(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105683158 A
(43)申请公布日 2016.06.15

(21)申请号 201480055104.0
(22)申请日 2014.10.01
(30)优先权数据
61/887,776 2013.10.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/058685 2014.10.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/054008 EN 2015.04.16
(71)申请人 欧拉泰克治疗有限责任公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 约瑟夫·P·圣劳伦特
杰拉尔德·S·琼斯
大卫·M·布雷斯
斯考特·A·古德里奇
(74)专利代理机构 北京中博世达专利商标代理有限公司 11274
代理人 申健
(51)Int.Cl.
C07C 317/26(2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54)发明名称

4-甲基磺酰基-2-丁烯腈及其药学用途

(57)摘要

本发明涉及4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或一种或多种异构体。本发明还涉及包含药学上可接受的载体和4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或一种或多种异构体的药物组合物。本发明涉及通过向有此需要的对象给予4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂合物来治疗炎症、炎症相关病症或疼痛的方法。

CN 105683158 A

1.一种化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐。

2.一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的药物组合物,所述化合物的纯度至少为90%(w/w)纯,且所述组合物是凝胶剂、霜剂、洗剂、软膏剂、溶液剂、混悬剂、喷雾剂或贴片的局部形式。

4.根据权利要求3所述的药物组合物,所述药学上可接受的载体为选自下组的润肤剂:乳酸月桂酯、二乙二醇单乙醚、辛酸/癸酸甘油三酯、水杨酸辛酯、硅氧烷流体、角鲨烯及向日葵油。

5.根据权利要求2所述的药物组合物,所述药学上可接受的载体为二乙二醇单乙醚。

6.根据权利要求5所述的药物组合物,所述药物组合物还包含丙烯酸酯/C10-30烷基及三(2-羟乙基)胺。

7.根据权利要求2所述的药物组合物,所述化合物的纯度至少为90%(w/w)纯,且所述组合物是片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂或糖浆剂的口服形式。

8.一种治疗炎症或疼痛的方法,包括以下步骤:

确定罹患炎症或疼痛的对象,以及

向所述对象给予有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述有效量可以治疗炎症或疼痛。

9.根据权利要求8所述的方法,所述方法减轻或缓解由急性或慢性肿胀、疼痛或发红表征的炎症的局部表现的症状。

10.根据权利要求8所述的方法,所述化合物通过局域性给药或全身性给药进行给药。

11.根据权利要求10所述的方法,所述化合物通过局部给药或口服给药进行给药。

12.根据权利要求8所述的方法,所述炎症和/或疼痛与选自下组的骨骼或肌肉疾病或病症相关:肌骨骼扭伤、肌骨骼过劳、跟腱炎、外周神经根病、骨关节炎、关节退行性疾病、幼年关节炎、痛风、强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎、系统性红斑狼疮、肋软骨炎、腱炎、滑囊炎、颞下颌关节综合征及纤维肌痛。

13.根据权利要求8所述的方法,所述炎症和/或疼痛与关节、韧带、腱、骨、肌肉或筋膜相关。

14.根据权利要求8所述的方法,所述炎症和/或疼痛与皮炎或牛皮癣的炎性皮肤疾病或病症相关。

15.一种制备4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的方法,包括以下步骤:

使4-溴-2-丁腈与甲烷亚磺酸钠反应。

16.根据权利要求16所述的方法,还包括制备4-溴-2-丁烯腈的步骤,具体方法为:

使溴Br_2与烯丙基氰反应,以及

添加碱性溶液。

4-甲基磺酰基-2-丁烯腈及其药学用途

发明领域

[0001] 本发明涉及4-甲基磺酰基-2-丁烯腈和包含该物质的组合物。本发明还涉及使用该化合物治疗炎症或炎症相关病症和疼痛的方法。

背景技术

[0002] 炎症是微生物或组织损伤诱导多种细胞类型释放细胞因子及趋化因子的过程，造成血管渗透性增加、内皮受体上调，并因此导致先天性和适应性免疫系统的多种细胞的外出增加，其进入周围组织并粗略地产生炎症的经典情况，即发红、肿胀、发热及疼痛。

[0003] 炎症为损伤导致的活组织的局部反应，其可由多种内源性及外源性因子引起。这些外源性因子包括物理、化学及生物因子。这些内源性因子包括炎症介质、抗原及抗体。内源性因子通常在外源性损伤的影响下发生。炎症反应通常在细胞膜的结构及渗透性改变后发生。内源性因子，例如介质和抗原决定了炎症反应的性质及类型，特别是其在损伤区中的过程。在组织损伤限于介质产生的情况中，会发生急性形式的炎症。如果该过程也涉及免疫反应，则通过抗原、抗体及自身抗原的相互作用，将产生长期的炎性过程。多种外源性作用因素，例如感染、损伤、辐射，也通过破坏细胞膜，引发生物化学反应，在分子水平上提供炎性过程的进程。

[0004] 基于物理原因，可将疼痛分为三种：伤害性、神经性及混合型。

[0005] 伤害性疼痛为通过伤害感受器检测的疼痛。伤害感受器为刚好终止在皮肤下、腱中、关节中及内部器官中的游离的神经末梢。伤害性疼痛通常对利用阿片样物质及NSAIDs的治疗产生良好的响应。伤害性疼痛有若干种类型：躯体疼痛、内脏疼痛及皮肤疼痛。内脏疼痛来自于内部器官。深部躯体疼痛是由韧带、腱、骨、血管、筋膜及肌肉中伤害感受器的刺激引发，并且是隐隐的、痛苦的、定位差的疼痛。示例包括扭伤及骨折。浅表疼痛由皮肤或其它浅表组织中伤害感受器的激活引发，并且是尖锐、明确限定并清晰定位的。产生浅表躯体疼痛的损伤的示例包括小伤口及轻微(一度)烧伤。伤害性疼痛持续时间通常短暂并当损伤恢复时终止。伤害性疼痛的示例包括术后疼痛、扭伤、骨折、烧伤、磕碰(bump)、擦伤及炎性伤害性疼痛。炎性伤害性疼痛与组织损伤及所导致的炎性过程相关。

[0006] 神经性疼痛是由对外周及中枢神经系统中神经元的损伤产生并涉及这些系统的敏化。因为潜在的病因通常不可逆，所以大多数神经性疼痛是慢性疼痛。大多数人将神经性疼痛描述为闪痛、烧灼、麻刺、刀刺、电击特性、麻木和持久的异常疼痛。神经性疼痛的命名基于引发神经系统的位置和病因；例如，卒中后中枢疼痛、糖尿病外周神经病、疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、晚期癌症疼痛、幻觉性肢体疼痛。

[0007] 混合型疼痛的特征在于伤害性疼痛和神经性疼痛的共存。例如，肌肉疼痛触发中枢或外周神经元敏化，导致慢性下背疼痛、偏头痛及肌筋膜疼痛。

[0008] 结缔组织受到压力和损伤的不断干扰。急性或慢性影响及多种退化性疾病的自然进程都会在关节区域(例如颈、背、臂、髋、踝及脚)中产生疼痛的炎症。这些病痛是常见的并通常使人虚弱。

[0009] 需要一种用于治疗炎症、炎症相关病症及疼痛的组合物及方法。该组合物的制造应经济且简易，且该方法应有效并没有明显的副作用。

发明内容

[0010] 本发明涉及4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或一种或多种异构体。本发明涉及包含药学上可接受的载体和4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。该化合物优选是至少90％纯(w/w)。

[0011] 本发明还涉及一种治疗炎症和疼痛的方法。该方法包括向有此需要的对象给予4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐的步骤。包含活性化合物的药物组合物可通过任何被接受的给药方式给予，包括局部、口服及肠胃外(例如静脉内、肌内、皮下或直肠)。优选局部给药及口服给药。

[0012] 发明详述

[0013] 定义

[0014] 本文中，“约”表示所示数值的±10％。

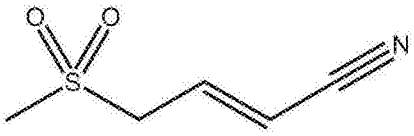
[0015] 本文中，“药学上可接受的盐”为保留母体化合物的所需的生物活性并不赋予不需要的毒理学作用的盐。药学上可接受的盐形式包括不同盐的多种结晶多晶型物及无定形形式。药学上可接受的盐可与金属或有机抗衡离子形成并包括，但不限于，碱金属盐例如钠或钾；碱土金属盐例如镁或钙；及铵或四烷基铵盐，即，NX_4+(其中X为C_{1-4})。

[0016] 本文中，“溶剂合物”为其中化合物以某个固定比例与可接受的共溶剂组合的加成复合物。

[0017] 4-甲基磺酰基-2-丁烯腈

[0018] 发明人分离并鉴定了4-甲基磺酰基-2-丁烯腈。该化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可有效地治疗炎症、炎症相关病症和疼痛。

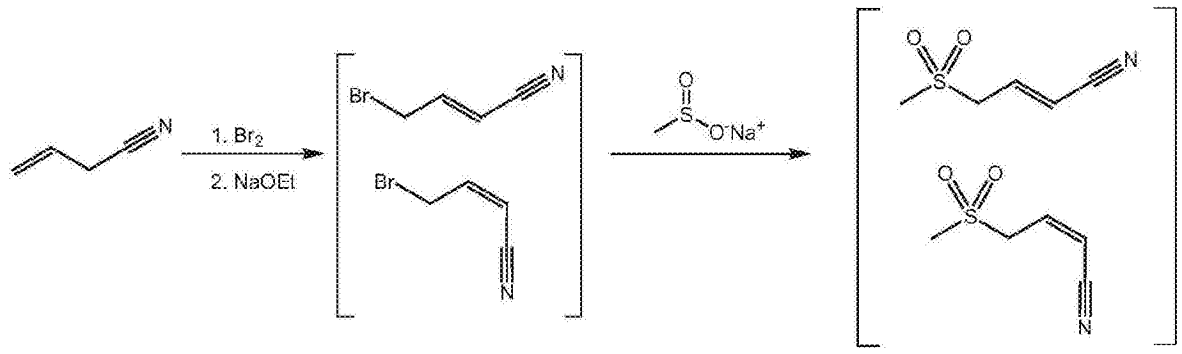
[0019] 4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的分子量为145.18，且其反式结构如下所示。

[0020] 

[0021] 4-甲基磺酰基-2-丁烯腈

[0022] 可通过向含4-溴-2-丁烯腈的含水有机溶剂如含水乙醇中添加甲烷亚磺酸钠来合成4-甲基磺酰基-2-丁烯腈。可通过以下方法制备必需品4-溴-2-丁烯腈：对烯丙基氰进行溴化以生成3,4-二溴丁腈，随后对HBr进行碱催化的消除以在C2和C3之间导入双键，其预期是E-和Z-异构体的约1:1(例如40:60至60:40)的混合物。

[0023]



[0024] 本发明涉及一种制备4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的方法。该方法包括步骤(a):使4-溴-2-丁烯腈与甲烷亚磺酸钠反应。适用于提供反应物的均匀溶液的任何溶剂或溶剂混合物都是合适的。例如,含有少量(1-10%或1-5%)水的水混溶性有机溶剂如乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃或二氧己环是合适的反应溶剂。在一个实施方式中,比例为30-40:1的乙醇:水被用作反应溶剂。

[0025] 在上述步骤(a)之前,该方法还包括首先使溴(Br_2)与烯丙基氰反应然后添加碱性溶液来制备必需品4-溴-2-丁烯腈的步骤(i)。在该步骤中,烯丙基氰首先在有机溶剂如石油醚和醇中溴化,随后通过导入至少一当量(优选约一当量)的适当碱来从该分子中消除HBr以形成双键。在该步骤中,使用与反应混合物中溶剂相容的适当碱。优选的碱是乙醇钠的乙醇溶液,其可通过在乙醇中溶解钠金属来制备。在分离并纯化产物4-溴-2-丁烯腈后,其可用于步骤(a)。

[0026] 药物组合物

[0027] 本发明提供药物组合物,其包含一种或多种药学上可接受的载体和活性化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂合物。该药物组合物可包含顺式或反式异构体之一或两种异构体,其可以是等摩尔的或不同含量。对于局部制剂而言,药物组合物中活性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的量通常为约0.01-20%、或0.05-20%、或0.1-20%、或0.2-15%、或0.5-10%、或1-5%(w/w);对于可注射制剂而言为约0.1-5%,对于贴片制剂而言为0.1-5%,对于片剂制剂而言为约1-90%,且对于胶囊制剂而言为1-100%。

[0028] 在一个实施方式中,将活性化合物并入任何可接受的载体中,包括霜剂、凝胶剂、洗剂或其它类型的悬浮剂(其可稳定活性化合物)并通过局部施用将其递送到受影响区域。在另一个实施方式中,药物组合物的剂型可以是例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、细颗粒剂、粉末剂、糖浆剂、栓剂、可注射溶液剂、贴片等。可利用常规方法制备以上的药物组合物。

[0029] 药学上可接受的载体,作为无活性成分,可由本领域技术人员利用常规标准选择。药学上可接受的载体包括,但不限于,非水基溶液、悬浮液、乳液、微乳液、胶束溶液、凝胶及软膏。药学上可接受的载体也可包括,但不限于以下的成分:盐水及电解质水溶液;离子及非离子渗透剂例如氯化钠、氯化钾、甘油及右旋糖;pH调节剂及缓冲剂例如氢氧化物、磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、硼酸盐的盐;及三乙醇胺;抗氧化剂例如亚硫酸氢盐、亚硫酸盐、偏亚硫酸氢盐、硫代亚硫酸盐、抗坏血酸、乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化羟基苯甲醚、生育酚及棕榈酸抗坏血酸酯的盐、酸和/或碱;表面活性剂例如卵磷脂、磷脂,包括但不限于磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺及磷脂酰基肌醇;泊洛沙姆及保丽视明,聚山梨醇酯例如

聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60及聚山梨醇酯20，聚醚例如聚乙二醇及聚丙二醇；聚乙烯例如聚乙烯醇及聚维酮；纤维素衍生物例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素及羟丙基甲基纤维素及其盐；石油衍生物例如矿物油及白矿脂；脂肪例如羊毛脂、花生油、棕榈油、大豆油；单、二及三酸甘油酯；丙烯酸的聚合物例如羧基聚甲烯凝胶及疏水改性的交联的丙烯酸酯共聚物；多糖例如葡聚糖及糖胺聚糖例如透明质酸钠。这类药学上可接受的载体可利用熟知的防腐剂进行防腐对抗细菌污染，这些防腐剂包括，但不限于，苯扎氯铵、乙二胺四乙酸及其盐、苯索氯铵、氯己定、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、硫柳汞及苯乙醇，或可配制成单用途或多用途的非防腐的制剂。

[0030] 例如，活性化合物的片剂制剂或胶囊剂制剂可包含没有生物活性并与活性化合物不发生反应的其它赋形剂。片剂或胶囊剂的赋形剂可包括填充剂、粘合剂、润滑剂及助流剂、崩解剂、湿润剂及释放速率调节剂。粘合剂促进制剂颗粒的粘附并对于片剂制剂而言是重要的。片剂或胶囊剂的赋形剂的示例包括但不限于：羧甲基纤维素、纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、刺梧桐树胶(karaya gum)、淀粉、黄蓍胶、明胶、硬脂酸镁、二氧化钛、聚(丙烯酸)及聚乙烯吡咯烷酮。例如，片剂制剂可含有无活性成分如胶体二氧化硅、交聚维酮、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙二醇、羧甲淀粉钠和/或二氧化钛。胶囊剂制剂可含有无活性成分如明胶、硬脂酸镁和/或二氧化钛。

[0031] 例如，活性化合物的贴片制剂可包含一些无活性成分，如1,3-丁二醇、氨基乙酸二羟基铝、乙二胺四乙酸二钠、D-山梨糖醇、明胶、高岭土、对羟基苯甲酸甲酯、聚山梨醇酯80、聚维酮、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、酒石酸、二氧化钛及纯净水。贴片制剂也可含有皮肤渗透性增强剂例如乳酸酯(例如，乳酸月桂酯)或二乙二醇单乙醚。

[0032] 包含活性化合物的局部制剂可以是凝胶剂、霜剂、洗剂、液体剂、乳剂、软膏剂、喷雾剂、溶液剂及悬浮剂的形式。局部制剂中的无活性成分例如包括，但不限于，乳酸月桂酯(润肤剂/渗透增强剂)、二乙二醇单乙醚(润肤剂/渗透增强剂)、DMSO(增溶剂)、硅酮弹性体(流变/质地改性剂)、辛/癸酸甘油三酯(润肤剂)、辛水杨酯(润肤剂/UV滤光剂)、硅酮流体(润肤剂/稀释剂)、角鲨烯(润肤剂)、向日葵油(润肤剂)，及二氧化硅(增稠剂)。

[0033] 在一个实施方式中，局部凝胶制剂中包括乳酸月桂酯(例如，约0.1-10％，或约0.2-5％，或约0.5-5％)。乳酸月桂酯对于局部给药而言被认为是安全的。乳酸月桂酯适用于人类使用的药物及美容产品。在用于局部制剂时，乳酸月桂酯增强化合物的渗透性。优选地，乳酸月桂酯纯度达到大于等于90％，优选大于等于95％纯；高纯度缓解水解及氧化剂的存在。此外，制剂中0.1-20％或0.5-10％(w/w)的DMSO提供活性化合物的适宜溶解度。

[0034] 在另一个实施方式中，二乙二醇单乙醚包含在局部凝胶制剂中。

[0035] 使用方法

[0036] 炎症是一种由免疫系统先天性及后天性部分活性的激活及延续引起的过程及组织病理学状态。细胞与细胞相互作用中花生四烯酸级联以及细胞因子产生和作用是免疫激活及应答的关键组分，这导致炎症。花生四烯酸残留在许多细胞膜中。当花生四烯酸从膜中裂解时，其可产生多种已知的类花生酸，包括前列腺素及白三烯，这些为已知的促炎性实体。

[0037] 在局部施用于小鼠耳朵肿胀模型时，该活性化合物是抗炎的，其中炎症由花生四

烯酸引起。该活性化合物可有效地抑制促炎性介质。

[0038] 本发明涉及一种治疗炎症和/或疼痛的方法。4-甲基磺酰基-2-丁烯腈可不加改变使用，或其可以另外含有药学上可接受的载体的药物组合物的形式给予。该方法包括以下步骤：首先确定罹患炎症和/或疼痛的对象，并向该对象给予有效量的活性化合物，所述有效量可治疗炎症和/或疼痛。本文中，“有效量”为通过缓解病理状况或减轻疾病症状来有效地治疗疾病的量。

[0039] 在一个实施方式中，该方法减轻或缓解与炎症相关的症状。本发明提供一种治疗炎症的局部表现的方法，所述炎症的局部表现的特征在于急性或慢性肿胀、疼痛、发红、温度升高或在一些情况中功能丧失。

[0040] 在另一个实施方式中，本发明提供一种缓解疼痛症状的方法，其与疼痛的起因无关。可通过本发明的方法治疗的通用术语“疼痛”包括伤害性、神经性及混合型。本发明减轻不同严重程度的疼痛，即轻度、中度和重度疼痛；急性及慢性疼痛。本发明有效地治疗关节疼痛、肌肉疼痛、腱疼痛、烧伤疼痛及炎症(例如风湿性关节炎)引起的疼痛。

[0041] 在一个实施方式中，本发明用于治疗皮肤上或肌骨骼系统中相关的炎症和/或疼痛。高度神经支配的肌骨骼及皮肤系统具有显示疼痛的高能力。此外，肌骨骼系统具有用于组织肿胀的高能力，皮肤具有用于发红、肿胀及发热的高能力。在肌骨骼系统及皮肤系统中，组织损伤程度通常被放大，其与所致炎症反应不成比例。在例如皮肤中，只是有力的按抚就会引起细胞因子、IL-1及TNF的释放。

[0042] 本发明提供一种治疗炎症和/或疼痛相关的炎性骨骼或肌肉疾病或病症的方法。该方法包括以下步骤：确定有此需要的对象，并将有效量的活性化合物给予给该对象，所述有效量可治疗炎症和/或疼痛。本申请中，“活性化合物”旨在包括4-甲基磺酰基-2-丁烯腈及其药学上可接受的盐或一种或多种异构体。骨骼或肌肉疾病或病症包括肌骨骼扭伤、肌骨骼过劳、跟腱炎、外周神经根病、骨关节炎、关节退行性疾病、风湿性多肌痛、幼年关节炎、痛风、强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎、系统性红斑狼疮、肋软骨炎、腱炎、滑囊炎(例如常见外上髁炎(网球肘)、内上髁炎(投手肘)及大粗隆滑囊炎)、颞下颌关节综合征及纤维肌痛。

[0043] 本发明提供了一种用于治疗与炎性皮肤病相关的炎症和/或疼痛的方法，所述炎性皮肤病是例如皮炎、牛皮癣和痤疮。该方法包括以下步骤：确定有此需要的对象，并将有效量的活性化合物给予给该对象，所述有效量可治疗炎症和/或疼痛。

[0044] 皮肤对环境刺激具有高度反应性且角质细胞的表皮组分是花生四烯酸和促炎细胞因子IL-1及TNF的非常丰富的来源。皮肤树突细胞，朗格汉斯细胞，识别并处理各种淋巴细胞的进一步免疫反应的抗原且所有这些细胞都主要由细胞因子通过它们的特异性细胞表面受体调节。

[0045] 皮炎(也称作湿疹)是皮肤炎症的总称。特定的皮炎类型包括特异性、接触性、钱币状和光诱导性。

[0046] 可有效抑制花生四烯酸诱导的炎症和抑制促炎性介质的4-甲基磺酰基-2-丁烯腈可有效地治疗牛皮癣、痤疮、红斑痤疮和皮炎(特别是接触性皮炎和特应性皮炎)相关的炎症和/或疼痛。

[0047] 本发明的药物组合物可通过局域性给药(local administration)及全身给药加以施用。局域性给药包括局部给药。全身给药包括口服给药、肠胃外(例如静脉内、肌内、皮

下或直肠)及其它全身性给药途径。在全身给药中,活性化合物首先到达血浆然后分布到目标组织中。局部给药和口服给药是本发明的优选的给药途径。

[0048] 组合物的剂量可根据损伤程度及各患者的个体反应变化。对于全身给药,递送的活性化合物的血浆浓度可变化;但一般为$1x10^{-10}$-$1x10^{-4}$摩尔/升,且优选$1x10^{-8}$-$1x10^{-5}$摩尔/升。

[0049] 在一个实施方式中,将组合物局部施用于受影响区域上并擦入其中。组合物局部施用的频率为至少每天1或2次,或每天3至4次,这取决于医学问题及疾病病理是慢性还是急性。一般来讲,外用组合物包括约0.01-20%、或0.05-20%、或0.1-20%、或0.2-15%、0.5-10、或1-5%(w/w)的活性化合物。例如,局部组合物包含约1或5%(w/w)的活性化合物。根据受影响区域的大小,将每剂量0.2-85mL(通常0.2-10mL)的局部组合物施用于个体。活性化合物穿过皮肤并被递送到不适部位。

[0050] 在一个实施方式中,将药物组合物经口服给予对象。口服给药的剂量一般为1-50且优选1-10或1-5mg/kg/天。例如,取决于患者的病症,可以以下剂量向成年人口服施用活性化合物:100-800mg/剂量、或200-600mg/剂量,每天1-4次。

[0051] 在一个实施方式中,将药物组合物皮下给予对象。皮下给药的剂量一般为0.3-20,且优选0.3-3mg/kg/天。

[0052] 本领域技术人员应理解,多种递送机理也适于本发明。

[0053] 本发明用于治疗哺乳动物对象,例如人、马及狗。本发明特别可以用于治疗人。

[0054] 以下实施例进一步说明本发明。这些实施例只是用于说明本发明而不应被视为限制。

实施例

[0055] 实施例1.4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的制备

[0056] (A)依次先使用溴(0.59mole)的叔戊醇(60mL)溶液处理烯丙基氰(0.59mole)的叔戊醇(120mL)和石油醚(370mL)溶液,随后使用乙醇钠的乙醇溶液(345mL,0.60mole)处理。当反应混合物冷却至室温时,通过真空过滤除去固体并对滤液减压浓缩。将残留液体装载在硅胶柱(307.10g)上并使用己烷-乙酸乙酯(19:1;9:1)洗脱。合并适当组分,随后减压浓缩以得到淡黄色液体状的4-溴-2-丁烯腈(47.14g)。

[0057] (B)在约14分钟内向约40℃下搅拌的甲烷亚磺酸钠的含水(4mL)乙醇(120mL)的等摩尔溶液中逐滴加入来自部分(A)的产物(150mmol)。持续加热并搅拌6小时后,对反应混合物进行减压浓缩。对深色残留糖浆(syrup)使用丙酮稀释,随后真空过滤以除去溴化钠。将滤液浓缩为深棕色糖浆,将其装载在硅胶柱(约255g)上,使用氯仿-乙醇(19:1)洗脱。合并适当组分,随后减压浓缩以生成浅琥珀色液体(16.08g)。将该液体(10.48g)装载在硅胶柱(约310g)上,使用氯仿-乙醇-己烷(66:4:30)洗脱。合并适当组分,随后减压浓缩以生成浅琥珀色液体,将该液体溶解在丙酮中并通过0.45μm注射器滤器以除去细小颗粒。浓缩澄清的滤液以生成预期产物(9.71g)。由光谱数据服务公司(Spectral Data Services,Inc.)在400MHz和DMSO-d_6溶液中获取4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的^1H NMR谱。表1显示NMR结果的化学位移数据(ppm)。

[0058]

表 1、4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的 ^1H 化学位移(ppm)

化学位移(ppm)	RIV [a]	质子数目	多重性	分配
1.24-1.28	*0.11*			*杂质*
1.32-1.36	*0.10*			*杂质*
2.09	*3.03*			*丙酮*
2.32-2.36	*0.07*			*杂质*
2.50				*DMSO*
3.0-3.2	73.85	3	d	CH_3SO_2
3.2-3.3	*0.23*			*杂质*
3.5-4.2	*1.22*			*杂质（4 个信号）*
4.1-4.3	47.98	2	dd	$CH_3SO_2CH_2$
4.3-4.4	*0.39*			*杂质*
5.2-5.3	*0.18*			*杂质*
5.72-5.96	*0.49*			*杂质（多个信号）*
6.08	~9.5	1	dm (*J*~16Hz)	$SO_2CH_2CH=CHCN$ (*E*)
6.12	~13		d (*J*~7Hz)	$SO_2CH_2CH=CHCN$ (*Z*)
6.2-6.6	*0.47*			*杂质（多个信号）*
6.64-6.92	23.31	1	dm	$SO_2CH_2CH=CHCN$ (*E,Z*)
6.92-7.12	*0.49*			*杂质（多个信号）*

[a] 相对积分值

[0059] H NMR:δ3.0-3.2(d,3H),4.1-4.3(dd,2H),[6.08(dm,J～16Hz)+6.12(d,J～7Hz),1H],6.64-6.92(dm,1H).

[0060] 4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的结构包含7个质子。所有质子都具有或存在合理的化学位移。甲基和亚甲基质子的化学位移分配是明确的。6ppm和6.2ppm之间的两组多重线可通过其偶联常数(J)区分。J～16Hz与E-构型中烯烃质子的预期偶联常数一致,而J～11Hz与Z-构型中烯烃质子的预期偶联常数一致。基于这些信号的RIV值的比较,E/Z比例为约58/42。由于6.6ppm和7ppm之间信号的复杂性,无法精确测量剩余烯烃质子的偶联常数。该谱含有一些杂质/溶剂峰($RIV_{总}$3.75)。

[0061] 实施例2.凝胶制剂1

[0062] 表2例示了一种含有4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的凝胶制剂。

[0063] 表2

[0064]

	1%凝胶	5%凝胶
活性化合物	1.0%	5.0%
二乙二醇单乙醚	5.0%	5.0%
丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物（CARBOPOL® Ultrez 20共聚物）	0.75%	0.75%
三乙醇胺（三(2-羟乙基)胺）	1.13%	1.13%
对羟基苯甲酸酯	0.07%	0.07%
丙二醇	0.43%	0.43%
纯净水	91.62%	87.62%
总计	100.0%	100.0%

[0065] 实施例3.小鼠中局部施用的活性化合物的抗炎活性

[0066] 该实验中使用由实施例1制备的4-甲基磺酰基-2-丁烯腈。

[0067] 评价试验化合物、吲哚美辛(阳性对照)及载剂在小鼠的局部花生四烯酸诱导的耳朵肿胀模型中的抗炎活性。

[0068] 使用体重22±2g的雄性ICR小鼠并随机分组;试验化合物及载剂对照具有10只小鼠,且吲哚美辛具有5只小鼠。将花生四烯酸(20μl丙酮:乙醇/1:1中0.5mg)局部施用到每只小鼠右耳的前和后表面。在花生四烯酸施用前30分钟及施用后15分钟,类似地施用表2中所列的试验物质及载剂。测量右耳及左耳的厚度且所计算的差异表明右耳炎症。在花生四烯酸施用后60分钟及90分钟时,利用Dyer型号测微规测量耳肿胀,作为炎症指标。根据下式计算抑制百分比:Ic-It/Ic x 100,其中Ic及It分别指对照及经治疗小鼠的耳朵厚度(mm)的增加。使用ANOVA和顿式t检验(Dunnett's t test)来确定载剂对照与治疗组之间的显著差异。显著性定为P<0.05水平。表3总结了施用花生四烯酸后90分钟时测量的结果。

[0069] 表3

[0070]

试验物质	浓度 mM	剂量 mg/20 μL	n	抑制%	P值
载剂 - 丙酮:乙醇 (1:1)	NA	NA	10	NA	
吲哚美辛（阳性对照）	14	0.1	5	58	<0.001
4-甲基磺酰基-2-丁烯腈	375	1.1	10	22	0.002

[0071] 相对于载剂治疗组,试验的化合物导致由花生四烯酸引起的耳朵肿胀被抑制了

22%。经治疗的小鼠与载剂治疗的小鼠之间的差异被认为在统计学上显著(t检验得到p值为0.002)。

[0072] 实施例4.小鼠中通过口服施用的活性化合物的抗炎活性(预示性实施例)

[0073] 将活性化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈溶解在载剂(DMSO)中至5-15mg/ml。向小鼠经口服给予试验化合物、地塞米松(阳性对照)和载剂并评估其在小鼠中局部花生四烯酸诱导的耳朵肿胀模型中的抗炎活性。

[0074] 该实验中使用雄性ICR小鼠。各组(活性化合物、阳性对照和载剂)使用10只小鼠。所有动物都维持在受控的温度(22-24℃)和湿度(60%-70%)环境和12小时光/暗循环下,在使用前持续至少一周。

[0075] 将花生四烯酸(20μl丙酮中0.5mg)局部施用到测试动物右耳的前和后表面。在花生四烯酸施用前30分钟及施用后15分钟,类似地施用表1中所列的试验物质(在载剂中)及载剂。在花生四烯酸前1小时经口管饲给予含试验化合物的载剂(10mL/kg)和载剂(10mL/kg,50-150mg/kg),而在花生四烯酸攻击前3小时经口管饲给予地塞米松。在花生四烯酸诱导耳肿胀后60分钟和90分钟时,测量右耳及左耳的厚度且所计算的差异表明右耳炎症。显著的活性定义为:相对于载剂治疗组,花生四烯酸诱导的耳肿胀中统计学显著的抑制(通过t检验测得p值小于0.05)。

[0076] 实施例5.小鼠中通过口服给药的活性化合物的镇痛活性(福尔马林模型,预示性实施例)

[0077] 福尔马林试验为由福尔马林诱导的组织损伤引起的持续疼痛的模型。伤害性及炎症性疼痛是通过将福尔马林稀溶液注射入爪内诱导的,导致包括爪退缩的伤害防御行为。福尔马林模型包括疼痛的炎性、神经性及中枢机理。疼痛的早期(0至约10分钟)是因为伤害性机理而疼痛的晚期(10-40分钟)是因为炎性疼痛和伤害性机理的组合。利用手动舔动测量值评价疼痛行为。研究终点为舔动事件的次数。(Hunskaar等,Pain,30:103-114,1987;Li等,Molecular Pain,6:11,2010)

[0078] 研究中每组使用10只小鼠。在测试前(时间0),将小鼠限制在布中并向左后爪的背侧面皮下注射20μL 5%福尔马林溶液。经口管饲以5mL/kg的体积向小鼠给予载剂对照(DMSO)和试验化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈(在DMSO中)。试验化合物的量为每剂量100或500mg/kg。

[0079] 以8mg/kg通过皮下注射向小鼠给予含阳性对照吗啡的盐水,之后立即注射福尔马林并在时间零处测试。

[0080] 福尔马林注射后,将动物放入各自笼中,以人工方式观察60分钟。以五分钟的间隔记录舔动事件,总共持续60分钟。

[0081] 以5分钟时间间隔绘制载剂对照、吗啡治疗及试验化合物治疗的小鼠的福尔马林注射后的不同时间点的舔动事件的次数。

[0082] 计算载剂、阳性对照及试验化合物在0-10分钟与10-40分钟之间的每分钟舔动事件次数。每分钟舔动事件的统计学显著的降低表示该试验化合物可有效地治疗急性伤害性疼痛(早期)或炎性伤害性疼痛(晚期)。

[0083] 实施例6.小鼠中通过局部给药的活性化合物的镇痛活性(福尔马林模型,预示性实施例)

[0084] 动物及治疗方案与实施例5中所述的那些类似，不同之处如下。

[0085] 通过将小鼠左后爪浸在各自溶液中约30秒来局部给予试验化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈(载剂中375mM，n＝10)及载剂对照(丙酮:乙醇1:1，n＝10)。然后，收回爪并利用纸巾擦拭以避免过度皮肤干燥。

[0086] 以盐水中8mg/kg通过皮下注射向小鼠给予阳性对照吗啡(n＝10)。

[0087] 在福尔马林注射前15分钟时，皮下给予吗啡一次。在福尔马林注射前60分钟时，两次局部给予(BID)试验化合物和载剂对照。

[0088] 福尔马林注射后，将动物放入各自笼中，以人工的方式观察60分钟。以5分钟间隔记录舔动事件，总共持续40分钟。

[0089] 测定载剂对照、吗啡治疗及试验化合物治疗的小鼠在福尔马林注射后的不同时间点的舔动事件次数。

[0090] 计算载剂、阳性对照及试验化合物在0-10分钟与10-40分钟之间的每分钟舔动事件次数。进行双样品t检验以比较载剂组与试验化合物组。显著性定为$P<0.05$。

[0091] 实施例7.慢性缩窄性损伤模型中活性化合物的镇痛活性(预示性实施例)

[0092] 外周神经病变可产生综合征，其除了自发性疼痛外还包括对轻微接触的过度应答(触觉异常性疼痛)。慢性缩窄性损伤为一种神经性疼痛模型。

[0093] 使用雄性Sprague Dawley大鼠。在戊巴比妥(50mg/kg，5ml/kg，i.p.)麻醉下，在中-股水平下将坐骨神经暴露。将四条结扎线(4-0铬肠线)以约1mm的间隔松弛地扎在神经上。然后，在试验前，将动物单独地放入具有软垫料的笼中7天。坐骨神经的缩窄产生神经损伤及单侧神经性疼痛。

[0094] 在实验那天，在试验前，动物不能进食过夜。将大鼠放在金属丝网支架上的倒置的树脂玻璃笼中并使之适应20至30分钟。通过Chaplan上/下法利用von Frey细丝对左后爪的趾面评价机械异常疼痛。参见Chaplan等，J.Neuroscience Methods，53:55-63，1994。

[0095] 仅在以下情况下预先选择大鼠进行实验：神经结扎(治疗前)后7-14天，相对于神经结扎前(结扎前)单独爪的应答减少10克力，明显存在异常疼痛。

[0096] 根据实施例2，将活性化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈制备成凝胶制剂。

[0097] 评价凝胶制剂中的活性化合物(1或5％，局部给药)、DMSO中的活性化合物(500mg/kg，口服给药)、吗啡(阳性对照，皮下，盐水中8mg/kg)、局部载剂(不含有活性化合物的凝胶载剂)及口服载剂(DMSO)。

[0098] 向左后爪的趾面经口服或局部给予试验物质或载剂。在单剂量的测试物质或载剂之前30分钟(治疗前)和之后1和3小时(治疗后)进行30分钟的机械异常性疼痛试验。测量对照及试验化合物的爪缩回阈值。

[0099] 实施例8.通过局部给药治疗膝疼痛(预示性实施例)

[0100] 目的：为了研究局部凝胶制剂中活性化合物在患有标准NSAID治疗暂时停止后与骨关节炎相关的轻微至严重膝疼痛的人患者中的效力。此研究集中在疼痛性关节炎引起的症状。临床试验将膝关节炎作为其他肌骨骼病症的明确范例。

[0101] 局部制剂：此实施例使用包含1％和5％的活性化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的凝胶制剂(实施例2)。安慰剂含有不具有活性化合物的相同凝胶。

[0102] 方法：随机、双盲、安慰剂对照、平行治疗多中心临床活性研究。

[0103] 患者患有疼痛性膝关节炎，被稳定剂量的标准NSAID治疗控制至少2个月，中断NSAID持续7天洗脱期。然后，以1:1:1比率(1％活性凝胶、5％活性凝胶、安慰剂)随机分配患者。招募总共150名患者。

[0104] 将活性凝胶或安慰剂施用于受影响的膝盖，一天三次，持续12周，总共进行252次治疗，清醒时每4-6小时给药。

[0105] 治疗患者12周，再随访4周。第12周就诊后，重新开始NSAID。

[0106] 评价标准：

[0107] 安全性：

[0108] • 整个研究中的不良事件(AE)。

[0109] • 招募时(-7天，开始NSAID洗脱期)，基线(第1天，开始治疗)，第12周及第16周的身体检查。

[0110] • 招募时(-7天，开始NSAID洗脱期)，基线(第1天，开始治疗)及第2、4、6、12及16周的生命体征。

[0111] • 基线(第1天)、第4、8、12及16周的临床实验测量。

[0112] 临床活性：

[0113] 主要临床活性参数为目标关节的疼痛测量，其利用视觉模拟等级(VAS)及西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)指数疼痛亚量表量化。记录治疗对膝盖肿胀、触痛及炎症的影响，也记录治疗后疼痛减轻或根除的时间。

[0114] 研究终点：

[0115] 主要的临床活性终点为：

[0116] • 从基线(第1天)到第12周在WOMAC功能障碍指数疼痛亚量表中的变化(等级0-20)

[0117] 次要的临床活性终点为：

[0118] • 从基线(第1天)到第12周在WOMAC功能障碍指数亚量表中的变化：

[0119] -僵硬度(等级0-8)。

[0120] -身体功能(等级0-68)。

[0121] • 从基线(第1天)到第12周在VAS疼痛评分中的变化(0-100)。

[0122] • 从基线(第1天)到第2周在VAS疼痛评分中的变化(0-100)。

[0123] • 在基线(第1天)与在第1天第一次施用后的第4及12周之间研究者评价肿胀、触痛及炎症的变化。

[0124] • 在每次局部施用活性凝胶或安慰剂凝胶后疼痛减轻或根除的时间。

[0125] • 使用急救药物(APAP)。

[0126] 实施例9.通过口服给药治疗膝疼痛(预示性实施例)

[0127] 此实验的设计及方案与实施例9中所述类似，不同之处在于活性化合物及安慰剂以口服途径给予。

[0128] 口服制剂：此实施例使用含有10、100或1000mg活性化合物4-甲基磺酰基-2-丁烯腈的片剂制剂。安慰剂具有不含活性化合物的相同片剂制剂。

[0129] 方法：

[0130] 然后以1:1:1:1比率(10mg:100mg:1000mg:安慰剂)随机分配患者。招募总共200名

患者。

[0131] 将活性片剂或安慰剂经口服给予各患者，一天两次，持续12周，总共进行168次治疗，清醒时每12小时给药。治疗患者12周，再随访4周。

[0132] 评价标准与实施例9中所描述的相同。

[0133] 应理解，上文描述了本发明的优选实施方案，并可进行修改而不背离权利要求书所限定的本发明的范围。