

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/35

A61P 25/00

//A61K31/18,31/34



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97198456.5

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105559C

[22] 申请日 1997.7.16 [21] 申请号 97198456.5

[30] 优先权

[32] 1996.10.8 [33] US [31] 60/027,687

[86] 国际申请 PCT/US97/12350 1997.7.16

[87] 国际公布 WO98/15270 英 1998.4.16

[85] 进入国家阶段日期 1999.4.1

[71] 专利权人 奥索·麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·P·尚克 K·维尔德

[56] 参考文献

US4513006A 1985.04.23 A61K31/09

WO9713510A 1997.04.17 A61K31/35

审查员 闻 雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

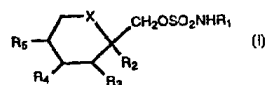
代理人 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 6 页

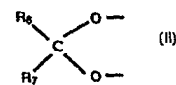
[54] 发明名称 用于治疗神经病性疼痛的抗惊厥衍生物

[57] 摘要

本发明公开了治疗神经病性疼痛的方法,该方法包括,向患有所述病症的哺乳动物施用治疗有效量的用于治疗所述病症的式(I)化合物,其中 X 是 CH₂或氧;R₁是氢或烷基;R₂、R₃、R₄和 R₅彼此独立地是氢或低级烷基,并且当 X 是 CH₂时,R₄和 R₅可以是连接在一起形成苯环的烯烃基团,当 X 是氧时,R₂和 R₃和/或 R₄和 R₅合在一起可以是式(II)的亚甲二氧基,其中 R₆和 R₇相同或不同,分别是氢、低级烷基,或者 R₆和 R₇均是烷基并连在一起形成环戊基或环己基环。



(I)



(II)

-
- 5
1. 治疗有效量的托吡酯在制备治疗神经病性疼痛的药物中的用途。
 2. 权利要求1的用途，其中的治疗有效量为约50-400mg。
 3. 权利要求1的用途，其中的量为约25-200mg。

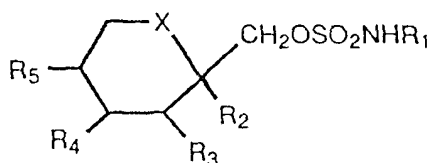
用于治疗神经病性疼痛的抗惊厥衍生物

5

发明背景

式I化合物是新型结构的抗癫痫化合物,

10



15

20

25

该化合物在动物实验中是非常有效的抗惊厥剂(Maryanoff, B.E., Nortey, S.O., Gardocki, J.F., Shank, R.P.和 Dodgson, S.P. 药物化学杂志(J. Med. Chem.) 30, 880-887; Maryanoff, B.E., Costanzo, M.J., Shank, R.P., Schupsky, J.J., Ortegon, M.E.,和 Vaught H.L. 生物有机和药物化学通讯(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)3, 2653-2656, 1993)。美国专利 4513006 要求保护了这些化合物。其中一种称为托吡酯的化合物[2,3:4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯]已在人类癫痫临床实验中被证实可以在治疗单纯性和复合性局灶癫痫发作和继发性全身性癫痫发作中用作辅助治疗或单独治疗(E.FAUGHT, B.J. WILDER, R.E. RAMSEY, R.A. REIFE, L.D.KRAMER, G.W. PLEDGER, R.M. KARIM 等, 癫痫(Epilepsia) 36(S4) 33, 1995; S.K. SACHEDO, R.C. SACHDEO, R.A. REIFE, P.LIM 和 G.PLEDGER, 癫痫 36(S4) 33, 1995), 该化合物目前已在英国、芬兰、瑞典和瑞士上市, 用于治疗伴有或没有继发性全身性癫痫发作的单纯性和复合性局灶癫痫发作。全球的许多国家, 包括但不限于美国, 对管理部门许可的申请目前尚未获得批准。

30

最初发现式I化合物在传统的小鼠最大电休克癫痫发作(MES)试验中具有抗惊厥活性(SHANK, R.P., GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY, J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O.和 MARYANOFF, B.E., 癫痫 35 450-460, 1994)。随后的研究表明, 式I化合物在大鼠的 MES 试验中也是非常有效的。最近发现, 托吡酯可以在多种啮齿动物癫痫模型(J. NAKAMURA,

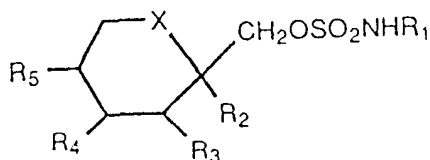
S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHII, K. ISHIIHARA, T. SERIKAWA, J. YAMADA 和 M. SASA, 欧洲药理学杂志(Eur. J. Pharmacol.)254 83-89, 1994)和引发的癫痫动物模型(A. WAUQUIER 和 S. ZHOU, 癫痫研究(Epilepsy Res.) 24 73-77, 1996)中有效地阻断的癫痫发作。

- 5 最近对托吡酯进行的临床研究显示出了以前未发现的药理学特性, 表明托吡酯可用于治疗某些其它疾病。其中的一种疾病是神经病性疼痛。

本发明的公开

因此, 已发现式 I 化合物可用于治疗神经病性疼痛

10

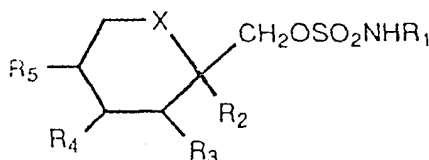


其中 X 是 O 或 CH₂, R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如下所定义。

- 15 优选实施方案的详细描述

本发明的氨基磺酸酯具有下式(I)的结构

20

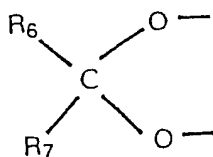


其中

X 是 CH₂ 或氧;

R₁ 是氢或烷基;

- 25 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 彼此独立地是氢或低级烷基, 并且当 X 是 CH₂ 时, R₄ 和 R₅ 可以是连接在一起形成苯环的烯烃基团, 当 X 是氧时, R₂ 和 R₃ 和/或 R₄ 和 R₅ 合在一起可以是式(II)的亚甲二氧基,



30

其中

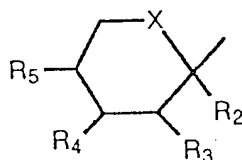
R_6 和 R_7 相同或不同, 分别是氢、低级烷基, 或者 R_6 和 R_7 均是烷基并连在一起形成环戊基或环己基环。

R_1 优选是氢或 1-4 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基和异丙基。在整个说明书中, 烷基包括直链和支链的烷基。 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 的烷基是约 1-3 个碳的烷基, 例如甲基、乙基、异丙基和正丙基。当 X 是 CH_2 时, R_4 和 R_5 可以合在一起形成与含有 X 的 6 元环稠合的苯环, 即 R_4 和 R_5 是链三烯基团 $=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 。

一组优选的式(I)化合物是, 当 X 是氧时, R_2 和 R_3 以及 R_4 和 R_5 分别是式(II)的亚甲二氧基, 其中 R_6 和 R_7 是氢或烷基, 或合在一起形成螺环戊基或环己基环, 特别优选其中 R_6 和 R_7 均是烷基如甲基。第二组化合物是, 其中 X 是 CH_2 并且 R_4 和 R_5 连在一起形成苯环。第三组式(I)化合物是, 其中 R_2 和 R_3 均是氢。

式(I)化合物可以通过如下方法合成:

(a) 将式 RCH_2OH 的醇与式 ClSO_2NH_2 或 $\text{ClSO}_2\text{NHR}_1$ 的氯代氨基磺酸酯在碱如丁醇钾或氢化钠的存在下、在约 -20°C 至 25°C 下、在溶剂如甲苯、THF 或二甲基甲酰胺中反应, 其中 R 是下式(III)的部分



20

(b) 将式 RCH_2OH 的醇与式 SO_2Cl_2 的硫酰氯在碱如三乙胺或吡啶的存在下、在约 -40°C 至 25°C 下、在溶剂如乙醚或二氯甲烷中反应生成式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ 的氯代硫酸酯。

25 然后可将式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ 的氯代硫酸酯与式 R_1NH_2 的胺在约 40°C - 25°C 下、在溶剂如二氯甲烷或乙腈中反应生成式(I)化合物。(b)的反应条件也可参见 T. Tsuchiya 等, 四面体通讯(Tet. Letters), 36 3365-3368(1978)。

(c) 按照 M. Hedayatullah 在四面体通讯 2455-2458(1975)中的描述, 将式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ 的氯代硫酸酯与金属叠氮化物如叠氮化钠在溶剂如二氯甲烷或乙腈中反应生成式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{N}_3$ 的叠氮基硫酸酯。然后将叠氮基硫酸酯通过催化氢

30

化、例如用贵金属和 H_2 或通过与金属铜在溶剂如甲醇中加热还原生成式(I)化合物。

式 RCH_2OH 的原料可购买到或是本领域已知的。例如, 其中 R_2 和 R_3 以及 R_4 和 R_5 均相同并且是式(II)基团的式 RCH_2OH 的原料可以通过 R.F. Brady 在糖研究 (Carbohydrate Research) Vol. 14, 35-40 页(1970)中所述的方法制得, 或通过将 R_6COR_7 酮或醛的三甲基硅烷基烯醇醚与果糖在约 $25^\circ C$ 下、在溶剂如卤代烃例如二氯甲烷中、在质子酸如盐酸或 Lewis 酸如氯化锌的存在下反应制得。三甲基硅烷基烯醇醚的反应参见 G.L. Larson 等, 有机化学杂志(J. Org. Chem) Vol. 38(22), 3935(1973)。

此外, 可以通过常规的还原方法将式 $RCOOH$ 和 $RCHO$ 的羧酸和醛还原成式 RCH_2OH 的醇, 例如, 与氢化锂铝、硼氢化钠或硼烷-THF 配合物在惰性溶剂如二甘醇二甲醚、THF 或甲苯中、在约 $0^\circ C$ - $100^\circ C$ 下反应, 参见, 例如 H.O. House “现代合成反应” 第2版, 45-144 页(1972)。

式 I 化合物还可以通过 US 5387700 中公开的方法制备, 该文献引入本文作为参考。

式 I 化合物包括各种单独的异构体及其外消旋体, 例如 6 元环上 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 的各种 α 和 β 连接, 即, 在图的平面下方或平面上方。优选亚甲二氧基(II)的氧是连接在 6 元环的同一侧。

式 I 化合物治疗神经病性疼痛的活性首先在评估托吡酯在神经病性疼痛动物模型中的效力的临床前期研究中证实。S.H. KIM 和 J.M. CHUNG(疼痛, 50 355-363, 1992)首先记载并发展了该模型, 该模型被称为 “Kim 和 Chung 模型”

取体重在 150-250g 之间的雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 在其身体的一侧, 在脊髓和坐骨神经(后腿内)的入口之间将 L5 和 L6(腰椎区)脊神经紧紧结扎(用手术线系紧)。该方法可在结扎的身体同侧后爪(受影响的爪)导致异常性疼痛(对正常无害刺激的疼痛反应)和痛觉过敏(对正常疼痛刺激的过激反应), 但不会使该爪丧失功能。试验对象仍可爬行并使用受影响的爪。几天内, 将试验对象置于带有金属丝网底的升高的观察室内(约 $4'' \times 6'' \times 10''$)。用 von Frey 毛发(被调整至在一定量压力下弯曲的单丝, 压力范围从 0.41-45.1g)在爪底的特定区域施加逐渐增加的压力。根据 S.R. CHAPLAN 等(神经学方法杂志(J. Neurosci. Meth.)53 55-63, 1994)的方法, 通过记录受影响的爪从逐渐增加的刺激中回缩时的不同压力来测定触觉的异

常疼痛。动物在其未受影响的爪对 12-15g 的压力产生反应，而 Kim 和 Chung 模型
的动物在其受影响的爪对 1-3g 的压力产生反应。可用于该研究的大鼠的截止值
为，在手术 7 天后，受影响的爪可对 4g 或更低的压力产生反应。

用三种剂量(3、10 和 30mg/kg)的托吡酯测定在 Kim 和 Chung 模型中对神经病
5 性疼痛的口服活性；口服给药 ULTRAM™(盐酸曲马多, 60mg/kg)作为阳性对照(D.
BIAN 等, 镇痛(Analgesia) 2 57-62, 1996)。正如所预期的，盐酸曲马多(60mg/kg, 口
服)可降低 Chung 模型大鼠受影响爪的敏感性，开始为 3g，给药后 2 小时达到峰值
13.9g；8 小时后，敏感性恢复至 4.6g(n=4)。托吡酯(30mg/kg, 口服)也可降低 Chung
模型大鼠受影响爪的敏感性，最初为 3.0g，1 小时达到峰值 8.9g；8 小时时，敏感
10 性缓慢恢复至 6.3g 并在给药后 24 小时后仍保持在 5.6g(n=4)。较小剂量的托吡酯
效果较弱，敏感性改变的最大值在 4 小时为 2.9g(3mg/kg, 口服)，在 8 小时为
5.2g(10mg/kg, 口服)，但这些影响在该研究中被认为是不显著的(n=4)。

托吡酯在该神经病性疼痛动物模型中的长效抗异常性疼痛作用表明该药物
可用于治疗人的神经病性疼痛。

15 在治疗神经病性疼痛时，对于普通成年人，式(I)化合物的每日口服剂量约为
50-400mg，通常分两次给药。每单位剂量可含有约 25-200mg 活性成分。

为了制备本发明的药物组合物，可根据常规的药物混合技术将一种或多种式
(I)的氨基磺酸酯化合物与药物载体紧密混合，根据给药(例如通过口服、栓剂、或
胃肠外给药)所需的制剂形式，所述载体可以是各种形式的。在制备口服剂量形式
20 的组合物时，可以使用任何常用的药物介质。因此，对于液体口服制剂例如混悬
剂、酏剂和溶液剂，适宜的载体和添加剂包括水、乙二醇、油、醇、矫味剂、防
腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂如散剂、胶囊和片剂，适宜的载体和添加剂
包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，
因此片剂和胶囊代表了最佳的口服剂量单位形式，在该情况下，很明显使用的是
25 固体药物载体。如需要，可将片剂通过常规技术进行糖包衣或肠溶包衣。栓剂可
使用可可脂作为载体进行制备。对于胃肠外给药，载体通常包括无菌水，但也可
以包含其它成分，例如用于增加溶解度或用于防腐的成分。还可以制备可注射混
悬剂，为此，可使用适宜的液体载体、悬浮剂等。

通常可将托吡酯以含有 25mg、100mg 或 200mg 活性成分的圆形片剂的形式
30 口服给药。所述片剂含有如下惰性成分：含水乳糖、预胶化淀粉、微晶纤维素、

淀粉甘醇酸钠、硬脂酸镁、纯净水、巴西棕榈蜡、羟丙甲基纤维素、二氧化钛、聚乙二醇、合成氧化铁和吐温 80。

每剂量单位(例如片剂、胶囊、散剂、注射剂、一茶匙的容量、栓剂等)的本发明药物组合物可以含有约 25-约 200mg 活性成分。