0023] 美国专利 US5, 587, 454 涉及生产特别用于治疗疼痛和神经性疼痛的组合物和方法。

[0024] 美国专利 US5, 863, 952 涉及用于治疗缺血性发作的钙通道拮抗剂。

[0025] 美国专利 US6, 011, 035 涉及用于治疗诸如中风和疼痛这类疾病的钙通道阻滞剂。

[0026] 美国专利 US6, 117, 841 涉及钙通道阻滞剂及其在治疗中风、脑缺血、疼痛、头部创

伤或癫痫中的应用。

[0027] 美国专利 US6, 362, 174 涉及用于治疗中风、脑缺血、疼痛、癫痫和头部创伤的 N- 型钙通道阻滞剂。

[0028] 美国专利 US6, 380, 198 涉及钙通道阻滞剂氟桂利嗪在局部治疗青光眼中的应用。

[0029] 美国专利 US6, 420, 383 和美国专利 US6, 472, 530 涉及用于治疗和预防许多病症的新钙通道阻滞剂, 所述的病症诸如超敏反应、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食道痉挛、青光眼、早产、泌尿道病症、胃肠蠕动障碍和心血管病症。

[0030] 美国专利 US6, 458, 781 涉及起阻滞钙通道作用的化合物及其在治疗中风、脑缺血、疼痛、头部创伤或癫痫中的应用。

[0031] 美国专利 US6, 521, 647 涉及钙通道阻滞剂在治疗动物肾病, 尤其是慢性肾衰竭中的应用。

[0032] WO 97/10210 涉及三环杂环衍生物及其在疗法, 特别是作为钙通道拮抗剂例如在治疗局部缺血, 特别是缺血性发作中的应用。

[0033] WO 03/018561 涉及作为 N- 型钙通道拮抗剂的喹啉化合物和使用这类化合物治疗或预防疼痛或伤害感受的方。

[0034] WO 03/057219 涉及用作治疗或调节中枢神经系统病症, 的钠通道阻滞剂, 所述的中枢神经系统病诸如神经性疼痛、炎症性疼痛、与炎症相关的疼痛或癫痫。

[0035] 单胺氧化酶 (MAO) 为存在于神经元和非神经元细胞外部线粒体膜中的酶。MAO 存在两种同种型: MAO-A 和 MAO-B。MAO 酶导致内源性和异生胺类氧化脱氨基并且具有不同的底物优选性、抑制剂特异性和组织分布。就 MAO-A 5- 羟色胺而言, 去甲肾上腺素和肾上腺素为优选的底物, 并且氯吉兰为选择性 MAO-A 抑制剂; 而 MAO-B 优选将 β - 苯乙胺作为底物并且受到司来吉兰的选择性抑制。多巴胺、酪胺和色胺被 MAO-A 和 MAO-B 氧化, 特别是在人脑中, 多巴胺被 MAO-B 脱氨基化达 80%。

[0036] MAO 抑制使得内源性和外源性底物蓄积且由此可能在几乎完全抑制 (> 90%) 时, 改变有规律的单胺递质的动力学。MAO 调节大脑中大部分重要神经递质的浓度, 诸如与情绪、焦虑和运动相关的去甲肾上腺素、5- 羟色胺和多巴胺。因此, 认为 MAO 活性与各种精神病和神经障碍紧密相关, 诸如抑郁症、焦虑和帕金森病 (PD) 且一般老化。

[0037] MAO-A 抑制剂作为其增加减少的 5- 羟色胺和去甲肾上腺素脑水平的能力的结果在精神病学上主要用于治疗严重抑郁症、顽固性抑郁症和非典型性抑郁症。更近来, MAO-A 抑制剂已经用于治疗患有焦虑症的患者, 诸如社交恐怖、惊恐性障碍、创伤后应激障碍和强迫性精神障碍。

[0038] MAO-B 抑制剂在神经病学上主要用于治疗 PD。

[0039] 还存在 MAO-B 在其它病理情况, 诸如阿尔茨海默病 (AD) 中的作用的最新证据和对其的关注。迄今为止, 尚无报导有关 MAO-B 涉及共存递质代谢的证据, 所述的共存递质诸如涉及调节疼痛感觉的 colecystokinin、物质 P、生长抑素和神经降压素。由于这一原因, 所以没有 MAO-B 抑制剂在疼痛综合征中应用的科学原理。

[0040] 已经报导了在使用 MAO 抑制剂的临床实践过程中的不良药物反应。第一代非选择性和不可逆 MAO 抑制剂, 诸如反苯环丙胺 (tranylcypromide) 和苯乙肼存在严重的副作用, 包括肝毒性、直立性低血压且最重要的是在摄入含有酪胺的食物后发生的高血压危象

(Cooper AJ. - “临床实践中的酪胺和不可逆单胺氧化酶抑制剂”-Br J Psych Suppl 1989 : 38-45)。

[0041] 当使用这些非选择性和不可逆 MAO 抑制剂时,必须观察严格的酪胺减少的膳食。在终止反苯环丙胺疗法后 4 周和终止苯乙肼疗法后 11 周以上校准对酪胺的加压敏感性。

[0042] 选择性和不可逆 MAO-B 抑制剂司来吉兰,尤其是在与左旋多巴对患有 PD 的患者联用时可以导致食欲缺乏 / 恶心、口干燥、运动障碍和直立性低血压,后者是最多的问题 (Volz H.P. 和 Gleiter C.H. - “单胺氧化酶抑制剂。其在中老年中应用的展望”-Drugs Aging 13(1998), pp. 341-355)。

[0043] 在单一疗法中,食欲缺乏 / 恶心、肌骨骼损伤和心律失常在接受司来吉兰的患者中的发生通常多于那些接受安慰剂的患者。除这些不良反应外,注意到血清 AST 和 ALT 水平升高的增加比例。

[0044] 最频繁报导的选择性和可逆 MAO-A 抑制剂吗氯贝胺的不良反应为睡眠障碍、焦虑增加、坐立不安和头痛。

[0045] 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和吗氯贝胺的联合用药对顽固性抑郁症具有良好的功效,但作为因这种联合用药是否产生毒性副作用,诸如 5-羟色胺能综合征存在争论 (Baumann P. -“选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的药代动力学-药效学相关性”-Clin Pharmacokinet 31(1996), pp 444-469)。由于心律失常和肝酶水平增加,所以应定期检查心电图和实验室值。

[0046] 随老化发生的许多类型的生理改变影响 MAO 抑制剂的药效学和药代动力学。实际上,在中老年中的药代动力学变量明显不同于在年轻患者中的变量。这些包括吸收、分布、代谢和排泄的变量必须加以考虑以避免某些不良反应和药物-药物相互作用或将其减少到最低限度。中老年患者一般更易感副作用,包括不良药物反应。高血压危象更为频繁地在中老年中出现,因为中老年的心血管系统因年龄而缺乏抵抗力。

[0047] 拟交感神经药与 MAO 抑制剂联用还可以升高血压。此外,与安慰剂相比,苯乙肼与困倦、震颤、运动障碍、腹泻、排尿困难、直立性作用和不良皮肤病反应的显著较高的发病率相关。令人感兴趣的是注意到在中老年中,据报导头痛在使用吗氯贝胺治疗过程中具有较高的频率 (Volz H.P. 和 Gleiter C.H. -“单胺氧化酶抑制剂。其在中老年中的展望”-Drugs Aging 13(1998), pp. 341-355)。

[0048] 有时为抑郁症开据 MAO 抑制剂的处方。因存在自杀的潜在风险,所以因超剂量而导致的不良药物反应和毒性在选择抗抑郁药时是需要考虑的重要因素。此外,当以高剂量使用 MAO 抑制剂时,不良心血管反应看起来显著增加;并且因为使用大部分可利用的药物,所以 MAO 的选择性因这类高剂量而损失,酪胺可以诱导潜在的危险性高血压反应。使用 MAO 抑制剂的急性超剂量导致精神激动、幻觉、高热、反射亢进和惊厥。异常血压也是毒性征兆,使得可能需要洗胃和维持心肺功能。传统的非选择性和不可逆 MAO 抑制剂的超剂量是相当危险的并且有时是致命的 (Yamada 和 Richelson, 1996. “中老年中抗抑郁药的药理学”: David JR, Snyder L., editors. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton :CRC Press 1996)。

[0049] 在治疗钠和钙通道机制起病理性作用的病变,特别是疼痛综合征 (神经病或炎症型中的任一种) 的过程中,抑制 MAO 酶没有有益性。临床上最具活性的抗感受伤害的药物

不具有 MAO 抑制作用。相反, MAO 抑制副作用可能施加至少两种类型的负面限制。

[0050] 1) 膳食: 食用含有高酪胺含量的食物可以导致严重的甚至是威胁生命的全身血压升高(所谓的“干酪-作用”)。

[0051] 2) 药理: 通常使用诸如阿片样物质衍生物和三环抗抑郁药这类联合用药治疗疼痛。由于使用了 MAO 抑制剂, 所以这类组合是危险的, 它可以导致血清素能综合征(精神激动、震颤、幻觉、体温过高和心律失常)。

[0052] 因此, 消除或显著减少作为用于预防、缓解和治愈所述机制起病理性作用的广泛病理情况(诸如疼痛、偏头痛、心血管、炎症、泌尿生殖、代谢和胃肠疾病)的钠和/或钙通道调节剂的活性的药物中的 MAO 抑制活性与类似功效, 但存在上述副作用的化合物相比具有令人意外和显著性的治疗改善。所述的改善对作为特别用于治疗疼痛综合征的钠和/或钙通道调节剂的活性的药物而言是特别理想的。

[0053] 由于解释了有关 MAO 抑制剂的这些发现, 且特别是缺乏 MAO-B 作用在病理性病变中的任何证据, 所述的病理性病变如疼痛、偏头痛、心血管、炎症、泌尿生殖、代谢和胃肠疾病, 所以在上述疾病中所述的化合物不应具有 MAO-B 抑制活性, 如果存在, 它可能会增加不需要的不良反应。

[0054] 应优选“具有作为钠和/或钙调节剂的选择性活性”或用于“选择性治疗”钠和/或钙通道机制起病理性作用的病理性病变、病症或疾病的药物。作为这一表达方式旨在对有此需要的患者给予有效治疗上述机制起病理性作用的上述病变的用量时药物不会表现出任何 MAO 抑制活性或表现出显著减少的 MAO 抑制活性, 由此导致避免了因内源性和外源性单胺递质蓄积而产生的副作用。

[0055] 本发明的主要目的在于选择的(卤代苄氧基)-苄氨基-丙酰胺类在制备治疗病理情况的具有作为钠和/或钙通道调节剂的活性的药物中的应用, 在所述的病理情况中上述机制起病理性作用, 所述的药物基本上没有任何的 MAO-B 抑制活性或 MAO 的抑制活性显著减少, 且由此具有减少的不需要的副作用的可能性。所述的应用为预防、缓解和/或治愈上述病理性病变提供了改善的选择性资源。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明的目的涉及作为单个异构体的(R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺或(R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺或其药物上可接受的盐在制备具有作为用于预防、缓解和/或治愈所述机制起病理性作用的病变的钠和/或钙通道调节剂的选择性活性的药物中的应用, 其特征在于所述的药物基本上没有任何的 MAO 抑制作用或在预防、缓解和/或治愈所述病变中为治疗有效的剂量下表现出显著减少的 MAO 抑制作用。

[0058] 所述的疾病包括, 但不限于疼痛、偏头痛、炎症、泌尿生殖和胃肠疾病。按照本发明的另一个方面, 可以使用上述化合物及其药物上可接受的盐预防、缓解或治愈所述病变优选在于疼痛综合征(神经性和/或炎症性中的任一种)和/或偏头痛和/或泌尿生殖和/或胃肠疾病。

[0059] 在与具有作为钠和/或钙通道调节剂的活性的相同化学类型衍生物比较, 特别是与相应的 S-异构体比较时, 这些化合物具有钠和/或钙通道调节活性与令人意外的选择性特征。实际上, 已经通过预测性药理试验证实具有作为钠和/或钙通道调节剂的活性的本发明化合物剂量与和 MAO-B 酶抑制剂具有相同产品活性的剂量之比以令人意外和显著性

方式下降。

[0060] 在本说明书和权利要求中,表述“钠和 / 或钙通道调节剂”意旨能够以电压依赖性方式阻断钠和 / 或钙电流的化合物。

[0061] 在 EP 1045830B1 (和 WO 99/35125) 中将化合物 (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺作为单一异构体或外消旋混合物提及,但没有任何有关其制备和表征的具体信息。

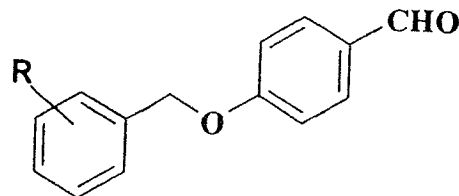
[0062] 在 EP 0400495B1 (和 WO 90/14334) 中将化合物 (R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺以相应的与甲磺酸形成的盐的形式披露。

[0063] 本发明的另一个目的在于提供用于选择性预防、缓解和 / 或治愈钠和 / 或钙通道机制起病理性作用的病理性病变的方法,该方法包括对此需要的患者给予治疗有效量的作为单个异构体的 (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺或 (R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺或其药物上可接受的盐,其中所述化合物的治疗活性基本上没有任何的 MAO 抑制副作用或表现出显著减少的 MAO 抑制副作用。

[0064] 按照本发明上述方法的另一个方面,钠或钙通道机制起病理性作用的病理性病变包括疼痛、偏头痛、炎症、泌尿生殖和胃肠疾病;优选所述的病理性病变包括神经性或炎症型中的任一种疼痛综合征。

[0065] 可以通过这样一种方法获得本发明的化合物及其盐,即所述的方法包括使一般通式 I 的化合物与通式 II 的化合物反应,其中通式 I 化合物的结构式如下:

[0066]

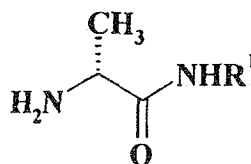


I

[0067] 其中 R 表示 2-氟或 2-氯取代基,

[0068] 其中通式 II 化合物的结构式如下:

[0069]



II

[0070] 其中 R¹ 表示:氢,此时通式 II 化合物上的 R 代表 2-氟取代基;或甲基,此时通式 II 化合物上的 R 代表 2-氯取代基。

[0071] 化合物 I 和 II 为商购化合物。

[0072] 通式 I 的化合物与通式 II 的化合物反应而生成相应的 (R)-2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺为还原氨基化反应,可以按照众所周知的方法进行该反应。按照本发明的一个优选的实施方案,该反应可以在约 0°C - 约 80°C 下和氮气环境中以及有还原剂存在下的

合适的有机溶剂中进行,所述的有机溶剂诸如醇,例如低级链烷醇,特别是甲醇;或乙腈或四氢呋喃,所述的还原剂最合适的为硼氢化钠或氰基硼氢化钠。有时可以将异丙醇钛 I V 和分子筛加入到反应混合物中以便有助于反应。

[0073] 药理学

[0074] 本发明的化合物为钙和 / 或钠通道电压依赖性阻滞剂,正如通过荧光钙流入试验和电生理研究所证实的。

[0075] 通过电生理试验,使用两电极电压钳制 (TEVC) 技术测定选择性 (R)-2-[(卤代苄氧基) 苄氨基]-丙酰胺类在表达 Na 通道 Nav 1.3 的分离的非洲蟾蜍属 (Xenopus) 卵母细胞中的钠通道调节活性。

[0076] 通过基于荧光的钙流入试验测定 (R)-2-[(卤代苄氧基) 苄氨基]-丙酰胺类的 N-型钙通道调节活性。

[0077] 通过使用体外酶活性试验测定上述化合物的 MAO-B 阻滞活性。

[0078] 通过小鼠福尔马林试验评价上述化合物作为止痛药的体内活性。

[0079] 已经通过按照 EP 1045830B1 与已知具有作为止痛药活性的其它 2-[(卤代苄氧基) 苄氨基]-丙酰胺衍生物比较,特别是与相应的 (S)-异构体和与 2-[4-(3-氯苄氧基) 苄氨基]丙酰胺的 (R) 和 (S) 异构体比较评价本发明化合物的选择性。

[0080] 这些比较试验证实,尽管本发明的 (R)-异构体具有的活性基本上与对比化合物的止痛活性的程度相同,但是其具有的作为 MAO-B 阻滞剂的活性对比化合物低至少 40-90 倍。

[0081] 此外,具有作为 Na⁺ 和 / 或 Ca⁺ 调节剂活性的本发明 R-异构体的剂量与具有作为 MAO-B 酶抑制剂活性的相同产品的剂量之比远低于对比化合物的值,由此提供了其选择性特征的证明。

[0082] 这类物质在钠通道被阻断时也表现出“应用-依赖性”,即钠通道的最大阻滞仅在反复刺激钠通道后获得。因此,所述的物质优选结合多次活化的钠通道。作为结果,这些物质能够优选在受到病理性过度刺激的那些身体区域具有活性,正如通过膜片钳实验说明的,这些实验证实本发明的化合物以“应用-依赖性”方式阻断电刺激的钠通道。

[0083] 作为这些机制的结果,本发明的化合物在持久疼痛的福尔马林动物模型中以 0.1-100mg/kg 口服给药时在体内具有活性。

[0084] 鉴于上述作用机制,本发明的化合物特别用于选择性治疗或预防神经性疼痛。神经性疼痛综合征包括且不限于:糖尿病性神经病;坐骨神经痛;非特异性下背疼痛;多发性硬化疼痛;纤维肌痛;HIV-相关神经病变;神经痛,诸如疱疹后神经痛和三叉神经痛;和因身体创伤、截肢术、癌症、毒素或慢性炎性疾病导致的疼痛;脊髓、神经根、外周神经和中枢性痛途径压迫。

[0085] 本发明的化合物还用于选择性治疗慢性疼痛。慢性疼痛包括且不限于因炎症或炎症相关疾病、骨关节炎、类风湿性关节炎导致的慢性疼痛或作为疾病、急性损伤或创伤后遗症的慢性疼痛并且包括上背痛或下腰痛(因全身、区域或原发性脊柱疾病(诸如神经根病)、骨痛(因骨关节炎、骨质疏松症、骨转移灶或未知原因导致)、骨盆痛、脊髓损伤相关性疼痛、心脏性胸痛、非-心脏性胸痛、中枢中风后疼痛、肌盘膜痛、癌痛、AIDS 疼痛、镰刀形红细胞疼痛、老年病性疼痛或因头痛、颞下颌关节功能障碍综合征、痛风、纤维化或胸廓出口

综合征导致的疼痛、与手术和手术后遗症相关的疼痛。

[0086] 本发明的化合物还用于选择性治疗急性疼痛（因急性损伤、疾病、运动医学损伤、腕管综合征、烧伤、肌骨骼扭伤和劳损、肌腱劳损、颈臂疼痛综合征、胃溃疡、十二指肠溃疡、痛经、子宫内膜异位或手术（诸如心脏直视手术或旁路手术导致）、术后痛、肾结石疼痛、胆囊疼痛、胆结石疼痛、助产疼痛或牙痛。

[0087] 本发明的化合物还用于选择性治疗偏头痛和其它头痛、转变的偏头痛或发展的头痛、丛集性头痛、紧张性头痛以及继发性头痛病，诸如来源于感染、代谢性疾病或其它系统性疾病的头痛和其它因上述原发性和继发性头痛恶化导致的急性头痛、发作性偏头痛等。

[0088] 本发明的化合物抑制影响所有身体系统的炎症性过程。因此用于选择性治疗肌肉-骨骼系统的炎症过程，下面是这些疾病的实例表单，但其并非所有靶标病症的总和：关节炎性疾病，诸如强直性脊柱炎、颈椎关节炎、纤维肌痛、痛风、青少年类风湿性关节炎、腰骶骨关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、牛皮癣性关节炎、风湿病；影响皮肤和相关组织的病症：湿疹、银屑病、皮炎和炎症性疾病，诸如晒伤；呼吸系统病症：哮喘、过敏性鼻炎和呼吸窘迫综合征、涉及炎症的肺病症，诸如支气管炎；慢性阻塞性肺疾患；免疫和内分泌系统病症：结节性动脉周围炎、甲状腺炎、多发性硬化、结节病、贝切特综合征、多发性肌炎、龋炎。

[0089] 本发明的化合物还用于选择性治疗胃肠 (GI) 道病症，诸如炎症性肠病，包括，但不限于溃疡性结肠炎、克罗恩病、回肠炎、直肠炎、乳糜泻、肠病、镜下结肠炎或胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或直肠与结肠切除术后和回肠臀吻合后导致的囊炎 (pouchitis)；和肠应激综合征，包括任意与腹部疼痛和 / 或异常不适感相关的病症，诸如幽门痉挛、神经性消化不良、痉挛性结肠、痉挛性结肠炎、肠痉挛、肠神经机能病、功能性结肠炎、粘液性结肠炎和缓泻性结肠炎；本发明的化合物还用于治疗萎缩性胃炎、痘疹状胃炎、溃疡性结肠炎、消化性溃疡、pyresis 和其它例如由幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 对 GI 道的损害、胃食管返流疾病、胃轻瘫，诸如糖尿病性胃轻瘫；和其它功能性肠病症，诸如非溃疡性消化不良 (NUD)；呕吐、腹泻和内脏炎症。

[0090] 本发明的化合物还用于选择性治疗生殖泌尿道病症，诸如膀胱活动过度、前列腺炎（慢性细菌性前列腺炎和慢性非细菌性前列腺炎）、前列腺痛 (prostadynia)、间质性膀胱炎、尿失禁和子宫附件炎、盆腔炎、bartolinitis 和阴道炎。

[0091] 本发明的化合物还用于选择性治疗所有通过抑制电压控制的钠通道和 / 或电压控制的钙通道介导的其它疾病。

[0092] 可以理解本发明的化合物可以有利地与一种或多种其它的治疗剂联用。用于附加疗法的合适的活性剂的实例包括：5HT_{1B/1D} 激动剂，诸如曲坦（例如舒马普坦或那拉曲坦）；腺苷 A1 激动剂；EP 配体；NMDA 调节剂，诸如甘氨酸拮抗剂；物质 P 拮抗剂（例如 NK1 拮抗剂）；大麻素；对乙酰氨基酚或非那西丁；5-脂氧合酶抑制剂；白细胞三烯受体拮抗剂；DMARD（例如甲氨蝶呤）；加巴喷丁和相关化合物；三环抗抑郁药（例如阿米替林）；神经元稳定抗癫痫药；基质金属蛋白酶抑制剂；一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂，诸如 iNOS 或 nNOS 抑制剂；肿瘤坏死因子 α 释放或作用抑制剂；抗体疗法，诸如单克隆抗体疗法；抗病毒药，诸如核苷抑制剂（例如拉米夫定）或免疫系统调节剂（例如干扰素）；止痛药，诸如环加氧酶 2-抑制剂；局部麻醉药；刺激剂，包括咖啡因；H2-拮抗剂（例如雷尼替丁）；质子泵抑制剂（例如奥美拉唑）；抗酸药（例如氢氧化铝或氢氧化镁；抗胃肠气胀

药（例如二甲硅油（semethicone））；解充血药（例如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑林、赛洛唑啉、丙己君或左旋 - 去氧麻黄碱、萘甲唑林、赛洛唑啉、丙己君或左旋 - 去氧麻黄碱）；镇咳药（例如可待因、氢可酮、carmiphen、喷托维林或 dextramethorphan）；利尿药；或镇静或非镇静抗组胺药。应理解本发明包括本发明化合物或其药物上可接受的盐与一种或多种治疗剂的联合用药的应用。

[0093] 本发明的化合物用于人和兽药。应理解无论是否有另外特别的定义，本文所用的术语“治疗（treatment）”或“治疗（treating）”包括预防、缓解和治愈病理情况，特别地，它们包括治疗确立的症状和预防性治疗。

[0094] 因此，表达方式“治疗有效量”在涉及本发明的 (R)-2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺类的“用量”、“剂量 (dose)”或“剂量 (dosage)”时意旨足以用于治疗确立的症状和预防性治疗上述病理性病变的任意所述的化合物的“用量”、“剂量 (dose)”或“剂量 (dosage)”。

[0095] 按照本发明的应用，可以将上述选择性活性的 R-2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺类衍生物及其药物上可接受的盐作为药物上可接受的组合物的“活性组分”给予，所述的组合物可以通过常规操作步骤制备，例如，通过将活性组分与药物上可接受的治疗惰性有机和 / 或无机载体物质混合。

[0096] 可以以各种形式给予包括上述定义的 2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺类衍生物的组合物，例如通过口服，以片剂、药片、胶囊、包糖衣或包薄膜衣的片剂、液体溶液、乳剂或混悬液的形式；通过直肠或阴道内，以栓剂形式；通过非肠道，例如通过肌内、皮下或静脉内注射或输注；通过局部和透皮以贴剂和凝胶和霜剂形式。

[0097] 用于制备这类组合物的合适的药物上可接受的惰性有机和 / 或无机载体物质包括：例如水、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、纤维素、硬脂酸镁、滑石粉、植物油、环糊精、聚亚烷基二醇类等。可以对包括上述 (R)-2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺类的组合物灭菌并且该组合物可以进一步含有众所周知的成分，诸如，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂，例如石蜡油、甘露醇一油酸酯、调节渗透压的盐、缓冲剂等。

[0098] 例如，固体口服剂型可以与活性组分一起含有：稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉；润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和 / 或聚乙二醇类；粘合剂，例如淀粉、阿拉伯树胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，例如淀粉、藻酸、藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠；泡腾剂；染料；增甜剂；湿润剂，诸如卵磷脂、聚山梨醇酯类、月桂基硫酸酯类；和一般用于药物制剂的无毒性和药理上无活性的物质。可以按照公知方式，例如，通过混合、制粒、压片、包糖衣或包薄膜衣过程制备所述的药物制剂。

[0099] 口服制剂包括可以按照常规方式，例如通过给片剂和颗粒包肠溶衣制备的缓释制剂。

[0100] 例如，用于口服给药的液体分散体可以为糖浆剂、乳剂和混悬液。

[0101] 糖浆剂可以含有例如蔗糖或蔗糖与甘油和 / 或甘露糖醇和 / 或山梨醇作为载体。

[0102] 混悬液和乳剂可以含有例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。用于肌内注射的混悬液或溶液可以与活性化合物一起含有药物上可接受的载体，例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、乙二醇类，例如丙二醇，且如果需要，含有

适量的盐酸利多卡因。用于静脉内注射或输注的溶液可以含有例如无菌水作为载体,或优选它们为无菌含水等渗盐水溶液的形式。

[0103] 栓剂可以与活性组分一起含有药物上可接受的载体,例如可可脂、聚乙二醇、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0104] 每天给予 1、2 或 3 次合适的治疗,这取决于清除率。因此,可以将所需剂量制成单剂量或在适当间隔给予的分次剂量,例如每天 2-4 次或 4 次以上亚-剂量。

[0105] 包括上述选择性活性的 (R)-2-[(卤代苄氧基)苄氨基]-丙酰胺类的药物组合物在每个剂量单位,例如胶囊、片剂、粉末注射剂、一茶匙容量、栓剂等中可以含有约 1-约 2500mg 活性组分,优选 5-1000mg,最优选 10-200mg 活性组分。

[0106] 给予的最佳治疗有效剂量易于由本领域技术人员确定并且基本上根据制剂的浓度、给药方式和病情的发展或所治疗病症的类型不同而改变。此外,与所治疗的特定受试者相关的因素,包括受试者年龄、体重膳食和给药时间会产生将所述剂量调整至合适的治疗有效水平的需求。一般而言,本发明化合物在需要选择性治疗钠和/或通道机制起病理性作用的上述病变的患者中的每日治疗有效剂量在 0.05-100mg/kg,优选 0.1-50mg/kg,最优选 0.5-10mg/kg 体重的范围。

[0107] 下列实施例可以进一步解释本发明。

[0108] 实施例 1

[0109] (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺

[0110] 通过在 (R) 丙氨酸盐酸盐 (1.37g, 11mmol) 中回流 (bubbling) 向 50ml 无水甲醇中加入 4-(2-氟苄氧基)苯甲醛 (2.3g, 10mmol)、三乙胺 (1.12g, 11mmol) 和 1g 3-Å 分子筛并且将该混合物在 40°C 下搅拌 4 小时。然后将温度降至 10°C 并且在 15' 内加入硼氢化钠 (0.19g, 5mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时,然后将其过滤并且在真空中蒸发至干。在 60°C 下用水和甲苯处理残余物并且用温水将有机相洗涤两次且在相同温度下用无水硫酸钠干燥。过滤该溶液,并且逐步在 10°C 冷却。过滤沉淀,用少量冷却的甲苯洗涤且在真空中干燥至得到 2.69g (产率 89.0%) 的白色晶体。

[0111] 实施例 2

[0112] (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺甲磺酸盐

[0113] 在室温和搅拌下,向 (R)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]-丙酰胺 (2.5g, 8.3mmol) 在 40ml 乙酸乙酯中的溶液中加入在 10ml 乙酸乙酯中稀释的化学计算量的甲磺酸 (0.80g)。1 小时后,过滤白色晶体,用 5ml 乙酸乙酯洗涤并且在真空烘箱内干燥至得到 3.26g (产率 98.8%) 标题化合物 :m. p. 240-241°C

[0114] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3CH), 2.30 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 3.71 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H, CH_3CH), 4.01 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-NH}$), 5.15 (s, 2H, ArCH_2O), 7.08 (m, 2H, H3, H5), 7.1-7.6 (m, 6H, H3', H4', H5', H6', H2, H6), 7.63, 7.89 (2s, 2H, CONH_2), 9.0 (br s, 2H, NH_2^+); MS m/z 302 (M^+), 258, 230, 215, 109.

[0115] 分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) C, H, F, N, S.

[0116] 按照类似方式制备:

[0117] (R)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-N-甲基丙酰胺甲磺酸盐

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H, CH_3CH), 2.30 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 2.65 (d,

$J = 4.5\text{H z}$, 3H , CONHCH_3), 3.70 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H , CH_3CH), 4.01 (s, 2H , $\text{ArCH}_2\text{-NH}$), 5.17 (s, 2H , ArCH_2O), 7.08 (m, 2H , H_3 , H_5), $7.3\text{-}7.7$ (m, 6H , H_3' , H_4' , H_5' , H_6' , H_2 , H_6), 7.63 , 7.89 (2s , 2H , CONH_2), 9.0 (brs, 2H , NH_2^+); MS m/z 332 (M^+), 274 , 246 , 231 , 125 .

[0119] 分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) C, H, Cl, N, S.

[0120] (R)-2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺甲磺酸盐

[0121] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.39 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H , CH_3CH), 2.29 (s, 3H , CH_3SO_3^-), 3.70 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H , CH_3CH), 4.01 (s, 2H , $\text{ArCH}_2\text{-NH}$), 5.15 (s, 2H , ArCH_2O), 7.06 (m, 2H , H_3 , H_5), $7.3\text{-}7.6$ (m, 6H , H_2' , H_4' , H_5' , H_6' , H_2 , H_6), $7.64\text{-}7.91$ (2s , 2H , CONH_2), 8.96 (br s, 2H , NH_2^+); MS m/z 318 (M^+), 274 , 246 , 231 , 125 .

[0122] 分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) C, H, Cl, N, S.

[0123] 实施例 3

[0124] 体外 MAO-B 酶活性试验

[0125] 膜制备 (粗制线粒体级分): 在轻度麻醉下处死雄性 Wistar 大鼠 (Harlan, Italy-175-200g) 并且快速摘除大脑且在含有 0.1M EDTA, pH 7.4 的 8 个体积的冰冷 0.32M 蔗糖缓冲液中匀化。将匀化物以 2220rpm 离心 10 分钟并且回收上清液。匀化沉淀并且再次离心且收集上清液并且在 $+4^\circ\text{C}$ 下以 9250rpm 离心 10 分钟。将沉淀重新悬浮于缓冲液中并且在 $+4^\circ\text{C}$ 下以 11250rpm 离心 10 分钟。将所得沉淀贮存在 -80°C 下至使用为止。

[0126] 体外酶活性试验: 使用放射酶学测定, 应用选择性底物 ^{14}C - 苯乙胺 (PEA) 对 MAO-B 评价酶活性。

[0127] 将线粒体沉淀 ($500\ \mu\text{g}$ 蛋白质) 重新悬浮于 pH 7.4 的 0.1M 磷酸盐缓冲液中并且在 37°C 下将 $500\ \mu\text{l}$ 加入到 $50\ \mu\text{l}$ 的测试化合物或缓冲液中 30 分钟 (预温育), 然后加入底物 ($50\ \mu\text{l}$)。在 37°C 下使温育进行 10 分钟 (^{14}C -PEA, $0.5\ \mu\text{M}$)。

[0128] 通过添加 0.2ml HCl 或高氯酸终止反应。在离心后, 使用 3ml 甲苯提取脱氨基的代谢物并且通过液闪光谱法以 90% 的效率测定放射性有机相。洗脱液中的放射性表明作为 MAO-B 活性的结果形成的中性和酸性代谢物产生。

[0129] 将酶促活性表示为转化的底物的 nmoles/mg 蛋白质 / 分钟。将 MAO-B 在样品中活性表示为扣除合适的空白值后在没有抑制剂存在下的控制活性的百分比。

[0130] 药物抑制曲线获自至少 8 个不同的浓度, 各自一式两份 ($10^{-10}\text{-}10^{-5}\text{M}$) 和 IC_{90} 值 (抑制 90% 酶活性的药物浓度) 与使用线性回归分析测定的置信区间。(辅助计算机程序)。

[0131] 为了达到神经递质水平显著性增加, 必须将 MAO-B 酶活性阻断至少 90%。本发明 (R)- 异构体与对比化合物的 IC_{90} 值报导在表 I 中。

[0132] 实施例 4

[0133] 钙流入试验

[0134] IMR 32 人神经母细胞瘤细胞以组成型方式具有 L 和 N 型通道。在不同的分化条件下, IMR32 优选在膜表面 N- 型钙通道上表达。使用选择性 L 型阻滞剂硝苯地平阻断剩余的 L- 型钙通道。在这些实验条件下, 仅检测到 N 型通道。

[0135] 在 225cm^2 烧瓶中, 使用 1mM dibutyryl-cAMP 和 $2.5\ \mu\text{M}$ 溴脱氧尿苷使 IMR32 细胞分化 8 天 (4 次), 然后分离, 以 $200,000$ 个细胞 / 孔接种在 96 聚赖氨酸包被的平板上并且

在使用前有分化缓冲液存在下进一步孵育 18-24 小时。

[0136] 使用基于荧光钙指示剂 485-535nm 波长的 Ca^{2+} 试剂盒试验 (Molecular Devices)。

[0137] 将分化的细胞与加载染料一起在 37°C 下温育 30 分钟, 然后加入单独或有 ω -芋螺毒素或测试化合物存在下的硝苯地平 ($1 \mu\text{M}$) 以便进一步温育 15 分钟。

[0138] 在自动注射 100mM KCl 去极化溶液前后 (30-40 秒) 使用 Victor 平板读出器 (Perkin Elmer) 测定荧光 (485-535nm)。

[0139] 使用线性回归分析测, 由 5 个浓度, 各自一式三份和 IC50 计算抑制曲线。

[0140] 将表示为本发明 (R)-异构体和对比化合物的 IC50 的对 N-型钙通道的活性报导在表 I 中。

[0141] 实施例 5

[0142] 电生理试验

[0143] 对表达 Nav 1.3 的 Na 通道的非洲蟾蜍属卵母细胞进行用于测定紧张阻断的实验。使用电极电压钳制 (TEVC) 技术记录电流。

[0144] 卵母细胞制备:

[0145] 用含有 3-氨基苯甲酸乙酯 (1g/l) 的溶液麻醉蛙 (*Xenopus Laevis*), 并且在 25 分钟后, 将其背置于“冰-床”上放置。切下皮肤和其它组织, 拉出卵巢叶并且保存在 **ND96** Ca^{2+} (NaCl 96mM, KCl 2mM, MgCl_2 1mM, HEPES 10mM, pH 7.85 与 NaOH) 中。

[0146] 在除去卵母细胞后, 分别缝合肌肉和皮肤。

[0147] 使卵巢叶分解成 10/20 卵母细胞的簇, 将其放入含有胶原酶溶液 (1mg/ml) 的试管并且即刻保持在保温箱内约 1 小时。

[0148] 在该步骤结束时, 当卵母细胞彼此成分分离时, 用 **ND96** Ca^{2+} 冲洗三次和用 NDE (**ND96** Ca^{2+} + CaCl_2 0.9mM, MgCl_2 0.9mM, 丙酮酸盐 2.5mM, 庆大霉素 50mg/l) 将它们冲洗 3 次。

[0149] 获得的卵母细胞处于不同的发育期。仅选择在 V 或 VI 期的细胞进行 RNA 注射, 随后进行实验。

[0150] 在制备后的当天, 将卵母细胞与 20ng Nav1.3cRNA 一起注射 (Drummond Nanoject) 并且维持在 NDE 中。

[0151] 使用两-微型电极电压钳自动化工作站记录从 mRNA 注射后 48 小时开始的完整细胞电流。

[0152] 典型微型电极具有 0.5-1Mohm 电阻并且充满了 KCl 3M。

[0153] 对照浴溶液含有 (mM): NaCl 198、 MgCl_2 1、 CaCl_2 1.8、HEPES 5 (pH7.6)。

[0154] 化合物制备在储备溶液中 (20mM) 并且在外部浴溶液中溶解至终浓度。

[0155] 电流记录:

[0156] 首先研究在卵母细胞中表达的 Nav1.3 电流的电流 / 电压 (I/V) 相关性, 以便测定引起最大活化的膜电位。Nav1.3 表示在 0mV 时的最大活化, 将其用作紧张阻断研究的测试电位 (V_{test})。

[0157] 还研究了 Nav1.3 电流的稳态失活特性, 以便分别测定通道的利用率为最大值 (I_{max}) 的静止状态的膜电位 (V_{rest}) 和产生一半最大电流利用率 ($I^{1/2}$) 的半数最大失活膜电位 ($V^{1/2}$)。然后将这两种电压条件用于评价紧张阻断的电压依赖性。

[0158] 最终将两步方案用于测定阻断 Nav1.3 的电压依赖性：在 -80mV 下钳制卵母细胞，从分别在 -80mV（静止， I_{max} 条件）和 -40mV（去极化， $I^{1/2}$ 条件）下的 3000ms 预先调电位通过 100ms 阶跃脉冲而达到 0mV (V_{test}) 活化电流。

[0159] 在没有和有不同浓度化合物存在下记录两种条件下的电流振幅（两种浓度之间进行清除），以便测定浓度-抑制曲线和去极化（半数最大电流利用率）条件中用于紧张阻断的 IC50 值。

[0160] 将表示为本发明 (R)-异构体和对比化合物的 IC50 的对 Nav 1.3 钠通道的活性报导在表 I 中。

[0161] 实施例 6

[0162] 小鼠福尔马林试验

[0163] 按照 Rosland 等 (1990) 的改进方案，将 20 μ l 2.7% 福尔马林溶液经皮下 (s. c.) 注射到小鼠左后爪的跖面并且即刻放入洁净的 PVC 观察室 (23x12x13cm)。

[0164] 在给每次剂量 10 只小鼠的组注射 10ml/kg 体重体积的福尔马林前 15 分钟口服给予测试化合物 (20mg/kg)。用载体处理对照组。

[0165] 通过对使用福尔马林注射爪的蓄积舔爪时间（秒）进行计数量化疼痛行为。在注射福尔马林后的晚期 30-40 分钟过程中取测定值 (Tjolsen 等 1992)。

[0166] 将化合物的止痛作用计算为与对照组相比的对蓄积舔爪时间的抑制%。

[0167] 正如表 II 中报导的，本发明的两种 (R)-异构体表现出相似的止痛活性（无统计学差异）或对比化合物更好的止痛活性。

[0168] 结果

[0169] 表 I

[0170]

化合物名称 (1)	MAO-B IC90 (μ M)		Nav 1.3 去极化电流 IC50 (μ M)		Ca 2+ N-型 IC50 (μ M)	
	R 异构体	S 异构体	R 异构体	S 异构体	R 异构体	S 异构体
2-[4-(2-氯 苄氧基)苄氨 基]丙酰胺	2500	28.4	149	202	29.2	23
2-[4-(2-氯 苄氧基)苄氨 基]-N-甲基- 丙酰胺	122	2.8	38	210	8.4	30
2-[4-(3-氯 苄氧基)苄氨 基]丙酰胺	32.3	1.64	39	79.0	20	94.0

[0171] (1) 所有化合物均以与甲磺酸形成的盐的形式使用。

[0172] 表 II

[0173]

化合物名称 (20mg/kg) (2)	福尔马林试验 抑制%	
	R 异构体	S 异构体
2-[4-(2-氟苄氧基)苄 氨基]丙酰胺	80	79
2-[4-(2-氯苄氧基)苄 氨基]-N-甲基-丙酰胺	49	32
2-[4-(3-氯苄氧基)苄 氨基]丙酰胺	39	45

[0174] (2) 所有化合物均以与甲磺酸形成的盐的形式使用。

[0175] 按照本申请和权利要求中使用的术语和标准。认为当 Nav 1.3 的 IC50 值与 IC90MAO-B 值之比且 IC50Ca²⁺ N-型与 IC90 MAO-B 的值之比小于 0.1 时,具有作为钠和 / 或通道调节剂活性的药物在预防、缓解和 / 或治愈所述机制起病理性作用的病变中为治疗上有效的剂量下基本上没有任何的 MAO-B 抑制作用。类似地,当 Nav 1.3 的 IC50 值与 IC90MAO-B 值之比且 IC50Ca²⁺ 与 IC90MAO-B 的值之比小于 0.5,但它们中至少一个不小于 0.1 时,将具有作为钠和 / 或钙通道调节剂活性的药物视为在预防、缓解和 / 或治愈所述机制起病理性作用的病变中为治疗上有效的剂量下表现出显著性减少的 MAO-B 抑制作用。