



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102471347 B

(45) 授权公告日 2015.07.29

(21) 申请号 201080029572.2

A61K 31/404(2006.01)

(22) 申请日 2010.06.28

A61P 29/00(2006.01)

(30) 优先权数据

61/221,424 2009.06.29 US

(56) 对比文件

CN 1938031 A, 2007.03.28, 摘要, 说明书第1-3页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.12.29

WO 2008046046 A1, 2008.04.17, 说明书第1-8, 10-12页, 权利要求27.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/040187 2010.06.28

WO 2006110917 A2, 2006.10.19, 说明书第1, 11, 64-78页, 第247页化合物428.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/002708 EN 2011.01.06

WO 2006110917 A2, 2006.10.19, 说明书第1, 11, 64-78页, 第247页化合物428.

(73) 专利权人 泽农医药公司

审查员 付伟

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 麦克海里·乔威夫 傅建民

琼·杰克库·卡迪厄

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51) Int. Cl.

C07D 491/22(2006.01)

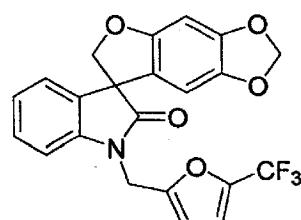
权利要求书2页 说明书35页 附图5页

(54) 发明名称

螺-羟吲哚化合物的对映异构体及其作为治疗剂的用途

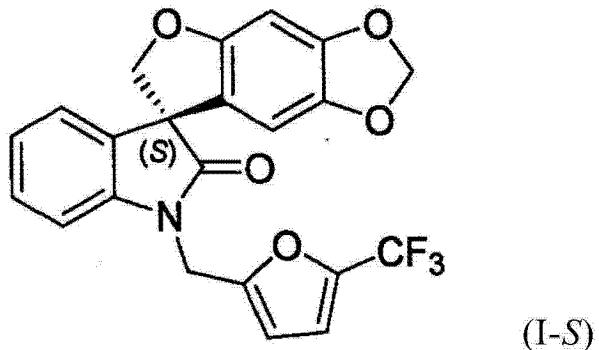
(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。这种(S)-对映异构体用于治疗由调节电压门控钠通道而改善或减轻的诸如疼痛的疾病或疾病状态。



(I)

1. 具有下式 (I-S) 的  $1' - \{[5-(\text{三氟甲基})\text{呋喃}-2-\text{基}] \text{甲基}\}$  螺 [ 呋喃并 [2, 3-f] [1, 3] 苯并间二氧杂环戊烯 -7, 3'- 吲哚 ]-2' (1' H)- 酮的 (S)- 对映异构体或包含药物可接受的赋形剂和所述 (S)- 对映异构体的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物的疾病或疾病状态的药物中的用途,



其中所述 (S)- 对映异构体基本没有 (R)- 对映异构体, 所述疾病或疾病状态选自疼痛、瘙痒症、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病、精神疾病、神经系统疾病和发作及其组合。

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述疾病或疾病状态为疼痛。

3. 如权利要求 2 所述的用途, 其中所述疼痛与选自以下的疾病或疾病状态相关 :HIV、HIV 治疗诱导的神经病、三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病神经病变、复杂区域疼痛综合症、阵发性剧痛症、急性疼痛、热敏感、类肉状瘤病、肠易激综合征、克罗恩病、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症、瘙痒症、高胆固醇血症、良性前列腺增生、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、发作性肌张力障碍、周期性瘫痪、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、周围神经损伤、癌症、癫痫、局部和全身强直性发作、不宁腿综合症、心率不齐、纤维肌痛、由中风、青光眼或神经损伤导致的缺血性疾病状态、快速性心率不齐、心房颤动和心室颤动, 及其组合。

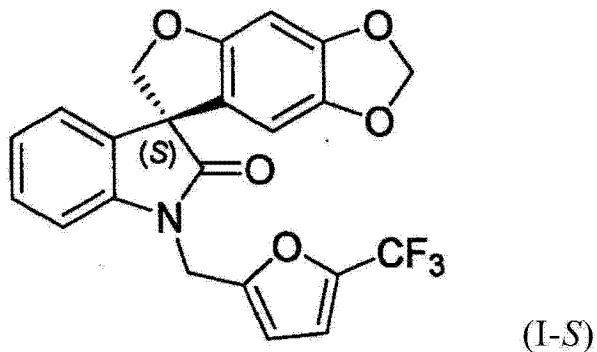
4. 如权利要求 2 所述的用途, 其中所述疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌痛、牙痛、化疗痛、外伤痛、外科手术痛、分娩阵痛、头痛、幻肢痛、周围神经损伤疼痛及其组合。

5. 如权利要求 2 所述的用途, 其中所述疼痛选自慢性痛、持续性痛、外周介导的疼痛或中枢介导的疼痛。

6. 如权利要求 2 所述的用途, 其中所述疼痛选自三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛、急性疼痛、家族性红斑肢痛症、原发性红斑肢痛症、家族性直肠痛或纤维肌痛。

7. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述疾病或疾病状态为瘙痒症。

8. 具有下式 (I-S) 的  $1' - \{[5-(\text{三氟甲基})\text{呋喃}-2-\text{基}] \text{甲基}\}$  螺 [ 呋喃并 [2, 3-f] [1, 3] 苯并间二氧杂环戊烯 -7, 3'- 吲哚 ]-2' (1' H)- 酮的 (S)- 对映异构体或包含药物可接受的赋形剂和所述 (S)- 对映异构体的药物组合物在制备用于抑制哺乳动物  $\text{Na}_v1.7$  钠通道的药物中的用途,



其中所述 (S)- 对映异构体基本没有 (R)- 对映异构体。

9. 如权利要求 4 所述的用途, 其中所述头痛选自慢性头痛、偏头痛、窦性头痛或紧张性头痛。

## 螺 - 羟吲哚化合物的对映异构体及其作为治疗剂的用途

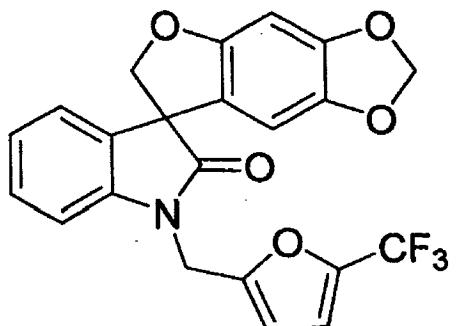
### 发明领域

[0001] 本发明涉及具体的螺 - 羟吲哚化合物的对映异构体, 特别涉及对映异构体在用于治疗哺乳动物、优选为人的疾病或疾病状态的人或兽医疗法中的用途, 所述疾病或疾病状态通过调节、优选通过抑制电压门控钠通道而改善或缓和。

### [0002] 发明背景

[0003] 所公开的内容通过引用全部并入本文的第 WO 2006/110917 号 PCT 公开专利申请公开了某些螺 - 羟吲哚化合物, 特别是 1' - {[5-(三氟甲基) 呋喃 -2- 基] 甲基} 螺 [呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯 -7,3' - 吲哚 ]-2' (1' H)- 酮, 即下列式 (I) 化合物:

[0004]



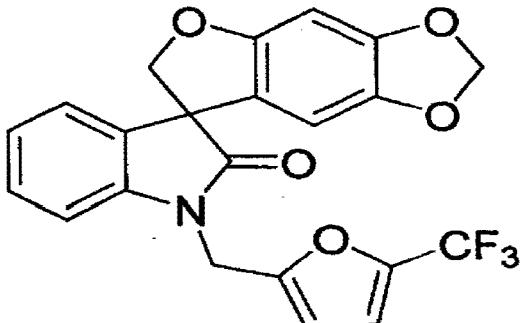
(I)。

[0005] 本文公开的这些化合物在治疗哺乳动物、优选为人的诸如疼痛的疾病或疾病状态中是有用的, 所述疾病或疾病状态通过调节、优选通过抑制电压门控钠通道而改善或缓和。

### [0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及下述发现: 下列式 (I) 化合物的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体表明在抑制电压门控钠通道活性的效力中的差异

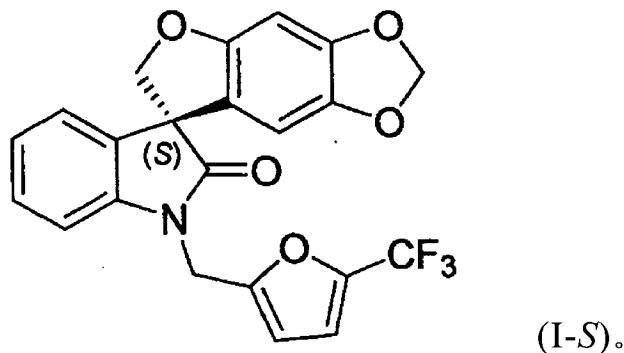
[0008]



(I)。

[0009] 因此, 在一方面, 本发明提供了 1' - {[5-(三氟甲基) 呋喃 -2- 基] 甲基} 螺 [呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯 -7,3' - 吲哚 ]-2' (1' H)- 酮的 (S)- 对映异构体, 即下式 (I-S) 的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药

[0010]



[0011] 优选地,该(S)-对映异构体基本没有(R)-对映异构体。

[0012] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药以及一种或多种药物可接受的赋形剂。

[0013] 在一个实施方案中,本发明提供了包含如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药的药物组合物,所述(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药在药物可接受的载体中并且在当给予动物、优选哺乳动物、最优选人时为有效治疗疼痛相关的疾病或疾病状态的量。

[0014] 在另一方面,本发明提供了与如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药以及一种或多种其它现有治疗或其任何组合相结合的药物治疗,以便增加现有或未来药物治疗的效力或降低与现有或未来药物治疗有关的副作用。在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其将如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药与用于本发明所列适应症的已建立或未来的治疗相结合。

[0015] 在另一方面,本发明提供了治疗哺乳动物、优选为人的疾病或疾病状态的方法,其中所述疾病或疾病状态选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病、精神疾病、神经系统疾病和发作及其组合,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所列的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。

[0016] 在另一方面,本发明提供了治疗哺乳动物、优选为人的疼痛的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。

[0017] 在另一方面,本发明提供了治疗或减轻疾病、疾病状态或病症的严重性的方法,其中包括但不限于Na<sub>v</sub>1.1、Na<sub>v</sub>1.2、Na<sub>v</sub>1.3、Na<sub>v</sub>1.4、Na<sub>v</sub>1.5、Na<sub>v</sub>1.6、Na<sub>v</sub>1.7、Na<sub>v</sub>1.8或Na<sub>v</sub>1.9电压门控钠通道的一种或多种电压门控钠通道蛋白的激活或过度激活涉及所述疾病、疾病状态或病症,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所列的优选基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。

[0018] 在另一方面,本发明提供了哺乳动物、优选为人的与电压门控钠通道活性有关的疾病或疾病状态的治疗方法。因此,本发明提供了治疗哺乳动物、优选为人的疾病或疾病状态的方法,其通过调节、优选通过抑制电压门控钠通道来改善或减轻所述疾病或疾病状态。这种疾病或疾病状态的实例包括但不限于,任何性质和起源的疼痛、与HIV有关的疼痛,HIV治疗诱导的神经病、三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病神经病变、复杂区域疼痛综合征(CRPS)、阵发性剧痛症(PEPD)、急性疼痛(eudynia)、热敏感、类肉状瘤病、肠易

激综合征、克罗恩病、与多发性硬化 (MS) 有关的疼痛、与 MS 有关的运动损伤、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、瘙痒症、高胆固醇血症、良性前列腺增生、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、发作性肌张力障碍、周期性瘫痪、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、由于暴露于杀虫剂或促进神经元或肌肉过度兴奋的其它作用剂导致的疾病，家族性红斑肢痛症、继发性红斑肢痛症、家族性直肠痛、家族性面部疼痛、偏头痛、头痛、神经痛样头痛 (neuralgiform headache)、家族性偏瘫性偏头痛、与头部疼痛有关的疾病状态、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤、癌症、癫痫、局部和全身强直性发作、不宁腿综合征、心率不齐、纤维肌痛、在由中风、青光眼或神经损伤导致的缺血性疾病状态下的神经保护、快速性心率不齐、心房颤动以及心室颤动，其中所述方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所列的优选基本没有 (R)- 对映异构体的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。

[0019] 在另一方面，本发明提供了通过抑制经过哺乳动物电压门控钠通道的离子流来治疗哺乳动物、优选为人的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所列的优选基本没有 (R)- 对映异构体的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药。

[0020] 在另一方面，本发明提供了减少经过哺乳动物细胞的电压门控钠通道的离子流的方法，其中所述方法包括使所述细胞与如上所列的优选基本没有 (R)- 对映异构体的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药接触。

[0021] 本发明进一步提供了如上所列的优选基本没有 (R)- 对映异构体的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药在制备治疗与电压门控钠通道的活性有关的疾病或疾病状态的药物组合物中的用途。因此，本发明提供了如上所列的优选基本没有 (R)- 对映异构体的 (S)- 对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药在制备治疗疾病或疾病状态的药物组合物中的用途，所述疾病或疾病状态通过调节、优选通过抑制电压门控钠通道而改善或缓和。

#### [0022] 附图简述

[0023] 下列附图构成了本说明书的一部分并被本说明书包括以进一步证明本发明的某些方面。通过参照一个或多个这些附图以及本文给出的具体实施方案的详细描述可更好的理解本发明。

[0024] 图 1 示出本文生物实施例 1 的脉流入检验中的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体的浓度 - 反应关系。

[0025] 图 2 示出本文生物实施例 3 的炎症性疼痛模型中口服给药形式的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体的效力比较。

[0026] 图 3 示出本文生物实施例 3 的神经性疼痛模型中局部给药形式的 (S)- 对映异构体与 (R)- 对映异构体的效力比较。

[0027] 图 4 示出生物实施例 7 所述的体内检验中的未处理小鼠的组胺诱导瘙痒的时间过程。数据表示为平均值 ± SD 瘙痒次数。

[0028] 图 5 示出针对包含 8% (w/v) (S)- 对映异构体的局部施用软膏剂的组胺诱导瘙痒的效力。数据表示为平均值 ± SD 瘙痒次数。

[0029] 图 6 示出当口服而非局部给予时, (S)- 对映异构体对组胺诱导的瘙痒的效力。数据表示为平均值 ± SD 瘙痒次数。

[0030] 发明详述

[0031] 定义

[0032] 除非相反指出, 如本说明书和附属权利要求书所用的下列术语具有指出的含义:

[0033] “痛觉缺失”是指对正常情况下为疼痛的刺激的反应缺少疼痛。

[0034] “异常性疼痛”是指诸如压力或光接触的正常无害的感觉被感受为疼痛的疾病状态。

[0035] “对映异构体”是指能够以具有不同空间构型的两种不同的同质异构形式存在的不对称分子。用于标明或提及对映异构体的其它术语包括“立体异构体”(因为手性中心周围的不同构造或立体化学;虽然所有的对映异构体都是立体异构体,但不是所有的立体异构体都是对映异构体)或者“光学异构体”(因为纯对映异构体的光学活性,其为不同纯对映异构体以不同方向旋转平面偏振光的能力)。因为它们不具有对称面,所以对映异构体与其镜像不是相同的;以两种对映异构形式存在的分子是手性的,这是指它们能够被认为出现“左”手和“右”手形式。有机分子中最常见的手性原因是与四个不同取代基或基团结合的四面体的碳的存在。这样的碳称为手性中心或手性(stereogenic)中心。指出在手性中心的原子三维构造(或构型)的方法是为了指出当最低优先基团指向远离假定的观察者时优先基团的构造。如果剩余三个基团的构造从高级到低级是顺时针的,则手性中心具有“R”(或“D”)构型;如果该构型是逆时针的,则手性中心具有“S”(或“L”)构型。

[0036] 对映异构体具有相同的经验化学式,并且通常在其反应、其物理性质及其光谱性质中是化学相同的。然而,对映异构体显示出对其它不对称化合物的不同化学反应性,并对不对称物理干扰显示出不同反应。最常见的不对称干扰是偏振光。

[0037] 对映异构体能够旋转平面偏振光;因此,对映异构体是光学活性的。相同化合物的两种不同对映异构体将以相反方向旋转偏振光;因此,对于假定的观察者,能够向左或逆时针旋转光(这为左旋“1”或负号或“-”),或者能够向右或顺时针旋转光(这为右旋或“d”或加号或“+”)。旋光度的符号(+)或(-)不涉及R、S标志。等量的两种手性对映异构体的混合物称为外消旋混合物或外消旋体,并且通过符号(+/-)或前缀“d, 1”表示以标明右旋和左旋形式的混合物。如本文所述的式(I)化合物是外消旋体。外消旋体或外消旋混合物显示出零旋光度,因为存在等量的(+)和(-)形式。通常,单一对映异构体的存在仅以一个方向旋转偏振光;因此,单一的对映异构体称为光学纯的。

[0038] 标志“R”和“S”用于表示手性中心周围的分子的绝对构型。该标志可以前缀或后缀的形式出现;可以从或可以不从由连字符命名的对映异构体中分离它们;它们可以带有或可以不带有连字符;并且它们可以被或可以不被括号包围。

[0039] 本文采用的标志或前缀“(+)”和“(-)”表示化合物平面偏振光的旋转符号,“(-)”是指化合物为左旋(向左旋转)。前缀为(+)的化合物是右旋(向右旋转)。

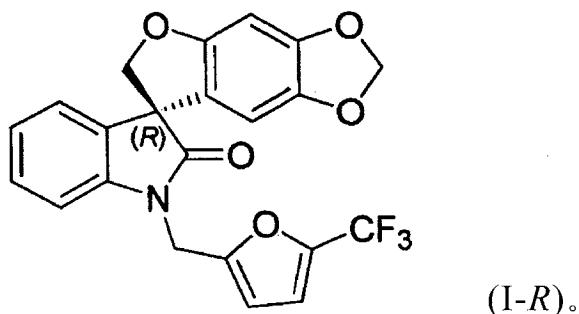
[0040] 当对外消旋化合物或混合物使用时,“拆分(resolution)”或“拆分(resolving)”是指将外消旋体分成其两种对映异构形式(即(+)和(-);(R)和(S)形式)。

[0041] “对映体过量”或“ee”是指其中一种对映异构体以比另一种过量的形式存在的产品,并且“对映体过量”或“ee”被定义为每一对映异构体的摩尔分数的绝对差异。对映体

过量通常表示为存在于混合物中的对映异构体与其它对映异构体的百分数。出于本发明的目的,当(S)-对映异构体在对映体中以大于80%,优选大于90%,更优选大于95%,并且最优选大于99%的形式而存在时,本发明的(S)-对映异构体被认为是“基本没有”(R)-对映异构体。

[0042] 本文所用的化学命名规定和结构图是使用 ACD/Name 9.07 版本软件程序的 I.U.P.A.C. 术语表体系的改良形式。例如,上面发明概述中所列的式(I)化合物在本文称为 1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。相应的(S)-对映异构体,即上面发明概述中所列的式(I-S)的(S)-对映异构体,在本文称为(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮。相应的(R)-对映异构体,下式(I-R)的(R)-对映异构体或其药物可接受的溶剂化物或前药,在本文称为(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

[0043]



[0044] “前药”表示在生理学条件下或通过溶剂分解可以转化为本发明的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药物可接受的本发明化合物的代谢前体。当给予有需要的个体时,前药可以为无活性的,当其在体内转化为本发明的活性化合物。通常,前药例如通过在血液中水解而在体内快速转化以产生本发明的母体化合物。前药化合物通常提供在哺乳动物有机体中的溶解性、组织相容性或延迟释放的优势(参见 Bundgard, H., Design of Prodrugs(前药设计)(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam))。前药的讨论提供在 Higuchi, T. 等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新递送系统的前药)”A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体), Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 它们均以引用方式全部并入本文中。

[0045] 术语“前药”也指包括任何共价结合的载体,其当给予哺乳动物个体这类前药时在体内释放本发明的活性化合物。以在常规操作或体内中将修饰物裂解为本发明的母体化合物的方式,可以通过修饰存在于本发明化合物中的官能团来制备本发明的化合物的前药。前药包括本发明的化合物,其中羟基、氨基或巯基结合于任何基团,当将本发明的化合物的前药给予哺乳动物个体时,所述前药裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于本发明的化合物的氨基官能团的醇或酰胺衍生物的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物等。

[0046] 本文公开的本发明也包括本文公开的同位素标记的(S)-对映异构体和(R)-对

映异构体，其具有被具有不同原子质量或原子数的原子替代的一个或多个原子。能并入公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧的同位素，例如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O 和<sup>18</sup>F。这些放射性标记的化合物对帮助确定或测量化合物的有效性是有用的，例如通过表征电压门控钠通道上的作用位点或作用方式，或与电压门控钠通道上的药理学重要作用位点的结合亲和力。同位素标记的化合物在药物和 / 或底物组织分布研究中是有用的。放射活性同位素氚即<sup>3</sup>H 和碳 -14 即<sup>14</sup>C 由于其容易并入并且探测方法简便所以对该目的是特别有用的。并入氚 (<sup>3</sup>H) 放射性配体对包含电压门控钠通道的膜的配体结合研究是特别有用的，因为氚具有长腐烂半衰期，和相对低能量的放射，因此该放射性同位素是相对安全的。通常通过在未标记的化合物中用氚交换氢来制备放射性配体。特定外消旋体的活性和无活性对映异构体的识别促进了配体结合检验的发展，因为能够将未标记的无活性对映异构体加入到该检验中以降低、消除或其它方式控制氟化活性对映异构体的非特异性结合。

[0047] 用诸如氘，即<sup>2</sup>H 的较重同位素取代可提供由较大代谢稳定性导致的某些治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求降低，并因此在某些情况下是优选的。

[0048] 用诸如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O 和<sup>13</sup>N 的正电子发射同位素的取代能够用于检测底物受体占有的正电子成像术 (PET) 研究。通常通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述的那些相类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替前面使用的非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的对映异构体。

[0049] 本文所述的发明也包括公开的对映异构体的体内代谢产物。例如，这类产物可以由主要由酶过程导致的所给予的化合物的氧化反应、还原反应、水解反应、酰胺化反应、酯化反应等而产生。因此，本发明包括通过下述过程而产生的代谢产物：所述过程包括使本发明的对映异构体与哺乳动物以足以产生代谢产物的时间进行接触。这类代谢产物可以通过下述过程来识别：以可检测的剂量向动物，例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人给予本发明的放射性标记的对映异构体，时间为允许代谢发生的足够时间，并从尿、血液或其它生物样品中分离代谢产物。

[0050] 如本文所用的“选择性”和“选择的”是当在电压门控钠通道之间时，本发明化合物优先与一种物质而非另一种（或其它组）结合的趋势的相对程度。例如，可以通过动力学和平衡结合亲和力的比较检测和 / 或通过电压门控钠通道的离子运输的功能检测来确定选择性。如本文别处所公开，能够通过许多不同技术检测化合物与电压门控钠通道结合的趋势，并且本领域技术人员已知许多结合类型。选择性是指在特别的结合类型中，以特定方式检测的化合物证明了相对于一种或多种其它电压门控钠通道，其与一种电压门控钠通道结合的趋势或优先性。对于不同类型的检验或不同方式的检测，这种结合可以为不同的。

[0051] “稳定对映异构体”和“稳定的结构”是表示化合物足够坚固以免于从反应混合物中分离从而达到有用的纯度，并配制成为有效的治疗剂。

[0052] “哺乳动物”包括人和诸如实验室动物和家用宠物的家畜（例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马和兔）以及诸如野生动物的非家畜动物等。

[0053] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于，由非限制性地例如美国食品与药品管理局、加拿大健康委员会或欧洲药物代理商批准的可用于人或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料 / 着色剂、增味剂、表面活性剂、润

湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0054] “药物组合物”是指本发明化合物和用于将生物活性化合物递送给例如人的哺乳动物的本领域通常可接受的介质的制剂。因此，这样的介质包括所有的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0055] 本发明的药物组合物包括一种或多种药物可接受的赋形剂，其包括但不限于由非限制性地例如美国食品与药品管理局、加拿大健康委员会或欧洲药物代理商批准的可用于人或家畜的任何溶剂、佐剂、生物利用度增强剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、缓冲剂和/或乳化剂。示例性的药物可接受的赋形剂包括但不限于下列：

- [0056] 苄醇
- [0057] 苯甲酸苄酯
- [0058] 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯（例如 Labrasol®）
- [0059] 二甲胺（“DMA”）
- [0060] 乙醇
- [0061] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇（例如，Transcutol®）
- [0062] 葡萄糖（溶液）
- [0063] 甘油辛酸酯 / 甘油癸酸酯和 PEG-8(聚乙二醇)辛酸酯 / 癸酸酯复合物（例如，Labrasol®）
- [0064] 异丙醇
- [0065] 月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯（例如 Gelucire® 44/14）
- [0066] 聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯（例如 Solutol® HS15）
- [0067] 中链甘油三酯（例如 Miglyol® 810、Miglyol® 840 或 Miglyol® 812）
- [0068] 花生油
- [0069] 聚山梨醇酯 80（例如 Tween® 80）
- [0070] 聚乙二醇 (PEG)
- [0071] 聚乙二醇 400 (PEG400, 例如 Lutrol® E 400)
- [0072] 聚乙二醇 6000
- [0073] 聚氧基 35 蔴麻油（例如 Cremophor® EL）
- [0074] 聚氧基 40 氢化蓖麻油（例如 Cremophor® RH 40）
- [0075] 丙二醇 (PG)
- [0076] 单辛酸丙二醇酯 (Capryol® 90)
- [0077] 豆油
- [0078] 硼基丁基醚-β-环糊精（例如 Capitsol®）
- [0079] TPGS(α-生育酚琥珀酸聚乙二醇酯)
- [0080] 水
- [0081] 本文公开了另外的药物可接受的赋形剂。
- [0082] 通常结晶产生本发明化合物的溶剂化物。如本文所用的术语“溶剂化物”是指包含一种或多种本发明化合物的分子与一种或多种溶剂分子的聚集物。所述溶剂可为水，在该情况下所述溶剂可为水合物。或者，所述溶剂可为有机溶剂。因此，本发明化合物可以水

合物的形式存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可为真正的溶剂化物，而在其它情况下，本发明化合物可以仅保持外来的水或水加某些外来溶剂的混合物。

[0083] “治疗有效量”是指当向哺乳动物、优选向人给予时，如上所定义的，足以有效治疗哺乳动物、优选为人的目标疾病或疾病状态的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重性、给药方式、以及待治疗的哺乳动物的年龄的变化而变化，但本领域普通技术人员根据其知识和本公开的知识能够常规确定。

[0084] 如本文所用的“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”涵盖了患有目标疾病或疾病状态的哺乳动物、优选为人的目标疾病或疾病状态的治疗，并且包括：

[0085] (i) 预防在哺乳动物中发生所述疾病或疾病状态，特别地，当这样的哺乳动物易患所述疾病状态但还未诊断出患有所述疾病状态时；

[0086] (ii) 抑制所述疾病或疾病状态，即，阻止其发展；

[0087] (iii) 缓解所述疾病或疾病状态，即，导致所述疾病或疾病状态的衰退；或者

[0088] (iv) 缓解所述疾病或疾病状态导致的症状，即，缓解由潜在疾病或疾病状态导致或没有导致的疼痛。

[0089] 如本文所用的术语“改善 (ameliorating)”、“改善 (ameliorated)”、“减轻 (alleviating)”或“减轻 (alleviated)”被给予其通常可接受的定义。例如，“改善 (ameliorate)”通常是指使疾病状态与改善发生之前的疾病状态相比更好或改进。“减轻 (alleviate)”通常是指使疾病状态与改善发生之前的疾病状态相比更可忍受。如本文所用，“改善 (ameliorating)”或“改善 (ameliorated)”能够指通过给予本发明的化合物使疾病或疾病状态更好或改善。如本文所用，“减轻 (alleviating)”或“减轻 (alleviated)”能够指通过给予本发明的化合物使疾病或疾病状态更可忍受。例如，“减轻 (alleviating)”疼痛包括降低疼痛的严重性或量。

[0090] 如本文所用，术语“疾病”、“病症”和“疾病状态”可以交换使用或可以为不同的，因为特定的病或疾病状态可以不具有已知的病原体（以致未得出病因），因此未被认为是疾病但仅作为不期望的疾病状态或病症，其中临床医生已识别出更多或更少的具体症状组。

#### [0091] 本发明化合物的用途和检测

[0092] 本发明涉及 1'-{[5-(三氟甲基) 呋喃-2-基] 甲基} 螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧化杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮的 (S)-对映异构体、药物组合物和使用本发明的 (S)-对映异构体的方法以及用于治疗疾病或疾病状态的药物组合物，其通过向需要这类治疗的患者给予有效量的电压门控钠通道阻滞剂、调节剂、特别为抑制剂，优选为本发明的对映异构体来调节优选抑制电压门控钠通道从而改善或减轻所述疾病或疾病状态，优选为与疼痛和瘙痒症有关的疾病和疾病状态；中枢神经系统疾病状态，例如癫痫、不宁腿综合征、焦虑症、抑郁症和双相疾病；心血管疾病，例如心率不齐、新房颤动和心室颤动；神经肌肉疾病状态，例如肌肉麻痹、肌强直或破伤风；对中风、神经损伤和多发性硬化的神经保护；以及通道疾病，例如红斑肢痛症和家族性直肠疼痛综合征。

[0093] 通常，本发明提供了治疗哺乳动物、优选治疗人的方法，或者保护哺乳动物、优选保护人免于发展尤其是疼痛的与电压门控钠通道活性有关的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括向哺乳动物给予治疗有效量的上面发明概述所列的 (S)-对映异构体，或其

药物可接受的溶剂化物或前药,其中所述 (S)- 对映异构体调节、优选抑制一种或多种电压门控钠通道的活性。

[0094] 已经广泛研究了电压门控钠通道蛋白质家族,并且显示出其涉及许多必不可少的身体功能。该领域的研究已识别导致通道功能和活性的重要变化的  $\alpha$  亚单位变体,其能够最后导致重要的病理生理疾病状态。另外,过量纳流入能够通过导致兴奋过度的炎症作用剂或因子而间接出现。从功能来说毫无疑问的,这种蛋白质家族被认为是治疗干预的重要要点。电压门控钠通道蛋白  $\text{Na}_v1.1$  和  $\text{Na}_v1.2$  在脑部高度表达 (Raymond, C. K. 等人, J. Biol. Chem. (2004), 279 (44) :46234-41) 并且对正常脑部功能是至关重要的。在人类中,  $\text{Na}_v1.1$  和  $\text{Na}_v1.2$  中的突变导致癫痫状态,并在某些情况下导致智力下降和偏头痛 (Rhodes, T. H. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (30) :11147-52; Kamiya, K. 等人, J. Biol. Chem. (2004), 24 (11) :2690-8; Pereira, S. 等人, Neurology (2004), 63 (1) :191-2; Meisler, M. H. 等人, J. Physiol. (Lond.) (待刊)。因为这两种通道已被认为是治疗癫痫的有效靶点(参见 PCT 公开的第 WO 01/38564 号专利公开)。

[0095]  $\text{Na}_v1.3$  主要表达在新生动物的中枢神经系统中,并且在成人的体内处于低水平 (Raymond, C. K. 等人的上述引用)。已经证明在神经系统损伤后大鼠的背角感觉神经元的表达上调 (Hains, B. D. 等人, J. Neurosci. (2003), 23 (26) :8881-92)。本领域的许多专家认为  $\text{Na}_v1.3$  作为疼痛治疗的适当靶点,因为神经损伤诱导  $\text{Na}_v1.3$  的表达 (Lai, J. 等人, Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3) :291-72003; Wood, J. N. 等人, J. Neurobiol. (2004), 61 (1) :55-71; Chung, J. M. 等人, Novartis Found Symp. (2004), 261 :19-27; discussion 27-31, 47-54; Priest, B. T., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. (2009) 12 :682-693)。

[0096]  $\text{Na}_v1.4$  表达必须限于肌肉 (Raymond, C. K. 等人的上述引用)。这种基因的突变已经显示出对包括麻痹的肌肉功能具有深远影响 (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9) :769-70)。因此,该通道被认为是治疗周期性瘫痪、肌强直、异常肌肉收缩、痉挛或麻痹的靶点。

[0097] 心脏的电压门控纳通道  $\text{Na}_v1.5$  主要在心脏肌细胞中表达 (Raymond, CK. 等人的上述引用),并且能够在心房、心室、窦房结、房室结和浦肯雅细胞中发现。心脏活动电势的快速向上搏动和通过心脏组织的快速搏动传导归因于  $\text{Na}_v1.5$  的打开。因此,  $\text{Na}_v1.5$  涉及心脏的心率不齐。人类  $\text{Na}_v1.5$  的突变导致多种心率不齐综合征,这包括例如长 QT3 (LQT3)、Brugada 综合征 (BS)、遗传的心脏传导缺陷、突发的不明原因的夜间死亡综合征 (SUNDS) 以及突发的婴儿死亡综合征 (SIDS) (Liu, H. 等人, Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3 (3) :173-9; Ruan, Y 等人, Nat. Rev. Cardiol. (2009) 6 :337-48)。电压门控纳通道阻滞剂治疗已经广泛用于治疗心脏的心率不齐。第一个抗心率不齐药物奎尼丁发现在 1914 年,被分类为钠通道阻滞剂。

[0098]  $\text{Na}_v1.6$  编码了在整个中枢和外周神经系统中发现的大量的广泛分布的电压门控钠通道,其聚集在神经轴突的郎飞氏结中 (Caldwell, J. H. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97 (10) :5616-20)。小鼠中的功能损失突变导致共济失调和抽搐 (Papale, L. A. 等人, Human Mol. Genetics (2009) 18, 1633-1641)。虽然没有检测到人的突变,但是认为  $\text{Na}_v1.6$  在与多发性硬化相关的症状表现中发挥作用,并将  $\text{Na}_v1.6$  认为是治疗这种疾病的靶点。(Craner, M. J. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (21) :8168-73)。

[0099]  $\text{Na}_v1.7$  主要在感觉神经元和交感神经元二者的外周神经系统中表达 (Raymond, C. K. 等人的上述引用)。人的功能损失突变导致先天性痛觉丧失 (CIP) 而没有损害认知或运动功能 (Cox, J. J. 等人, *Nature* (2006) 444 (7121), 894–8; Goldberg, YP. 等人, *CHN. Genet.* (2007) 71 (4), 311–9)。具有 CIP 的个人没有表现出炎性疼痛或神经性疼痛, 这表明选择性阻滞  $\text{Na}_v1.7$  可消除慢性和急性疼痛的多种形式, 而不对中枢或外周神经系统或肌肉产生有害影响。此外, 对时间和电压依赖性的  $\text{Na}_v1.7$  门控具有非常细微影响的单一核苷酸多态性 (R1150W) 对疼痛感知具有重大影响 (Reimann, F. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2010), 107 (11), 5148–53)。约 10% 的患有多种疼痛疾病状态的患者对给予较大疼痛敏感性的等位基因是杂合的。 $\text{Na}_v1.7$  参与介导疼痛应答也是通过导致红斑肢痛症或阵发性剧痛症的功能突变而证明。(Dib-Hajj S. D. 等人, *Adv. Genet.* (2009) 63 :85–110)。虽然  $\text{Na}_v1.7$  主要在外周神经系统中表达,  $\text{Na}_v1.7$  的点突变导致热性惊厥, 这表明这种通道在 CNS 中的作用。因此, 电压门控钠通道阻滞剂可以用作抗惊厥剂。

[0100]  $\text{Na}_v1.8$  主要在背根神经节 (DRG) 中表达 (Raymond, C. K. 等人的上述引用)。来自 DRG 的感觉神经元中动作电势的向上搏动主要由通过  $\text{Na}_v1.8$  的电流运载, 使得这种电流的阻滞可能阻滞疼痛应答 (Blair, NT 和 Bean, BP, *J. Neurosci.* 22 :10277–90)。与这种发现一致, 已经通过使用反义 DNA 或小干扰 RNA 来实现大鼠  $\text{Na}_v1.8$  的降低, 并且实际上完整的神经性疼痛逆转在脊神经结和慢性压迫损伤模型中实现。已经报道了  $\text{Na}_v1.8$  的选择性阻滞剂, 并且其在阻滞神经性疼痛和炎性疼痛二者时是有效的 (Jarvis, M. F. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2007), 104 (20), 8520–5)。第 W003/037274A2 号 PCT 公开的专利申请描述了用于治疗中枢或外周神经系统疾病状态的吡唑-酰胺和磺酰胺, 特别是通过阻滞与指出疾病状态的开始和复发有关的钠通道来治疗疼痛和慢性疼痛。第 W003/037890A2 号 PCT 公开的专利申请描述了治疗中枢或外周神经系统疾病状态的哌啶, 特别是通过阻滞与指出疾病状态的开始和复发有关的钠通道来治疗疼痛和慢性疼痛。这些发明的化合物、组合物和方法对通过抑制包括 PN3 ( $\text{Na}_v1.8$ ) 亚单位在内的通道的离子流来治疗神经性疼痛或炎性疼痛是特别有用的。

[0101] Dib-Hajj, S. D. 等人公开的外周神经系统电压门控钠通道  $\text{Na}_v1.9$  (参见 Dib-Hajj, S. D. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95 (15) :8963–8) 显示其在背根神经节中表达。已经证明了  $\text{Na}_v1.9$  加强神经营养蛋白 (BDNF) – 产生的去极化和激发。这种通道表达的有限方式使得其成为治疗疼痛的候选靶点 (Lai, J 等人, 前面引用的; Wood, J. N., 等人的上述引用; Chung, J. M. 等人的上述引用)。

[0102] NaX 是假定的钠通道, 其未显示出电压门控性。除了在肺、心脏、背根神经节和外周神经系统的神经膜细胞中表达, 发现 NaX 存在于 CNS 的限制区域的神经元和室管膜细胞中, 特别是在室周器中, 其涉及体液动态平衡 (Watanabe, E. 等人, *J. Neurosci.* (2000), 20 (20) :7743–51)。无 NaX 小鼠显示出在水和盐缺乏的条件下异常摄入高渗盐水。这些发现表明 NaX 在体液钠水平的中心感觉和盐摄入行为的调节中发挥重要作用。其表达方式和功能表明其作为治疗囊性纤维化和其他相关盐调节疾病的靶点。

[0103] 关于用于降低脑部某些区域的神经元活性的电压门控钠通道阻滞剂河豚毒素 (TTX) 的研究表明其在治疗成瘾中的潜在用途。药物配对刺激引出了药物渴求并在大鼠的成瘾和药物探寻行为中再度复发。杏仁基底外侧核 (BLA) 功能完整性是由可卡因条件刺

激引发但不是可卡因自身引发的可卡因探寻行为的复原所必须的。BLA 在海洛因探寻行为的复原中起类似作用。在大鼠模型中, TTX 诱导了 BLA 在不存在海洛因探寻行为的条件和海洛因首要复原上的失活 (Fuchs, R. A. 和 See, R. E., Psychopharmacology (2002) 160 (4) : 425-33)。

[0104] C 纤维的子集介导对瘙痒引发剂的反应, 尤其是对组胺、PAR-2 受体激活剂、胆汁郁积和病毒感染导致的瘙痒反应 (Steinhoff, M. 等人, J. Neurosci. 23 :6176-80; Twycross, R. 等人, Q. J. Med. 96 :7-26)。电压门控钠通道在 C- 纤维神经冲动中表达并介导 C- 纤维神经冲动。

[0105] 能够使用下面在生物检验部分描述的检验来确定本发明的 (S)- 对映异构体在调节、尤其是抑制电压门控钠通道离子流中的一般价值。或者, 可以在用于证明化合物在治疗疼痛中的效力的工业标准动物模型中证实本发明的 (S)- 对映异构体在治疗疾病状态和疾病中的一般价值。已经开发了人类神经性疼痛疾病状态的动物模型, 其能在持久时间内引起通过感觉检测来评价的可再生感觉缺陷 (异常性疼痛、痛觉过敏和自发性疼痛)。通过证实机械、化学和温度诱导异常性疼痛和痛觉过敏存在的程度, 能够模仿在人中观察到的若干病理生理学疾病状态以评价药物疗法。

[0106] 在外周神经损伤的大鼠模型中, 受伤神经的异常活性与疼痛的行为信号有关。在这些模型中, 本发明的 (S)- 对映异构体静脉内应用和局部麻醉利多卡因能够抑制该异常活性并在不影响一般行为和运动功能的浓度下逆转触觉的异常性痛觉 (Mao, J. 和 Chen, L. L, Pain (2000), 87 :7-17)。将在这些大鼠模型中有效剂量的异速生长规模翻译为与显示出在人中有效的那些类似的剂量 (Tanelian, D. L. 和 Brose, W. G., Anesthesiology (1991), 74 (5) :949-951)。此外, 目前, Lidoderm® 即以皮肤贴剂形式应用的利多卡因是 FDA 批准的用于带状疱疹后遗神经痛的治疗 (Devers, A. 和 Glaler, B. S., Clin. J. Pain (2000), 16 (3) :205-8)。

[0107] 电压门控钠通道阻滞剂具有除疼痛外的临床用途。癫痫和心脏的心率不齐通常是钠通道阻滞剂的靶点。来自动物模型的现有证据表明电压门控钠通道阻滞剂也可以用于在由中风或神经损伤导致的缺血性疾病状态下和患有多发性硬化 (MS) 的患者中的神经保护 (Clare, JJ. 等人的上述引用以及 Anger, T. 等人的上述引用)。

[0108] 本发明的 (S)- 对映异构体调节、优选抑制经过哺乳动物、尤其为人的电压门控钠通道的离子流。任何这样的调节, 无论其是否部分或全部抑制或阻止离子流, 其在本文中有时称为“阻滞”并且相应的化合物称为“阻滞剂”或“抑制剂”。通常, 本发明的化合物向下调节电压门控钠通道的活性, 抑制了电压门控钠通道的电压依赖性活性, 和 / 或通过阻止诸如离子流的电压门控钠通道活性降低或阻止穿过细胞膜的钠离子流。

[0109] 本发明的 (S)- 对映异构体是钠通道阻滞剂, 并由此用于治疗哺乳动物优选人以及其他有机体的疾病和疾病状态, 所述疾病或疾病状态包括归因于异常电压门控钠通道生物活性或可通过调节、优选抑制电压门控钠通道活性来改善或减轻的所有那些人的疾病或疾病状态。

[0110] 如本文所定义, 可通过调节、优选抑制电压门控钠通道活性来改善或减轻的疾病或疾病状态是指在调节、优选抑制电压门控钠通道时改善或减轻的疾病或疾病状态, 其包括但不限于疼痛和瘙痒症; 中枢神经疾病状态, 例如癫痫、焦虑症、抑郁症 (Morinville

等 人, *J. Comp. Neurol.*, 504 :680–689 (2007) ) 和 双 相 性 疾 病 (Ettinger 和 Argoff, *Neurotherapeutics*, 4 :75–83 (2007) ) ;心 血 管 疾 病 状 态, 例 如 心 率 不 齐、 心 房 颤 动 和 心 室 颤 动; 神 经 肌 肉 疾 病 状 态, 例 如 不 宁 腿 综 合 征 和 肌 肉 麻 痪 或 破 伤 风; 对 中 风、 神 经 损 伤 和 多 发 性 硬 化 的 神 经 保 护; 以 及 通 道 疾 病, 例 如 红 斑 肢 痛 症 和 家 族 性 直 肠 疼 痛 综 合 征。

[0111] 另 外 的 疾 病 和 疾 病 状 态 包 括 与 HIV 有 关 的 疼 痛、 HIV 治 疗 诱 导 的 神 经 痘、 三 叉 神 经 痛、 舌 咽 神 经 痛、 神 经 痘 变 继 发 浸 润 转 移、 痛 性 肥 胖 痘、 丘 脑 损 伤、 高 血 压、 自 身 免 疫 疾 病、 哮 喘、 药 物 成 瘾 (例 如 阿 片 类、 苯 并 二 氮 杂 卓、 安 非 他 明、 可 卡 因、 酒 精、 丁 烷 吸 入)、 阿 尔 兹 海 默 痘 (Kim DY, Carey 等 人, *Nat. Cell Biol.* 9 (7) :755–764 (2007) )、 痴 呆、 年 龄 相 关 的 记 忆 损 伤、 柯 萨 科 夫 综 合 征、 再 狹 窄、 排 尿 功 能 障 碍、 大 小 便 失 禁、 帕 金 森 痘 (Do 和 Bean, *Neuron* 39 :109–120 (2003) ;Puopolo 等 人, *J. Neurosci.* 27 :645–656 (2007) )、 脑 血 管 缺 血、 神 经 机 能 痘、 胃 肠 疾 病、 镰 状 细 胞 血 痘、 镰 状 细 胞 痘、 移 植 排 斥、 心 力 衰 竭、 心 肌 梗 死、 再 灌 注 损 伤、 间 歇 性 跛 行、 绞 痛、 抽 搐、 呼 吸 痘 症、 大 脑 缺 血 或 心 肌 缺 血、 长 -QT 综 合 征、 儿 茶 酚 胺 多 形 性 室 性 心 动 过 速、 眼 部 疾 病、 强 直、 痉 挛 性 截 瘫、 肌 痘、 重 症 肌 无 力、 先 天 性 肌 强 直、 高 钾 血 性 周 期 性 瘫 痪、 低 钾 血 性 周 期 性 瘫 痪、 禿 头 痘、 焦 虑 痘 症、 精 神 痘 症、 躁 狂 症、 妄 想 症、 季 节 性 情 感 痘 症、 恐 慌 症、 强 迫 症 (OCD)、 恐 惧 症、 孤 独 症、 亚 斯 伯 格 痘、 雷 特 综 合 征、 崩 解 症、 注意 力 缺 乏 症、 攻 击、 冲 动 控 制 障 碍、 血 栓 痘、 妊 娠 毒 血 痘、 充 血 性 心 力 衰 竭、 心 脏 骤 停、 弗 里 德 赖 希 氏 共 济 失 调、 脊 髓 小 脑 性 共 济 失 调、 震 颤、 肌 肉 虚 弱、 脊 髓 痘、 神 经 根 痘、 系 统 性 红 斑 狼 瘡、 肉 芽 肿 痘、 橄 榄 体 脑 桥 小 脑 萎 缩、 脊 髓 小 脑 萎 缩 痘、 周 期 性 共 济 失 调、 肌 纤 维 颤 搐、 进 行 性 苍 白 球 萎 缩、 进 行 性 核 上 眼 神 经 麻 痪 和 强 直、 外 伤 性 脑 损 伤、 脑 部 水 肿、 脑 水 肿 损 伤、 脊 髓 损 伤、 神 经 性 厥 食、 神 经 性 贪 食、 普 拉 德 - 威 利 综 合 征、 肥 胖 痘、 视 神 经 炎、 白 内 障、 视 网 膜 出 血、 缺 血 性 视 网 膜 痘、 色 素 性 视 网 膜 炎、 急 性 和 慢 性 青 光 眼、 黄 斑 退 化、 视 网 膜 动 脉 闭 塞、 舞 蹈 痘、 亨 廷 顿 氏 痘、 亨 �廷 顿 氏 舞 蹈 痘、 脑 水 肿、 直 肠 炎、 带 状 疱 疱 后 遗 神 经 痛、 急 性 剧 痛、 热 敏 感、 类 肉 状 瘤 痘、 肠 易 激 综 合 征、 妥 瑞 氏 痘、 莱 施 - 奈 恩 综 合 征、 布 鲁 格 达 氏 综 合 征、 利 德 尔 综 合 征、 克 罗 恩 痘、 多 发 性 硬 化 和 与 多 发 性 硬 化 (MS) 有 关 的 疼 痛、 肌 萎 缩 侧 索 硬 化 痘 (ALS)、 播 散 性 硬 化、 糖 尿 痘 神 经 痘 变、 周 围 神 经 痘 变、 恰 克 - 马 利 - 杜 斯 氏 痘、 关 节 炎、 类 风 湿 性 关 节 炎、 骨 关 节 炎、 软 骨 钙 质 沉 着 痘、 发 作 性 肌 张 力 障 碍、 肌 无 力 综 合 征、 肌 强 直、 强 直 性 肌 营 养 不 良、 肌 肉 萎 缩 痘、 恶 性 高 热、 囊 性 纤 维 化、 假 性 醛 固 酮 增 多 痘、 横 纹 肌 溶 解 痘、 心 理 缺 陷、 双 相 抑 郁 痘、 焦 虑 痘、 精 神 分 裂 痘、 钠 通 道 毒 素 相 关 痘 症、 家 族 性 红 斑 肢 痛 痘、 原 发 性 红 斑 肢 痛 痘、 直 肠 痛、 癌 痘、 癫 痫、 局 部 和 全 身 强 直 性 发 作、 热 性 惊 厥、 失 神 发 作 (癫 痫 小 发 作)、 肌 阵 痣 发 作、 失 张 力 发 作、 阵 痴 发 作、 林 - 戈 综 合 征、 韦 斯 特 综 合 征 (儿 童 痴 痴)、 病 态 窦 房 结 综 合 征 (Haufe V, Chamberland C, Dumaine R, *J. Mol. Cell Cardiol.* 42 (3) :469–477 (2007) )、 多 种 难 治 性 发 作 (multiresistant seizures)、 发 作 预 防 (抗 癫 痫 引 发)、 家 族 性 地 中 海 热 综 合 征、 痛 风、 不 宁 腿 综 合 征、 心 率 不 齐、 纤 维 肌 痛、 在 由 中 风 或 神 经 损 伤 导 致 的 缺 血 性 疾 病 状 态 下 的 神 经 保 护、 快 速 性 心 率 不 齐、 心 房 颤 动 和 心 室 颤 动 以 及 作 为 全 身 或 局 部 麻 醉。

[0112] 如 本 文 所 用 的 术 语 “疼 痛” 是 指 所 有 类 别 的 疼 痛, 不 管 其 性 质 或 起 源, 并 且 应 被 理 解 为 包 括 但 不 限 于 神 经 性 疼 痛、 炎 性 疼 痛、 伤 害 性 疼 痛、 先 天 性 疼 痛、 神 经 痛、 口 面 痛、 烧 伤 痛、 慢 性 骨 疼 痛、 腰 痛、 颈 痛、 腹 痛、 灼 口 痛、 躯 体 痛、 内 脏 痛 (包 括 腹 部)、 肌 筋 膜 痛、 牙 痛、 癌 痛、 化 疗 痛、 肌 筋 膜 疼 痛 综 合 征、 复 杂 区 域 疼 痛 综 合 征 (CRPS)、 颚 下 颌 关 节 痛、 外 伤 痛、 阵 发 性 剧 痛 痘、 外 科 手 术 痛、 外 科 手 术 后 痛、 分 娩 痛、 分 娩 阵 痛、 反 射 交 感 性 营 养 不 良、 臂 丛 神 经

撕脱、神经性膀胱功能障碍、急性痛、肌与骨骼痛、术后痛、慢性痛、持续性痛、外周介导的疼痛、中枢介导的疼痛、慢性头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、与头部疼痛有关的疾病状态、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤、中风后疼痛、丘脑损伤、神经根病、HIV 疼痛、疱疹后疼痛、非心源性胸痛、肠易激综合征以及与肠部病症和消化不良有关的疼痛及其组合。

[0113] 本发明还涉及化合物、药物组合物和使用所述化合物和药物组合物治疗或预防诸如良性前列腺增生 (BPH)、高胆固醇血症、癌症和瘙痒症 (痒) 的疾病或疾病状态的方法。

[0114] 良性前列腺增生 (BPH) 也称为良性前列腺肥大, 其是最常见的影响老年男性的疾病之一。BPH 是进行性疾病状态, 其特征在于导致尿道阻滞的前列腺组织的节扩大。BPH 的结果能够包括膀胱平滑肌肥大、代谢失调的膀胱、急性尿潴留以及增加的尿路感染发生率。

[0115] BPH 具有高度公共卫生影响, 并且是中年男性外科手术干预的最常见的原因之一。已经试图澄清病因学和发病机理, 并且最后已经开发了实验模型。自发性动物模型限于黑猩猩和狗。男性的 BPH 和狗共享许多常见特征。在这两种物种中, BPH 的发展与增加的年龄同时发生, 并且能够通过早期 / 青春期前的阉割预防。可代替外科手术的药物对于治疗 BHP 及其影响是急切期望的。

[0116] 在男性和狗二者中的前列腺上皮增生是雄性激素敏感的, 当替换雄性激素时, 经历与雄性激素缺乏有关的修复和恢复上皮增生。来自前列腺的细胞已经显示出表达高水平的电压门控钠通道。免疫染色研究清楚地演示了在前列腺组织中的电压门控钠通道的证据 (Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005 ;8(3) :266–73)。用选择性阻滞剂河豚毒素进行的电压门控钠通道功能抑制抑制了源自前列腺癌和乳腺癌的细胞迁移 (Brackenbury, W. J. 和 Djamgoz, M. B. A. , J. Physiol. (Lond) (2006) 573 :343–56 ;Chioni, A-M. 等人, Int. J. Biochem. Cell Biol. (2009) 41 :1216–1227)。

[0117] 高胆固醇血症, 即升高的血胆固醇, 是例如动脉粥样硬化、冠心病、高脂血症、中风、高胰岛素血症、高血压、肥胖症、糖尿病、心血管疾病 (CVD)、心肌缺血和心脏病发作的发展中已证实的危险因素。因此, 已知降低具有高水平胆固醇个体的总血清胆固醇水平, 从而降低这些疾病的风险。降低低密度脂蛋白胆固醇特别是预防 CVD 的必要步骤。虽然存在多种高胆固醇血症治疗, 但是本领域继续亟需和搜寻替换疗法。

[0118] 本发明提供了用作抗高胆固醇血症及其相关疾病状态药物的化合物。本化合物可以多种方式发挥作用。虽然不希望受任何特定作用机理的限制, 但是该化合物可以为导致抑制酯化和胆固醇穿过肠壁运输的酶乙酰化 CoA :胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 的直接或间接抑制剂。另一种可能是本发明的化合物可以为肝脏中胆固醇生物合成的直接或间接抑制剂。可能某些本发明化合物可以充当 ACAT 和胆固醇生物合成的直接和间接抑制剂二者。

[0119] 通常称为发痒的瘙痒症是常见的皮肤病学疾病状态。根据病因学, 存在两种宽范围的发痒: 炎性皮肤瘙痒和神经性瘙痒 (Binder 等人, Nature Clinical Practice, 4 :329–337, 2008)。在前一情况下, 炎性介质活化皮肤痛觉感受器 (pruriceptor), 其是皮肤传入神经纤维, 主要为无髓鞘的 C 纤维的子集。这种类型的瘙痒的治疗由炎性剂 (例如抗组胺剂) 的阻滞受体或阻滞随后电活性的阻滞受体组成。电压门控钠通道在传送神经元电活性中具有主要作用, 并且调节电压门控钠通道是调节这种信号的已证实的方法。虽然神经性瘙痒症的起因复杂并且较难理解, 但是存在从皮肤感觉神经元 C 纤维输入的中枢敏感性

和过度敏感性的已完全证实的证据。对于炎性瘙痒，钠通道可能是将电信号从皮肤传播至 CNS 所必须的。瘙痒冲动的传播导致不舒服的感受，这引发了抓的渴求或反射。

[0120] 能够通过已知的电压门控钠通道阻滞剂阻滞炎性瘙痒和神经性瘙痒，所述阻滞剂最常见为利多卡因 (Villamil 等人, American Journal of Medicine 118 :1160–1163, 2005 ;Inan 等人, European Journal of Pharmacology 616 :141–146, 2009 ;Fishman 等人, American Journal of Medicine 102 :584–585, 1997 ;Ross 等人, Neuron 65 :886–898, 2010)。缓解瘙痒所需的利多卡因剂量与治疗疼痛有效的那些相当。感知循环共享常见的介质和相关的神经元通路 (Ikoma 等人, Nature Reviews Neuroscience, 7 :535–547, 2006)。然而，其它疼痛治疗对瘙痒是无效的，并且能够使瘙痒症恶化而不是缓解它。例如，类阿片，特别是缓解疼痛有效的类阿片还能够产生若干瘙痒症。因此，电压门控钠通道阻滞尤其有希望治疗疼痛和瘙痒二者。

[0121] 本发明的化合物已经显示出在 1mg/Kg 至 100mg/Kg 的口服剂量下在许多动物模型中具有止痛效应。本发明的化合物也能够对治疗瘙痒症有用。

[0122] 瘙痒或皮肤刺激的类型包括，但不限于：

[0123] a) 牛皮癣瘙痒症，由血液透析导致的发痒、水源性瘙痒症以及皮肤病症（例如接触性皮炎）、全身性病症、神经病、心理因素导致的瘙痒，或它们的混合；

[0124] b) 由变态反应、昆虫叮咬、过敏（例如干性皮肤、粉刺、湿疹、牛皮癣）、炎症疾病状态或损伤导致的瘙痒；

[0125] c) 与外阴前庭炎有关的瘙痒；

[0126] d) 来自给予诸如抗生素、抗病毒药和抗组胺药的其它治疗的皮肤刺激或炎症效应；以及

[0127] e) 由于激活 PAR-2G- 蛋白耦合受体导致的瘙痒。

[0128] 本发明的 (S)- 对映异构体调节、优选抑制经过电压 - 依赖钠通道的离子流。优选地，本发明的 (S)- 对映异构体是电压门控钠通道的状态依赖性或频率依赖性的修饰剂，其对静息 / 关闭状态具有低亲和力，而对失活状态具有高亲和力。虽然不希望受任何特定作用机理的限制，但本发明的 (S)- 对映异构体可能与类似于其它状态依赖性的钠通道阻滞剂所描述的位于通道钠传导孔内腔的重叠位点相互作用 (Cestele, S., 等人的上述引用)。本发明的 (S)- 对映异构体也可能与内腔外部的位点相互作用，并对通过通道孔的钠离子传导具有变构效应。

[0129] 在本发明的优选实施方案中，本发明的 (S)- 对映异构体调节、优选抑制 Na<sub>v</sub>1.7 的活性。在本发明的另一优选实施方案中，与其它电压门控钠通道（即 Na<sub>v</sub>1.1 至 Na<sub>v</sub>1.6 和 Na<sub>v</sub>1.8 至 Na<sub>v</sub>1.9）的调节或抑制相比，本发明的 (S)- 对映异构体选择性地调节、优选抑制 Na<sub>v</sub>1.7 的活性。因为大部分其它钠通道涉及其它重要生理学过程，例如心脏收缩和节律 (Na<sub>v</sub>1.5)、骨骼肌收缩 (Na<sub>v</sub>1.4)，以及 CNS 和运动神经元的电活性传导 (Na<sub>v</sub>1.1、Na<sub>v</sub>1.2 和 Na<sub>v</sub>1.6)，期望本发明的 (S)- 对映异构体避免了这些其它钠通道的显著调节。

[0130] 任何这些结果最后可导致由本发明的 (S)- 对映异构体提供的总治疗益处。

[0131] 典型地，本发明的成功治疗剂将满足某些或所有下列标准。口服可利用度应该大于等于 20%。动物模型效力小于约 0.1 μ g/Kg 体重至约 100mg/Kg 体重，并且靶点的人类剂量为 0.1 μ g/Kg 体重至约 100mg/Kg 体重，尽管这种范围外的剂量是可接受的（“mg/Kg”是

指每千克被给予的个体体重的化合物毫克）。治疗指数（或毒性剂量与治疗剂量的比）应该大于100。效能（由 $IC_{50}$ 值表达）应该小于10 $\mu M$ , 优选低于1 $\mu M$ , 并且最优选低于50nM。 $IC_{50}$ （“抑制浓度-50%”）是在本发明的检验中，在规定时间内实现50%抑制通过钠通道的离子流所需的本发明(S)-对映异构体的检测量。

[0132] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或哺乳动物、优选为人的Na<sub>v</sub>1.1、Na<sub>v</sub>1.2、Na<sub>v</sub>1.3、Na<sub>v</sub>1.4、Na<sub>v</sub>1.5、Na<sub>v</sub>1.6、Na<sub>v</sub>1.7、Na<sub>v</sub>1.8或Na<sub>v</sub>1.9活性，其方法包括向哺乳动物给予本发明的(S)-对映异构体或包含本发明(S)-对映异构体的组合物，或使生物样品与本发明的(S)-对映异构体或包含本发明(S)-对映异构体的组合物接触。如本发明所用，术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物；从哺乳动物或其提取物获取的活组织检查材料；以及血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其它体液，或其提取物。

[0133] 除了本发明的(S)-对映异构体的前述用途，该化合物也可以为了本领域技术人员已知的多种目的而用于调节、优选抑制生物样品的电压门控钠通道活性。这样的目的的实例包括但不限于生物和病理学现象的电压门控钠离子通道的研究；以及新的或其它电压门控钠离子通道调节剂的比较评价。

[0134] 本发明的(S)-对映异构体也可以用于治疗非人哺乳动物（即兽医的治疗方法）的通过调节、优选抑制电压门控钠通道改善或减轻的疾病或疾病状态，特别是用于治疗炎症和疼痛。这样的治疗被理解为对诸如狗和猫的同伴哺乳动物特别有兴趣。

#### [0135] 本发明的药物组合物和给药

[0136] 本发明也涉及包含本发明(S)-对映异构体的药物组合物。在一个实施方案中，本发明涉及包含在药物可接受的载体中的本发明(S)-对映异构体的组合物，并且当给予动物、优选哺乳动物、最优选人类患者时，其以有效量调节、优选抑制通过电压门控钠通道的离子流来治疗诸如疼痛的疾病。

[0137] 能够通过任何可接受的形式给予用于提供类似用途的作用剂来实施给予纯形式或适当药物组合物形式的本发明(S)-对映异构体。能够通过将本发明的化合物与适当的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合来制备本发明的药物组合物，并且可将其配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，例如片剂、胶囊剂、粉末剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球剂以及气雾剂。这样的药物组合物的典型给药途径包括但不限于口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道和鼻内。如本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或灌注技术。配制本发明的药物组合物以使其中包含的活性成分从而在将组合物给药患者时成为生物可利用的。将向个体或患者、优选向哺乳动物、更优选向人给予的组合物采取一种或多种剂量单位形式，例如片剂可以单一剂量单位，并且气雾剂形式的本发明化合物的容器可以包含多种剂量单位。制备这类剂量形式的实际方法对于本领域技术人员是已知或显而易见的；例如参见The Science and Practice of Pharmacy(药物的科学和实践)，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情况下，给予的组合物将包含治疗有效量的本发明组合物或其药物可接受的盐以按照本发明的教导来治疗目标疾病或疾病状态。

[0138] 本文有用的药物组合物也包含药物可接受的载体，其包括任何适当的稀释剂或赋形剂，所述组合物包括自身对接受所述组合物的个体不诱导有害的抗体保护的任何药物可接受的作用剂，并且可以给予所述组合物而没有不适当的毒性。药物可接受的载体包括但

不限于液体,例如水、盐水、甘油和乙二醇等。药物可接受的载体、稀释剂和其它赋形剂的全面讨论存在于REMINGTON' S PHARMACEUTICAL SCIENCES(雷氏药学大全)(Mack Pub. Co., N. J.,现有版本)。

[0139] 本发明的药物组合物可以为固体或液体形式。在一个方面,载体为颗粒,使得组合物为例如片剂或粉末剂形式。载体可以为液体,同时适当组合物为例如口服糖浆剂、可注射液体或诸如用于吸入给药的气雾剂。

[0140] 当意图口服给药时,药物组合物优选为固体或液体形式,其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式包括在本文所考虑的作为固体或液体的形式内。

[0141] 作为用于口服给药的固体组合物,所述药物组合物可以配制成为粉末、颗粒、压缩片、丸、胶囊、口香糖、糯米纸等形式。这样的固体组合物通常包含一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可以存在一种或多种下列物质:粘合剂,例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂,例如淀粉、乳糖或右旋糖;崩解剂,例如藻酸、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(Primogel)、玉米淀粉等;润滑剂,例如硬脂酸镁或氢化植物油(Sterotex);助流剂,例如胶状二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂;以及着色剂。

[0142] 当药物组合物为胶囊形式时,例如明胶胶囊,其除了上述类型的材料外还可包含液体载体,例如聚乙二醇或油。

[0143] 药物组合物可以为液体形式,例如酏剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂或悬浮剂。液体可以用于口服给药或用于通过注射递送,这作为两种实例。当意图口服给药时,优选的组合物除了本发明的(S)-对映异构体外还包含一种或多种甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂。在意图通过注射给予的组合物中,可以包含一种或多种表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂。

[0144] 本发明的液体药物组合物,无论它们是否为溶液、悬浮液或其它形式,都可以包含一种或多种下列佐剂:无菌稀释剂,例如注射用水,优选为生理学盐水、林格溶液、等渗氯化钠的盐溶液,可充当溶剂或悬浮介质的诸如合成的甘油单酯或甘油二酯的不挥发油,聚乙二醇、甘油,丙二醇或其它溶剂;抗菌剂,例如苯酚或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节渗透压的作用剂,例如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂能够包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理学盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。

[0145] 意图用于肠胃外或口服给药的本发明液体药物组合物应该包含一定量的本发明(S)-对映异构体,以便获得适当剂量。典型地,这种量为在组合物中至少0.01%的本发明(S)-对映异构体。当意图口服给药时,这种量可以在组合物重量的0.1%至约70%间变化。优选的口服药物组合物包含约4%至约50%的本发明(S)-对映异构体。制备本发明的优选的药物组合物和制剂,使得在稀释前,肠胃外剂量单位包含0.01%至10%重量比的本发明的(S)-对映异构体。

[0146] 本发明的药物组合物可以意图用于局部给药,其中载体可以适当包含溶液、乳液、软膏或凝胶基质。例如,基质可以包含一种或多种下列物质:矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、诸如水和醇的稀释剂,以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于药物组合物中以用

于局部给药。如果意图经皮给药，则组合物可以包含经皮贴片或离子电渗疗法设备。局部剂型可以包含的本发明 (S)- 对映异构体的浓度为约 0.1w/v 至约 10% w/v (每单位体积的重量)。

[0147] 对于局部应用，优选将有效量的本发明药物组合物给予靶点区域，例如皮肤表面、黏膜等，其邻近待治疗的外周神经元。这种量通常每次应用为约 0.0001mg 至约 1g 的本发明 (S)- 对映异构体，无论该用途是诊断、预防或治疗，这依赖于待治疗的区域，症状的严重性和所用局部媒介的性质。优选的局部制剂为软膏剂，其中每 cc 软膏基质使用约 0.001mg 至约 50mg 的活性成分。药物组合物能够配制为经皮组合物或经皮递送设备 (“贴剂”)。这样的组合物包括例如衬背、活性化合物储存器、控制膜、衬垫和接触粘合剂。可以使用这样的经皮贴剂以提供连续脉动，或针对所期望的本发明化合物的递送需求来使用这样的经皮贴剂。

[0148] 本发明的组合物可意图用于直肠给药，例如栓剂形式的直肠给药，其将在直肠中融化并释放药物。用于直肠给药的组合物可以包含油性基质作为适当的无刺激赋形剂。这样的基质包括但不限于羊毛脂、可可油和聚乙二醇。

[0149] 用于肌内或鞘内给药的典型剂型将由在油中活跃的悬浮液或溶液组成或者由活性成分的油溶液组成，例如花生油或芝麻油。用于静脉内或鞘内给药的典型剂型将由无菌等渗水溶液组成，其包含例如活性成分和右旋糖或氯化钠或者包含右旋糖和氯化钠的混合物。

[0150] 通过使用本领域已知的方法，在给予患者之后，能够配制本发明的组合物以便提供快速、持久或延迟释放的活性成分，即本发明的 (S)- 对映异构体。控释药物递送系统包括渗透泵系统和溶解系统，其包含聚合物涂覆的储存器或药物 - 聚合物基质剂型。在均通过引用并入本文的第 3,845,770 和 4,326,525 号美国专利以及 P. J. Kuzma 等人，*Regional Anesthesia* 22(6) :543-551 (1997) 中给出控释系统的实例。

[0151] 也能够通过用于局部、全身和鼻脑药物治疗的鼻内药物递送系统来递送本发明的组合物。本领域技术人员已知控制颗粒分散 (CPD)<sup>TM</sup> 技术，传统的鼻用喷药瓶、吸入器或喷雾器以通过靶向嗅部和鼻旁窦来提供有效的局部和全身性药物递送。

[0152] 本发明还涉及适于给予女人或雌性动物的叶鞘内壳或核药物递送设备。该设备可以包括由鞘包围的聚合物基质中的活性药物成分，并且能够以基本零级形式 (zero order pattern) 在每日基础上释放本发明的 (S)- 对映异构体，类似于如第 WO 98/50016 号 PCT 公开的专利申请所述的用于应用睾丸激素的设计。

[0153] 用于眼用递送的现有方法包括局部给药 (滴眼剂)、结膜下注射、眼周注射、玻璃体内注射、外科手术移植和离子电渗疗法 (使用将电离药物运入并穿过身体组织的小电流)。本领域技术人员将最适当的赋形剂与本发明的 (S)- 对映异构体结合以用于安全且有效的眼内给药。

[0154] 最适当的给药途径将依赖于待治疗疾病状态的性质和严重性。本领域技术人员也熟悉确定给药方法 (例如口服、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂量形式、适当的药物赋形剂和与将本发明的 (S)- 对映异构体递送给有需要的个体所有关的其它事项。

[0155] 本发明的药物组合物可包含多种材料，其修饰固体或液体剂量单位的物理形式。例如，组合物可包含形成围绕活性成分的包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常为惰性的，

并且可以选自例如糖、紫胶和其它肠溶剂。或者，活性成分可以包封在胶囊中。

[0156] 固体或液体形式的本发明的药物组合物可以包含与本发明 (S)- 对映异构体结合的作用剂，并由此促进递送化合物。可以充当这种能力的适当作用剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0157] 本发明的药物组合物可由能够作为气雾剂而给予的剂量单位组成。术语气雾剂用于表示多种系统，其从胶体性质的那些系统至由气溶胶包装组成的系统。递送可以通过液化或压缩气体或通过分配活性成分的适当泵系统。本发明的 (S)- 对映异构体的气雾剂可以以单一相、双相或三相系统递送以便递送活性成分。气雾剂的递送包括必须的容器、活化剂、阀、子容器等，其一起可形成试剂盒。本领域技术人员不用过度试验就可以确定优选的气雾剂。

[0158] 可以通过药物领域熟知的方法制备本发明的药物组合物。例如，能够通过将本发明的 (S)- 对映异构体与无菌蒸馏水混合以形成溶液来制备意图通过注射给予的药物组合物。可以添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。表面活性剂为与本发明的 (S)- 对映异构体非共价形式地相互作用以促进溶解或与在水性递送系统中的化合物均匀悬浮液非共价形式地相互作用的化合物。

[0159] 给予治疗有效量的本发明的 (S)- 对映异构体，其根据包括：使用的具体化合物的活性；本发明的 (S)- 对映异构体的代谢稳定性和作用长度；患者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食；给药方式和时间；排泄率；药物组合；特定病症或疾病状态的严重性；以及经历治疗的个体在内的多种因素的变化而变化。通常，本发明的 (S)- 对映异构体的治疗有效的每日剂量为（对于 70Kg 哺乳动物）约 0.001mg/Kg（即 0.07mg）至约 100mg/Kg（即 7.0g）；优选治疗有效剂量为（对于 70Kg 哺乳动物）约 0.01mg/Kg（即 0.70mg）至约 50mg/Kg（即 3.5g）；并且更优选地，治疗有效剂量为（对于 70Kg 哺乳动物）约 1mg/Kg（即 70mg）至约 25mg/Kg（即 1.75g）。

[0160] 不旨在限制本文提供的有效剂量的范围并且其表示优选剂量范围。然而，根据单独个体挑选最优选的剂量，如相关领域技术人员所理解和确定的（例如参见 Berkowef 等编辑，The Merck Manual（默克手册），第 16 版，Merck and Co., Rahway, NJ., 1992；Goodmanetna 编辑，Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Goodman 和 Cilman 的治疗药理学基础)，第 10 版，Pergamon Press, Inc., Elmsford, N. Y., (2001)；Avery's Drug Treatment:Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics(Avery 的药物治疗：临床药理学和治疗学的原理和实践)，第三版，ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown 和 Co., Boston, (1985)；Osolci 等编辑，Remington's Pharmaceutical Sciences(雷氏药学大全)，第 18 版，Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)；Katzung, Basic and Clinical Pharmacology(基础和临床药理学)，Appleton 和 Lange, Norwalk, CT (1992)）。

[0161] 若需要，在一天的时间段内能够通过多个剂量或以单一剂量给予每一治疗所需的总剂量。通常，用小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后，以小增量来增加剂量直到达到该环境下的最佳效果。能够将诊断的药物化合物或组合物单独给予或与涉及病理性或涉及病理性其它症状的其它诊断和 / 或药物联合给予。在 2 小时至 1 年的时间内，以

4-72 小时的间隔而给予的本发明 (S)- 对映异构体或本发明组合物的有效量为约 0.1 μg/Kg 体重至约 100mg/Kg 体重, 和 / 或在 1-14 日、14-28 日或 30-44 日或 1-24 周或任何其中的范围或值的时间内, 以 1-4 小时、4-10 小时、10-16 小时、16-24 小时、24-36 小时、24-36 小时、36-48 小时、48-72 小时的间隔给予的本发明 (S)- 对映异构体或本发明组合物的有效量为上述任何范围或值, 例如 0.0001-0.001mg/Kg、0.001-0.01mg/Kg、0.01-0.1mg/Kg、0.1-1.0mg/Kg、1.0-10mg/Kg、5-10mg/Kg、10-20mg/Kg、20-50mg/Kg 和 50-100mg/Kg。

[0162] 本发明 (S)- 对映异构体和 / 或本发明组合物的给予受体能够为任何动物, 例如哺乳动物。在哺乳动物中, 优选的受体为灵长目哺乳动物 (包括人、猿和猴)、偶蹄目动物 (Arteriodactyla) (包括马、山羊、牛、绵羊、猪)、啮齿目动物 (包括小鼠、大鼠、兔和仓鼠) 以及食肉动物 (包括猫和狗)。在鸟中, 优选的受体为火鸡、鸡和相同目的其它个体。最优先的受体为人。

### [0163] 联合治疗

[0164] 在哺乳动物、优选为人的通过调节、优选抑制电压门控钠通道来改善或减轻的疾病和疾病状态的治疗中, 本发明的 (S)- 对映异构体可以有用地与一种或多种其它治疗剂组合或作为其任何组合。例如, 可以同时、连续或分别与其它治疗剂组合来给予本发明的 (S)- 对映异构体, 所述治疗剂包括但不限于 :

[0165] ● 阿片类镇痛剂, 例如吗啡、海洛因、可卡因、氧化吗啡、左啡诺、烯丙左吗喃、氧可酮、可待因、二氢可待因、丙氧芬、纳美芬、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、meripidine、美沙酮、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡和戊唑辛 ;

[0166] ● 非阿片类镇痛剂, 例如 acetomeniphen、水杨酸盐 (例如阿司匹林) ;

[0167] ● 非甾体抗炎药 (NSAID), 例如布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、塞来考昔、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、萘普酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉嗪、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁和佐美酸 ;

[0168] ● 抗惊厥药, 例如卡巴咪嗪、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸、托吡酯、加巴喷丁和普加巴林 ;

[0169] ● 抗抑郁药, 例如三环抗抑郁药, 诸如阿密曲替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪和去甲替林 ;

[0170] ● COX-2 选择性抑制剂, 例如赛来昔布、罗非昔布、帕瑞昔布、伐地昔布、德拉昔布、依托昔布和罗美昔布 ;

[0171] ● α - 肾上腺素能药物, 例如多沙唑嗪、坦洛新、可乐定、胍法辛、右美托咪定、莫达非尼和 4- 氨基 -6,7- 二甲氧基 -2-(5- 甲烷磺酰胺 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -2- 基 )-5-(2- 吡啶基 ) 喹唑啉 ;

[0172] ● 巴比妥酸盐镇静药, 例如异戊巴比妥、阿普比托、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯巴比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、他布酮、theamylal 和戊硫代巴比妥 ;

[0173] ● 速激肽 (NK) 拮抗剂, 特别是 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗剂, 例如 (α R,9R)-7-[3,5- 双 (三氟甲基) 苄基 ]-8,9,10,11- 四氢 -9- 甲基 -5-(4- 甲基苯基 )-7H-[1,4] 二氮杂环辛并 [2,1-g][1,7]- 萘啶 -6-13- 二酮 (TAK-637) 、5-[2R,3S]-2-[ (1R)-1-[3,5- 双 (三氟

甲基苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦、拉奈匹坦达匹坦或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

[0174] ●煤焦油镇痛剂,特别是扑热息痛;

[0175] ●血清素再摄取抑制剂,例如帕罗西丁、舍曲林、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢物)、去甲基舍曲林代谢物、3氟伏沙明、帕罗西丁、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d, l-氟苯丙胺、苯哌甲氧苯、伊福西汀、氟基度硫平、利托西汀、达泊西汀、萘法唑酮、西克拉明、曲唑酮和氟西汀;

[0176] ●去甲肾上腺素(降肾上腺素)再摄取抑制剂,例如马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米安舍林、安非他酮、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬新和维洛沙嗪(Vivalan®),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如瑞波西汀,特别是(S,S)-瑞波西汀和文拉法辛度洛西汀安定镇静药/抗焦虑药;

[0177] ●双重血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如文拉法辛、文拉法辛代谢物0-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普伦和丙咪嗪;

[0178] ●乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐;

[0179] ●5-HT3拮抗剂,例如奥坦西隆;

[0180] ●代谢性谷氨酸受体(mGluR)拮抗剂或激动剂或谷氨酸盐在mGluR的变构增强剂;

[0181] ●局部麻醉药,例如美西律和利多卡因;

[0182] ●皮质甾类,例如地塞米松;

[0183] ●抗心率不齐药,例如美西律和苯妥英;

[0184] ●毒蕈碱拮抗剂,例如托特罗定、丙哌凡林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林和异丙托铵;

[0185] ●毒蕈碱激动剂或乙酰胆碱在毒蕈碱受体的变构增强剂;

[0186] ●大麻或内啡肽在大麻受体的变构增强剂;

[0187] ●辣椒素受体激动剂(例如超强辣素)或拮抗剂(例如抗辣椒碱);

[0188] ●镇静药,例如苯乙哌啶酮、氨甲丙二酯、安眠酮以及氯醛比林;

[0189] ●抗焦虑药,例如苯并二氮杂卓;

[0190] ●抗抑郁药,例如米尔塔扎平;

[0191] ●局部作用剂(例如利多卡因、辣椒素和超强辣素);

[0192] ●肌肉松弛药,例如苯并二氮杂卓、巴氯芬、肌安宁、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫和邻甲苯海明;

[0193] ●抗组胺药,或H1拮抗剂;

[0194] ●NMDA受体拮抗剂;

[0195] ●5-HT受体激动剂/拮抗剂;

[0196] ●PDEV抑制剂;

[0197] ●Tramadol®;

[0198] ●类胆碱(烟碱)镇痛药;

[0199] ● α-2-δ 配体；

[0200] ● 前列腺素 E2 子类型拮抗剂；

[0201] ● 白细胞三烯 B4 拮抗剂；

[0202] ● 5- 脂氧合酶抑制剂；以及

[0203] ● 5-HT3 拮抗剂。

[0204] 可以使用这样的组合来治疗和 / 或预防的疾病或疾病状态包括但不限于，疼痛，中枢和外周介导的、急性、慢性、神经性疾病以及与疼痛和其它中枢神经病症有关的其它疾病，例如癫痫、焦虑症、抑郁症和双相疾病；或者心血管病症，例如心率不齐、心房颤动和心室颤动；神经肌肉病症，例如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风 (Hamann M, Meisler MH, Richter, A Exp. Neurol. 184 (2) :830-838 (2003))；对中风、神经损伤和多发性硬化的神经保护；以及通道疾病，例如红斑肢痛症和家族性直肠疼痛综合征。

[0205] 如本文所用的“组合”是指本发明 (S)- 对映异构体与一种或多种另外的治疗剂的任何混合物或排列。除非本文另外清楚地说明，“组合”可包括本发明 (S)- 对映异构体与一种或多种治疗剂的同时或连续递送。除非本文另外清楚地说明，“组合”可包括本发明 (S)- 对映异构体与其它治疗剂的剂量形式。除非本文另外清楚地说明，“组合”可包括本发明 (S)- 对映异构体与其它治疗剂的给药方式。除非本文另外清楚地说明，“组合”可包括本发明 (S)- 对映异构体与其它治疗剂的剂型。剂量形式、给药方式和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[0206] 本发明的一个组合治疗包括本发明 (S)- 对映异构体与口服剂的局部应用。本发明 (S)- 对映异构体的局部应用具有非常低的全身暴露并具有添加许多口服镇静药的活性。另一可能组合治疗包括口服剂量的本发明 (S)- 对映异构体与口服剂。本发明的其它组合治疗包括本发明 (S)- 对映异构体与局部剂的局部应用。

[0207] 本发明的 (S)- 对映异构体可以并入组合物以涂覆可植入的医疗设备，例如假体、人造瓣膜、血管移植、斯滕特氏印模膏和导尿管。因此，在另一方面，本发明包括用于涂覆可移植设备的组合物，其包含上述本发明的化合物和适于涂覆可移植设备的载体。在另一方面，本发明包括使用包含本发明 (S)- 对映异构体和适于涂覆可移植设备的载体的组合物涂覆的可移植设备。适当的涂料和涂覆的可移植设备的一般制备在第 6,099,562 号；第 5,886,026 号和第 5,304,121 号美国专利中描述。

#### [0208] 试剂盒

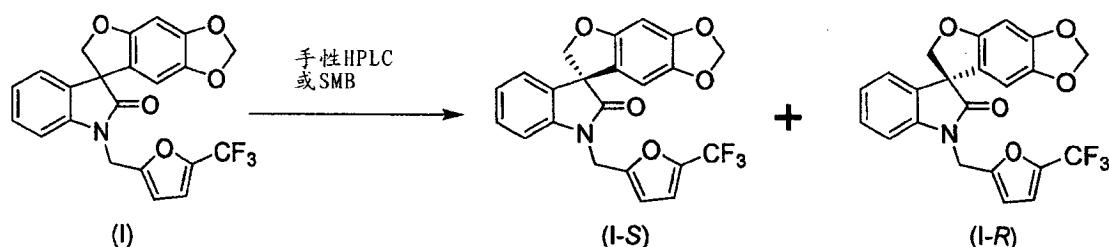
[0209] 本发明还提供了包含本发明药物组合物的试剂盒。所述试剂盒还包括药物组合物用于调节离子通道活性、治疗疼痛的用途以及如本文所公开的其它用途的说明。优选地，商业包装将包含一种或多种药物组合物的单位剂量。例如，这样的单位剂量可以为足以制备静脉注射的量。本领域技术人员明白这样的光和 / 或空气敏感的组合物可能需要特别的包装和 / 或制剂。例如，可以使用不透光的包装，和 / 或不与环境空气接触的密封包装，和 / 或与适当的包衣或赋形剂配制的制剂。

#### [0210] 本发明 (S)- 对映异构体的制备

[0211] 通过使用如下面下列反应方案所述的手性高压液相色谱法或通过模拟移动床色谱法拆分上面发明概述所列的式 (I) 化合物来制备本发明的 (S)- 对映异构体和相应的 (R)- 对映异构体，其中“手性 HPLC”是指手性高压液相色谱，并“SMB”是指模拟移动床色谱：

[0212] 反应方案

[0213]



[0214] 通过第 WO 2006/110917 号 PCT 公开的专利申请所公开的方法,通过本文所公开的方法或通过本领域技术人员已知的方法来制备式 (I) 化合物。

[0215] 本领域技术人员将识别出在上述反应方案中适于拆分单独对映异构体的变体。

[0216] 或者,能够使用类似于已知的那些方法,从已知或容易制备的起始材料合成式 (I-S) 的 (S)- 对映异构体和式 (I-R) 的 (R)- 对映异构体。

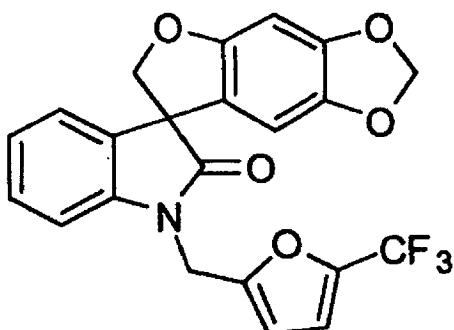
[0217] 优选地,通过本文公开的拆分方法获得基本没有 (R)- 对映异构体或仅包含痕量 (R)- 对映异构体的本发明的 (S)- 对映异构体。

[0218] 下列合成实施例是为了说明上面反应方案所公开的拆分方法而不是意图限制本发明的范围。

[0219] 合成实施例 1

[0220] 合成 1'-{[5-(三氟甲基) 呋喃-2-基] 甲基} 螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮 (式 (I) 化合物)

[0221]



[0222] 向能够根据 PCT 公开的第 WO 2006/110917 号专利申请中所公开的方法而制备的螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮 (1.0g, 3.6mmol) 和碳酸铯 (3.52g, 11mmol) 的丙酮 (50mL) 悬浮液中加入一部分 2-溴甲基-5-三氟甲基呋喃 (1.13g, 3.9mmol), 并在 55°C - 60°C 下搅拌反应混合物 16 小时。冷却至环境温度时, 过滤反应混合物, 在减压下蒸发滤液。使残留物进行柱层析, 用乙酸乙酯 / 己烷 (1/9 至 1/1) 洗脱以得到为白色固体的 1'-{[5-(三氟甲基) 呋喃-2-基] 甲基} 螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮, 即式 (I) 化合物 (1.17g, 76%) : mp 139 °C - 141 °C ;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-6.97 (m, 5H), 6.72 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.66 (s, 1H) 6.07 (s, 1H), 5.90-5.88 (m, 2H), 5.05, 4.86 (ABq, J<sub>AB</sub> = 16.1Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.0Hz, 1H);<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.9, 155.7, 153.5, 148.8, 142.2, 141.9, 140.8, 140.2, 139.7, 139.1, 132.1, 129.2, 124.7, 124.1, 123.7, 121.1, 120.1, 117.6, 114.5, 114.4, 110.3, 109.7, 103.0, 101.9, 93.8, 80.0, 57.8, 36.9; MS (ES+) m/

z 430.2 (M+1), 452.2 (M+23) ;C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N0<sub>5</sub>计算值 :C, 61.54% ;H, 3.29% ;N, 3.26% ;实测值 ;C, 61.51% ;H, 3.29% ;N, 3.26%。

[0223] 合成实施例 2

[0224] 通过手性 HPLC 拆分式 (I) 化合物

[0225] 通过手性 HPLC 在下列条件下将式 (I) 化合物拆分为本发明的 (S)-对映异构体和相应的 (R)-对映异构体 :

[0226] 柱 :Chiralcel ® OJ-RH ;20mm I. D. × 250mm, 5mic ;Lot :0JRH CJ-EH001 (Daicel Chemical Industries, Ltd)

[0227] 洗脱剂 :乙腈 / 水 (60/40, v/v, 等度)

[0228] 流速 :10mL/min

[0229] 运行时间 :60min

[0230] 装载 :100mg 式 (I) 化合物的 1mL 乙腈溶液

[0231] 温度 :环境温度

[0232] 在上述手性 HPLC 条件下, 分离出作为第一部分的白色固体形式的式 (I) 化合物的 (R)-对映异构体, 即 (R)-1'-{[5-(三氟甲基) 呋喃-2-基] 甲基} 螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮 ;ee(对映体过量) > 99% (分析 0J-RH, 55% 的乙腈水溶液) ;mp 103 °C -105 °C ;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32-6.99 (m, 5H), 6.71 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.2Hz, 2H), 5.13, 5.02 (ABq, J<sub>AB</sub> = 16.4Hz, 2H), 4.82, 4.72 (ABq, J<sub>AB</sub> = 9.4Hz, 2H) ;<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2, 155.9, 152.0, 149.0, 142.4, 142.0, 141.3, 132.0, 129.1, 123.9, 120.6, 119.2, 117.0, 112.6, 109.3, 108.9, 103.0, 101.6, 93.5, 80.3, 58.2, 36.9 ;MS (ES+) m/z 430.2 (M+1), [α]<sub>D</sub>-17.46° (c 0.99, DMSO)。分离出作为第二部分的白色固体形式的式 (I) 化合物的 (S)-对映异构体, 即 (S)-1'-{[5-(三氟甲基) 呋喃-2-基] 甲基} 螺 [ 呋喃并 [2,3-f] [1,3] 苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2' (1'H)-酮 ;ee > 99% (分析 0J-RH, 55% 的乙腈水溶液) ;mp 100 °C -102 °C ;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32-6.99 (m, 5H), 6.71 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.3Hz, 2H), 5.12, 5.02 (ABq, J<sub>AB</sub> = 16.4Hz, 2H), 4.82, 4.72 (ABq, J<sub>AB</sub> = 9.4Hz, 2H) ;<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2, 155.9, 152.0, 149.0, 142.4, 142.0, 141.3, 132.0, 129.1, 123.9, 120.6, 119.2, 117.0, 112.6, 109.3, 108.9, 103.0, 101.6, 93.5, 80.3, 58.2, 36.9 ;MS (ES+) m/z 430.2 (M+1), [α]<sub>D</sub>+14.04° (c 0.99, DMSO)。

[0233] 合成实施例 3

[0234] 通过 SMB 色谱拆分式 (I) 化合物

[0235] 通过 SMB 色谱在下列条件下将式 (I) 化合物拆分为本发明的 (S)-对映异构体和相应的 (R)-对映异构体 :

[0236] 提取 :147.05mL/min

[0237] 提余液 :76.13mL/min

[0238] 洗脱 :183.18mL/min

[0239] 进料 :40mL/min

[0240] 回收 :407.88mL/min

[0241] 运行时间 :0.57min

[0242] 温度 :25℃

[0243] 压力 :46 巴

[0244] 将给料溶液 (25g 的式 (I) 化合物的 1.0L 流动相 (25 : 75 : 0.1(v : v : v) 的乙腈 / 甲醇 / 三氟乙酸的混合物)) 连续注射入 SMB 系统 (Novasep Licosep Lab Unit), 所述 SMB 系统装备有 2-2-2-2 构造的八个相同柱, 其包含 110g (每柱, 9.6cm, 4.8cm I. D.) 的手性 PAK-AD 作为固定相。第一洗脱对映异构体 (式 (I) 化合物的 (R)- 对映异构体) 包含在提余液流中, 并且第二洗脱对映异构体 (式 (I) 化合物的 (S)- 对映异构体) 包含在提取流中。从 SMB 拆分获得的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体的特征数据与上述使用手性 HPLC 获得的相同。

[0245] 在 Waters 制备的 LCMS 自动纯化系统上将式 (I) 化合物拆分为其构成的对映异构体。溴化 (在从手性中心易于除去的位点) 来自手性柱的第一洗脱对映异构体以得到相应的 5'- 溴代衍生物, 其随后结晶以产生适于 X- 射线晶体学的单晶。获得第一洗脱对映异构体的这种溴化衍生物的晶体结构, 并发现其绝对构型与本发明的 (R)- 对映异构体相同。因此, 来自手性柱的第二洗脱对映异构体为本发明的 (S)- 对映异构体。此外, 从 SMB 拆分的提取流中获得的材料具有与从上述 LC 拆分获得的材料相同标记 (正, 即右旋) 的比旋度。

[0246] 生物检验

[0247] 本领域已知检测本发明化合物活性或确定其在已知药物可接受的赋形剂中的溶解度的多种技术。为了使本文所述的发明更容易理解, 描述下列生物检验。应当理解这些实施例仅是为了示例性说明的目的, 而不应被认为是以任何方式限制本发明。

[0248] 生物实施例 1

[0249] 脐流入检验 (体外检验)

[0250] 该实施例描述了针对在内源或异源表达的器官细胞中稳定表达的人或大鼠电压门控钠通道的测试剂进行检测和描述的体外检验。该检验还用于测定电压门控钠通道的调节 (优选阻滞) 化合物的 IC<sub>50</sub>。该检验基于 Reddy, N. L. 等人, J. Med. Chem. (1998), 41 (17) : 3298-302 描述的脐流入检验。

[0251] 脐流入检验是用于测定电压门控钠通道在高通量微板基形式中的离子流活性的放射性示踪流检验。该检验使用与产生持续流入的多种已知电压门控钠通道调节剂组合的 <sup>14</sup>C- 脐盐酸盐以检验测试剂的效力。通过 IC<sub>50</sub> 计算确定效力。通过将化合物对目标电压门控钠通道的效力与其对其它电压门控钠通道的效力进行比较来确定选择性 (也称为 '选择性描述')。

[0252] 针对表达目标电压门控钠通道的细胞检验每一测试剂。电压门控钠通道的特征在于 TTX 敏感性或不敏感性。当评价目标电压门控钠通道的活性时且当其与其它电压门控钠通道存在于混合的群体中时, 这种性质是有用的。下表 1 概述了在存在或不存在 TTX 的情况下, 用于筛选某些电压门控钠通道活性的细胞系

[0253] 表 1

[0254]

细胞系	mRNA 表达	功能性特征
CHO-K1(中国仓鼠卵巢; 推荐的宿主细胞系) ATTC 编号 CCL-61	• 由 RT-PCR 显示 $\text{Na}_v1.4$ 表达 • 没有检测到其它 $\text{Na}_v$ 表达	• 使用 TTX 完全阻滞了 [ $^{14}\text{C}$ ] 脉流入的 18 至 20 倍的增加 ( $\text{Na}_v1.4$ 是 TTX 敏感性通道)

[0255]

L6 (大鼠成肌细胞) ATTC 号 CRL-1458	• $\text{Na}_v1.4$ 和 $\text{Na}_v1.5$ 的表达	• 由 100 nM 的 TTX 仅部分阻滞了 [ $^{14}\text{C}$ ] 脉流入的 10 至 15 倍的增加 ( $\text{Na}_v1.5$ 是耐 TTX 的)
SH-SY5Y (人神经母细胞瘤) ATTC 号 CRL-2266	• $\text{Na}_v1.9$ 和 $\text{Na}_v1.7$ 的公布的表达 (Blum 等人)	• 由 TTX 部分阻滞了上面背景的 [ $^{14}\text{C}$ ] 脉流入的 10 至 16 倍的增加 ( $\text{Na}_v1.9$ 是耐 TTX 的)
SK-N-BE2C (人神经母细胞瘤细胞系) ATTC 号 CRL-2268)	• $\text{Na}_v1.8$ 的表达	• 具有拟除虫菊酯的 BE2C 细胞的刺激导致上面背景的 [ $^{14}\text{C}$ ] 脉流入的 6 倍增加 • TTX 部分阻滞的流入 ( $\text{Na}_v1.8$ 是耐 TTX 的)
PC12(大鼠嗜铬细胞瘤) ATTC 号 CRL-1721	• $\text{Na}_v1.2$ 和 $\text{Na}_v1.7$ 的表达	• 使用 TTX 完全阻滞了 [ $^{14}\text{C}$ ] 脉流入的 8 至 12 倍的增加 ( $\text{Na}_v1.2$ 和 $\text{Na}_v1.7$ 是 TTX 敏感性通道)
HEK293(人胚肾) ATTC 号 CRL-1573	• h $\text{Na}_v1.7$ 的表达	$\text{Na}_v1.7$ 是 TTX 敏感性通道。在功能性脉检验中的 TTX IC <sub>50</sub> 为 8 nM

[0256] 还可能采用异源表达电压门控钠通道的无限增殖化细胞系。这样的细胞系的克隆、稳定转染和繁殖是本领域技术人员已知的（参见，例如 Klugbauer, N 等人, EMBO J. (1995), 14 (6) :1084-90 ; 和 Lossin, C. 等人, Neuron (2002), 34, pp. 877-884）。

[0257] 根据供应商说明或在诸如 G418 (Gibco/Invitrogen) 的选择性生长介质中的重组细胞情况下培育表达目标电压门控钠通道的细胞。用酶溶液 (1×) Trypsin/EDTA (Gibco/Invitrogen) 从培养皿分离细胞并使用血球计 (Neubauer) 分析密度和生存能力。洗涤分离的细胞并将其悬浮在其培养介质中，然后放入聚-D-赖氨酸涂覆的闪烁检测器 (Perkin Elmer) (约 100,000 细胞 / 孔) 中并在 37°C / 5% CO<sub>2</sub> 下孵育 20-24 小时。在用低钠 HEPES-缓冲的盐溶液 (LNHBSS) (150mM 氯化胆碱、20nM HEPES (Sigma)、1mM 氯化钙、5mM 氯化钾、1mM 氯化镁、10mM 葡萄糖) 大量洗涤后，用 LNHBSS 稀释测试剂然后以期望浓度将其添加至各

个孔（可以使用可变浓度的测试剂）。活化 / 放射性示踪混合物包含诸如藜芦定或乌头碱 (Sigma) 的生物碱，或者诸如溴氰菊酯的拟除虫菊酯，来自以色列杀人蝎亚种 (*Leiurus quinquestriatus hebraeus*) (Sigma) 的毒液和  $^{14}\text{C}$ - 脯盐酸盐 (ARC) 以检测通过电压门控钠通道的流。

[0258] 在用测试剂和活化 / 放射性示踪混合物装载细胞后，在环境温度下孵育聚-D- 赖氨酸涂覆的闪烁检测器。孵育后，用补充了胍 (Sigma) 的 LNHSS 大量洗涤聚-D- 赖氨酸涂覆的闪烁检测器。干燥聚-D- 赖氨酸涂覆的闪烁检测器，然后使用 Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences) 进行计数。通过比较表达不同电压门控钠通道的细胞内存在的  $^{14}\text{C}$ - 脯的量来确定测试剂阻滞电压门控钠通道活性的能力。在该数据的基础上，在本说明书中别处列出的多种计算可以用于确定测试剂是否对特定的电压门控钠通道具有选择性。

[0259] 可以使用上面的一般方法确定测试剂对特定电压门控钠通道的  $\text{IC}_{50}$  值。可以使用两份或三份起始浓度为 1、5 或  $10 \mu\text{M}$  的连续稀释达到亚纳摩尔、纳摩尔和低微摩尔范围的最终浓度的 3、8、10、12 或 16 点曲线来确定  $\text{IC}_{50}$ 。典型地，测试剂的中点浓度设立在  $1 \mu\text{M}$ ，并且使用更大或更小的倍半稀释 (half dilutions) 的顺序浓度（例如  $0.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$  和  $0.25 \mu\text{M}$ ； $10 \mu\text{M}$  和  $0.125 \mu\text{M}$ ； $20 \mu\text{M}$  等）。使用 4 参数逻辑模型或 S 型剂量 - 反应模型式（拟合值 =  $(A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ）计算  $\text{IC}_{50}$  曲线。

[0260] 通过将测试电压门控钠通道的  $\text{IC}_{50}$  值除以诸如  $\text{Na}_v 1.5$  的参照电压门控钠通道来计算折叠选择性、选择性因数或选择性倍数。

[0261] 因此，当在该检验中检测时，如下表 2 所列，式 (I) 化合物、式 (I) 化合物的 (S)- 对映异构体，即本发明的 (S)- 对映异构体以及式 (I) 化合物的 (R)- 对映异构体证实了针对  $\text{hNa}_v 1.7$  的电压门控钠通道阻滞活性：

[0262] 表 2

	化合物	化学名称	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
[0263]	(I)	$1'-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{呋喃}-2-\text{基}]\text{甲基}\}$ 螺[呋喃并[2,3- <i>f</i> ][1,3]苯并间二氧杂 环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	0.007
[0264]	(I-R)	$(R)-1'-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{呋喃}-2-\text{基}]\text{甲基}\}$ 螺[呋喃并[2,3- <i>f</i> ][1,3]苯并间二氧 杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	4.200
	(I-S)	$(S)-1'-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{呋喃}-2-\text{基}]\text{甲基}\}$ 螺[呋喃并[2,3- <i>f</i> ][1,3]苯并间二氧 杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	0.003

[0265] 在图 1 中显示本发明的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体的浓度 - 反应关系。实

心曲线表示最佳拟合至 1 : 1 结合等温线的最小正方形；表 2 给出了描述这些曲线的 IC<sub>50</sub>。当与相应的 (R)- 对映异构体的抑制效力相比时，本发明的 (S)- 对映异构体证实了在该模型中针对 hNa<sub>v</sub>1.7 的显著较高（即 > 1000 倍）的抑制效力。

[0266] 这些结果证实对于本文所述的应用，本发明的 (S)- 对映异构体的用途超过 (R)- 对映异构体或式 (I) 化合物（外消旋体），因为可以较低的剂量水平实现较高的药理学活性并具有可能较少的副作用。此外，(R)- 对映异构体对于安全性研究是非常重要的工具，因为其允许区分械类效应（通过阻滞钠通道介导的那些）和能够在类似物中消除而不损伤效力的脱靶活性。如果副作用是机械类的，则 (S)- 对映异构体比 (R)- 对映异构体更有效，因为第二作用位点不可能具有相同的立体选择性，并且两种对映异构体在第二作用位点上可能具有类型作用，包括效力。

[0267] 生物实施例 2

[0268] 电生理学检验（体外检验）

[0269] 在 37°C 和 5% 的 CO<sub>2</sub> 下，在具有 0.5mg/mL G418、+/-1% PSG 和 10% 的热灭活胎牛血清的 DMEM 生长介质 (Gibco) 中培养表达 hNa<sub>v</sub>1.7 的 HEK293 细胞。对于电生理学记录，在 10mm 器皿中放置细胞。

[0270] 使用 Axopatch 200B 放大器和 Clampex 软件 (Axon Instruments, Union City, CA)，通过全细胞电压钳 (Bean 等人的上述引用) 检测全细胞记录。在环境温度下进行所有实验。火抛光电极至电阻为 2-4 莫姆，并且分别通过串联电阻补偿和电容补偿来最小化电压误差和电容伪差。在 40kHz 获得数据，并在 5kHz 过滤。外部 (浴) 溶液由 NaCl (140mM)、KCl (5mM)、CaCl<sub>2</sub> (2mM)、MgCl<sub>2</sub> (1mM)、pH 7.4 的 HEPES (10mM) 组成。内部 (移液管) 溶液由 (单位 :mM) NaCl (5)、CaCl<sub>2</sub> (0.1)、Mg Cl<sub>2</sub> (2)、CsCl (10)、CsF (120)、HEPES (10)、pH 7.2 的 EGTA (10) 组成。

[0271] 为了评估化合物对静息态和失活态（分别为 K<sub>r</sub> 和 K<sub>j</sub>）的通道的稳定态亲和力，使用源自 -120mV 保持电势的从 -60mV 极化至 +90mV 的电压的 12.5ms 试验脉冲建立电流 - 电压关系 (I-V 曲线)。将接近 IV 曲线峰的电压 (-30mV 至 0mV) 用作整个实验残余物的试验脉冲。然后，根据 -120mV 至 -10mV 电势的 1 秒调节脉冲，通过检测 8.75ms 试验脉冲期间激活的电流来建立稳定态失活 (可利用性) 曲线。

[0272] 通过检测在两种保持电势下的离子流的阻滞来确定化合物与电压门控钠通道的结合的稳定态电压依赖性。通过使用 -120mV 的保持电势来确定与静息态通道的结合，使得实现最大可利用性。在保持电势下评价与失活态通道的结合，使得仅约 10% 的通道可以打开。在该电压下保持膜电势至少 10 秒，使得药物结合可以平衡。

[0273] 用下来方程计算每一电压下的表观分离常数：

[0274]

$$\text{抑制 \%} = \frac{[\text{药物}]}{([\text{药物}] + K_d)} \times 100$$

[0275] 其中 K<sub>d</sub> 为分离常数 (K<sub>r</sub> 或 K<sub>j</sub>)，并且 [药物] 为测试化合物的浓度。

[0276] 因此，当在该模型中检测时，如下表 3 所列，式 (I) 化合物、式 (I) 化合物的 (S)- 对映异构体，即本发明的 (S)- 对映异构体，以及式 (I) 化合物的 (R)- 对映异构体表明对

hNa<sub>v</sub>1.7 的静息 / 关闭状态和失活状态的亲和力。

[0277] 表 3

[0278]

化合物	化学名称	K <sub>j</sub> (μM)	K <sub>r</sub> (μM)
(I)	1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	0.142	>10uM

[0279]

(I-R)	(R)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	0.869	>10uM
(I-S)	(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃并[2,3-f][1,3]苯并间二氧杂环戊烯-7,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮	0.161	>10uM

[0280] 如这些结果所证实,本发明的(S)-对映异构体为 hNa<sub>v</sub>1.7 的状态或电压依赖性修饰剂,其具有对静息 / 关闭状态的低亲和力和对失活状态的高亲和力。结果证实 (S)-对映异构体在结合失活状态的 hNa<sub>v</sub>1.7 时的效力比 (R)-对映异构体高约 5 倍。此外,结果证实 (S)-对映异构体主要负责外消旋体、即式 (I) 化合物的效力。

[0281] 生物实施例 3

[0282] 体内检验

[0283] 剧痛 (福尔马林测试)

[0284] 将福尔马林试验用作剧痛的动物模型。在福尔马林试验中,在实验日之前的一天使动物短暂习惯于树脂玻璃试验室,时间为 20 分钟。在试验日,用试验物随机注射动物。在给药之后 30 分钟时,将 50 μL 的 10% 福尔马林皮下注射入大鼠左后爪的跖面。在给予福尔马林后立即开始视频数据采集,持续 90 分钟。

[0285] 使用在 \*.11ii 扩展下存储文件的 Actimetrix Limelight 软件来捕捉图像,然后将其转化为 MPEG-4 编码。然后使用行为分析软件“Observer 5.1”(5.0 版, Notdus Information Technology, Wageningen, The Netherlands) 分析视频。通过观察动物行为并根据类型来记分,并定义行为长度从而进行视频分析 (Dubuisson 和 Dennis, 1977)。记分的行为包括:(1) 正常行为, (2) 在爪上不增加重量, (3) 抬起爪, (4) 舔 / 打或抓爪。注射爪的抬起、关爱或过度舔、打和抓表示疼痛反应。如果两个爪都放在地板上,而没有明显地关爱、过度舔、打或抓注射爪,则表示镇痛反应或免受化合物影响。

[0286] 根据两个因素完成福尔马林试验数据分析:(1) 最大潜在抑制效应百分数 (%MPIE) 和 (2) 疼痛分数。通过一系列步骤计算 %MPIE, 其中第一步是总计每一动物非正常

行为（行为 1、2、3）的长度。通过求媒介处理组内所有分数的平均数来获得媒介组的单一值。下列计算得出每一动物的 MPIE 值：

[0287]  $\text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{处理总和 / 媒介值平均数}) \times 100\%]$

[0288] 从上述重量级别计算疼痛分数。行为持续时间乘以重量（反应严重性等级），然后除以观察的总长，从而确定每一动物的疼痛等级。由下式表示计算：

[0289] 疼痛等级 =  $[0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$

#### [0290] CFA 诱导的慢性炎性疼痛

[0291] 在该试验中，用校准的 von Frey 测痛丝（von Frey filament）评估触觉异常性疼痛。在适应动物房设施一整星期后，在浅异氟醚麻醉下，将  $150 \mu\text{l}$  的“完全弗氏佐剂”（CFA）乳液（悬浮在油 / 盐水（1 : 1）中的 CFA 乳液，浓度为  $0.5\text{mg/mL}$ ）皮下注射入大鼠的左后爪的跖面。在给予 CFA 后一周，使动物从麻醉中恢复并评估所有动物的基线热（baseline thermal）和机械疼痛阈。在实验开始前一天使所有动物习惯实验设备，时间为 20 分钟。向动物给予试验物和对照物，并在药物给予之后的规定时间点检测疼痛阈以确定对六个可用治疗中的每一个的镇痛反应。预先确定所用的时间点以显示对于每一试验化合物的最高镇痛效应。

[0292] 使用口服和局部给药二者来比较本发明的 (S)- 对映异构体和相应的 (R)- 对映异构体。图 2 显示口服给予的本发明的 (S)- 对映异构体和 (R)- 对映异构体的效力比较。以 10、30、100 或  $200\text{mg/Kg}$  给予每一对映异构体。还确定了每一剂量实现的血浆浓度，并将疼痛反应的逆转（作为从基线阈的增加%）绘制为血浆浓度函数。

[0293] 当以  $200\text{mg/Kg}$  给予时，(S)- 对映异构体具有较大的最大效应。在相等的给药水平下，(R)- 对映异构体实现较高的血浆浓度。这是不期望的并且是不同寻常的发现。因此，外消旋体、即式 (I) 化合物的使用将导致约 10 倍的过量失活对映异构体，即 (R)- 对映异构体。因此，本发明的 (S)- 对映异构体极大地提高了获得效力的可能性，同时具有遇到不为立体选择性的脱靶活性的最小可能。

[0294] 也以可变剂量（1%、2%、4% 和 8% (w/v)）将本发明的 (S)- 对映异构体局部给予动物，并在药物给予之后的规定时间点上检测疼痛阈以确定每一可用治疗的镇痛反应。预先确定所用的时间点以显示对于每一试验化合物的最高镇痛效应。

[0295] 使用模型 2290 Electrovonfrey 触觉测量器（IITC Life Science, Woodland Hills, CA）检测动物对触觉刺激的反应阈，然后进行 Hargreaves 测试。将动物放置在升高的位于金属丝网表面上的树脂玻璃外壳套中。在 15 分钟的适应之后，使预校准的 Von Frey 毛垂直于动物同侧后爪的脚底，以克为单位检测，用足够的力来引出爪的卷曲反应。该反应表明疼痛刺激的收回并构成效力终点。试验继续直至确定用最低力的毛诱导爪的快速轻打，或者达到约  $20\text{g}$  的中断力。使用该中断力，因为它表示约 10% 的动物体重，并且由于使用不易弯曲的毛而起到预防整肢抬起的作用，这将改变刺激的性质。数据表示为以克为单位测量的从基线阈的增加百分数。

[0296] 当在该模型中检测时，本发明的 (S)- 对映异构体证明了如下表 4 所列的镇痛效应。

[0297] 表 4

[0298]	从基线的增加% (CFB)				
	化合物	1%局部	2%局部	4%局部	8%局部
	(I-S)	0.62	16.71	28.79	45.06

[0299] 如从基线的增加百分数 (IFB) 所表示, 在 2%、4% 和 8% (w/v) 下, 本发明的 (S)- 对映异构体显示在 von Frey 机械爪收回阈中的增加, 从而表明了镇痛效应。 (S)- 对映异构体的镇痛效应随剂量增加至最高测试剂量 8% (w/v) 而增加, 这说明最大 IFB 百分数在 +45.1%。然而, 1% (w/w) 剂量组未显示可观察的 von Frey 机械爪收回阈的增加。结果表明在 2% 至 8% (w/v) 的范围内, (S)- 对映异构体在 CFA- 诱导的炎症疼痛模型中具有镇痛效应。

#### [0300] 伤害感受的术后模型

[0301] 在这种模型中, 通过对爪施加增加的触觉刺激直至动物从施加刺激中收回它的爪来检测由爪的平面内切口导致的痛觉过敏。在通过头椎体给予 3.5% 的异氟醚来麻醉动物时, 使用 10 号手术刀在左后爪的脚底面通过皮肤和筋膜从足跟的近边开始 0.5cm 并延伸至脚趾切开 1cm 纵切口。切开后, 将 2,3-0 无菌缝线施加于皮肤。用多链丝霉素和聚烯吡酮碘覆盖受伤部位。使动物回到它们居住的笼子中以进行过夜恢复。

[0302] 能够使用模型 2290 Electrovonfrey 触觉测量器 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) 检测动物对进行手术的 (同侧) 和未进行手术的 (对侧) 爪的触觉刺激的收回阈。将动物放置在升高的位于金属丝网表面上的树脂玻璃外壳套中。在适应至少 10 分钟之后, 使预校准的 Von Frey 毛垂直于动物两爪的跖面, 从 10g 毛开始以递增次序进行, 用足够的力以导致毛对爪的轻叩。试验继续直至确定用最低力的毛诱导爪的快速轻打, 或者达到约 20g 的中断力。使用该中断力, 因为它表示约 10% 的动物体重, 并且由于使用不易弯曲的毛而起到预防整肢抬起的作用, 这将改变刺激的性质。

#### [0303] 神经性疼痛模型 : 慢性压缩损伤

[0304] 在该模型中, 使用 10 号手术刀通过皮肤和筋膜在动物的左后肢的中股水平切开约 3cm 的切口。通过钝器剥离经过股二头肌, 从而暴露左坐骨神经, 同时注意将出血最小化。沿坐骨神经使用 4-0 不可降解无菌缝线以 1 至 2mm 的间隔系四个松结。当在 4 倍放大的解剖显微镜下观察时, 松结的拉力总够紧以诱导足骨神经的微压缩。在假装手术的动物中, 暴露左坐骨神经而不进行另外的操作。将抗菌软膏直接施加在伤口上, 使用缝线闭合肌肉。将聚烯吡酮碘施加在肌肉和其周围上, 然后用手术针进行皮肤缝合。

[0305] 能够使用模型 2290 Electrovonfrey 触觉测量器 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) 检测动物对触觉刺激的反应阈。将动物放置在升高的位于金属丝网表面上的树脂玻璃外壳套中。在 10 分钟的适应之后, 使预校准的 Von Frey 毛垂直于动物两爪的跖面, 从 0.1g 毛开始以递增次序进行, 用足够的力以导致毛对爪的轻叩。试验继续直至确定用最低力的毛诱导爪的快速轻打, 或者达到约 20g 的中断力。使用该中断力, 因为它表示约 10% 的动物体重, 并且由于使用不易弯曲的毛而起到预防整肢抬起的作用, 这将改变刺激的性质。

[0306] 使用 Hargreaves 测试评价动物的热疼痛阈。检测触觉阈后, 将动物放置在位于

具有发热元件的升高的玻璃台顶部上的树脂玻璃外壳套中。对于所有测试组，在约 24°C 至 26°C 的温度下恒温控制玻璃台。使动物适应 10 分钟，然后将其放置在外科内直至所有探寻行为结束。使用模型 226 脚底 / 尾刺激物痛觉测量计 (IITC, Woodland Hills, CA) 将辐射热束从玻璃台下面施加至后爪的跖面。在所有试验组中，分别将热源的空转强度和活性强度设置在 1 和 55，使用 20 秒的截止时间以防止组织损伤。

[0307] 在这种 CCI 模型中，如 CFA 模型所述（参见图 3），使用局部药物应用，将 (S)- 对映异构体与相应的 (R)- 对映异构体和外消旋体（式 (I) 化合物）进行对比。将每一测试化合物以包含 2% (w/v) 的软膏形式给予。与作为电压门控钠通道抑制剂的这两种对映异构体的不同活性一致，仅有本发明的 (S)- 对映异构体逆转了疼痛反应，而 (R)- 对映异构体没有从基线的显著增加。(S)- 对映异构体和外消旋体二者显示出类似的从基线的增加百分数，其旨在表明 (S)- 对映异构体导致镇痛效应。

[0308] 生物实施例 4

[0309] 乌头碱诱导的心率不齐检验

[0310] 通过下列试验证实本发明化合物的抗心率不齐活性。通过静脉内给予溶于生理盐水溶液的乌头碱 (2.0 μg/Kg) 来诱发心率不齐。在给予乌头碱之后 5 分钟，静脉内给予本发明的试验化合物。通过测量从给予乌头碱到发生期前收缩 (ES) 的时间和从给予乌头碱到发生室性心动过速 (VT) 的时间来进行抗心率不齐活性的评价。

[0311] 在异氟醚麻醉 (2% 的 1/4 至 1/3) 下的大鼠中，通过下述步骤进行气管切开术：首先在颈部区域造成切口，然后分离气管并切开 2mm 切口以在气管内插入 2cm 气管套管，从而使管的开口恰好位于嘴的顶部来。在试验期间，用缝线固定管并将其连接于呼吸器。

[0312] 然后在股骨区域切开切口 (2.5cm) 并使用钝解剖针分离股骨血管。将导管插入两个股静脉，一个用于戊巴比妥麻醉维持 (0.02–0.05mL)，而另一个用于药物和媒介的灌注和注射。将发射器的血压凝胶导管插入股动脉。

[0313] 将 ECG 导线连接于导线 II 位置（右上方 / 心脏上部 - 白色导线，以及左下方 / 心脏下部 - 红色导线）的胸肌肉。用缝线固定导线。

[0314] 用 0.9% 盐水湿润的薄纱覆盖所有手术区域。提供盐水 (1–1.5mL 的 0.9% 溶液) 以湿润术后区域。使动物的 ECG 和换气平衡至少 30 分钟。

[0315] 用 2 μg/Kg/min 的乌头碱灌注 5 分钟以诱导心率不齐。在该时间内，记录 ECG 并连续监控。

[0316] 生物实施例 5

[0317] 缺血诱导的心率不齐检验

[0318] 在对人类的房性心率不齐和室性心率不齐二者的试验潜在治疗中使用在急性心脏复律和预防模型二者中的室性心律失常的啮齿目动物模型。导致心肌梗死的心脏缺血是发病率和死亡率的常见诱因。化合物预防缺血诱导的室性心动过速和心房颤动的能力是确定在房性和室性心动过速以及纤维性颤动的临床环境中化合物效力的可接受模型。

[0319] 首先通过戊巴比妥 (i. p.) 诱导麻醉并通过 i. v. 团灌注进行维持。在 10mL/Kg 的每搏输出量，60 搏动 / 分钟下，雄性 SD 大鼠具有用于与房间空气进行人工通气而插入的气管。分别使用用于平均动脉血压 (MAP) 记录和静脉内给予化合物的 PE50 管插入右股动脉和静脉。

[0320] 在第四和第五肋骨间打开胸腔以造成 1.5cm 的开口,使得心脏为可见的。将每一大鼠放置在有凹口的台上,并将金属压制物挂在打开胸腔的肋骨上。使用缝合针来穿过在抬起的心房下的心室,并以向下对角线的方向离开心室,以便获得> 30% 至< 50% 的闭合区 (OZ)。离开区位于主动脉与左心室连接区域下方约 0.5cm 处。收紧缝线以在动脉分支周围形成松环(封堵器)。然后使用可通向胸腔外部的封堵器末端来闭合胸腔。

[0321] 将电极放置在导线 II 位置(右心房顶部)以按照如下方式进行 ECG 检测:将一个电极插入右前爪,并将另一电极插入左后爪。

[0322] 不断记录整个实验期间的体温、平均动脉压(MAP)、ECG 和心率。一旦临界参数已经稳定,则进行 1-2 分钟记录以建立基线值。一旦建立基线值,则开始灌注本发明化合物或对照物。在 5 分钟的灌注化合物或对照之后,拉紧缝线以结扎 LCA 并在左心室造成缺血。结扎后连续记录临界参数 20 分钟,除非 MAP 达到 20-30mm Hg 的临界水平至少 3 分钟,其中因为宣布动物死亡所以停止记录,然后处死动物。对本发明化合物预防心率不齐和维持接近正常 MAP 和 HR 的能力进行评分并与对照相比。

[0323] 生物实施例 6

[0324] 与外消旋体、即式(I)化合物相比,基本没有(R)-对映异构体的(S)-对映异构体在多种药物可接受的赋形剂中具有更好的溶解曲线。因此,能够以比外消旋体少的剂量单位配制(S)-对映异构体。若需要,这种性质促进了以较高水平给予患者从而实现效力。下列表 5 显示了溶解性差异的实例:

[0325] 表 5

赋形剂	式(I)化合物 (外消旋体)	(S)-对映异构体
Labrasol®	72.5 mg/mL	231 mg/mL
聚乙二醇	2.7 mg/mL	9.8 mg/mL

PEG 400	< 50 mg/mL	>55 mg/mL
Capryol® 90	18.1 mg/mL	96 mg/mL
Tween® 80	64 mg/mL	>123 mg/mL
乙醇	10.0 mg/mL	36.4 mg/mL
Labrasol®/PEG 400 60/40	70.4 mg/mL	182 mg/mL
Labrasol®/Capryol® 90 60/40	44.4 mg/mL	191 mg/mL
Labrasol®/Transcutol® 60/40	74.2 mg/mL	186 mg/mL

[0328] 生物实施例 7

[0329] 治疗瘙痒症的体内检验

[0330] 组胺诱导人的瘙痒症(瘙痒)。因此,这种检验评价了局部和口服给予的本发明(S)-对映异构体对雄性 ICR 小鼠的组胺诱导的瘙痒症的效力

[0331] 将动物随机分为实验组,其包括未处理组、用包含 8% (w/v) (S)-对映异构体的局部药物组合物处理的组,和用 50mg/Kg (S)-对映异构体的口服药物组合物处理的组。在试验前的一天,用剪毛刀给动物的肩胛区剃毛。在试验日,使动物适应由垂直放置在平表面上的干净塑料管组成的试验室,时间为 60 分钟。在适应期之后,将动物从塑料管移除,放置在抑制器上,并在剃毛的肩胛区注射组胺。使用 Hamilton 注射器以小注射体积 (10 μ L) 使注射剂通过皮内进入皮肤。注射溶液由溶于盐水且浓度为 100 μ g/10 μ L (或 10mg/mL) 的组胺组成。将 10 μ g 溶液注射入每一小鼠。在注射后立即将动物送回试验室并通过放置在试验室上的摄像机观察,总共 50 分钟。将摄像机连接于计算机,在计算机中产生、存储并分析数字视频文件。

[0332] 在 40 分钟内,对瘙痒回合的数量计分。“瘙痒回合”定义为抬起后肢,使用后肢抓肩胛区,然后将其放回地面。或者,如果不是将后肢放回地面,而是观察到小鼠舔爪,则也记为瘙痒回合。

[0333] 对于未处理组,在组胺注射之前,使动物 (n = 7) 适应试验室,时间为 60 分钟。为了评价在组胺诱导瘙痒症中的局部 (S)-对映异构体,使动物 (n = 16/ 组) 适应试验室,时间为 30 分钟,然后对后背的剃毛区使用 50mg 的 8% (w/v) 的局部 (S)-对映异构体或媒介。在注射组胺之前,使动物回到试验室进行另外 30 分钟的适应。为了评价口服 (S)-对映异构体,通过口服填喂给予动物 (n = 8/ 组) 50mg/Kg (S)-对映异构体或媒介,然后在组胺注射前使动物适应试验室,时间为 60 分钟。

[0334] 使用 GraphPad Prism 5 统计分析软件分析数据,并使用非配对 t 检验进行单变量分析。结果表示为平均值 ± SEM。达到 p < 0.05 显著水平的值被认为是统计学显著的。

## [0335] 结果

[0336] 将组胺注射入皮肤导致动物在持续 1-2 秒的时间段内偶发瘙痒。在未处理组中,注射后瘙痒回合立即开始,并且此后持续大致 40 分钟 (参见图 4)。用 8% (w/v) 的局部 (S)-对映异构体处理的组显示出显著降低的瘙痒症 (参见图 5)。仅用媒介处理的动物具有总数为  $134.3 \pm 13.31$  (n = 16) 的瘙痒回合,而用局部 (S)-对映异构体处理的小鼠具有  $89.00 \pm 10.51$  (n = 16) 瘙痒回合。这些组间的差异是统计学显著的,同时 p 值为 0.0122。用 50mg/Kg 口服 (S)-对映异构体处理的组类似地显示出显著减轻的瘙痒症 (参见图 6)。用媒介处理的动物仅具有总数为  $42.88 \pm 6.667$  (n = 8) 的瘙痒回合,而用 (S)-对映异构体处理的小鼠具有  $17.25 \pm 6.310$  (n = 8) 的瘙痒回合。口服处理组间的差异也是统计学显著的,同时 p 值为 0.0144。结果证明口服和局部给予的 (S)-对映异构体减轻了瘙痒症。此外,明显地,药物递送的两种常见形式,口服和局部,能够用于递送 (S)-对映异构体以实现治疗效果。

## [0337] 生物实施例 8

### [0338] 治疗原发 / 遗传性红斑肢痛症 (IEM) 的人体临床试验

[0339] 原发 / 遗传性红斑肢痛症 (IEM) 是罕见的遗传性疼痛疾病状态。IEM 的基本诱因能够为  $\text{Na}_v1.7$  电压门控钠通道中的一种或多种功能获得突变,本发明 (S)-对映异构体已经显示出对其抑制。

[0340] 患有 IEM 的人类患者具有与手脚发红和发热有关的强烈灼痛的周期性发作,但最后该疼痛变为持久的。通过冷却缓解疼痛,但其极大地耐受药理学干预。然而,已有电压门

控钠通道阻滞剂显现出对该疾病状态进行调节以实现显著的疼痛减缓的报道。

[0341] 能够将用于确定本发明 (S)- 对映异构体在改善或缓解 IEM 的效力的临床试验设计为三期、双盲、多剂量和交叉研究以最小化参与者的退出率，并考虑到参加的患者仅可进行 10 天的研究。该研究中每位参加的患者将充当其自己的对照，以交叉方式每日两次接受安慰剂和 400mg 的本发明的 (S)- 对映异构体二者。

[0342] 生物实施例 9

[0343] 治疗牙痛的人体临床试验

[0344] 这种临床试验的目的是与安慰剂剂量相比，比较用于缓解阻生第三臼齿拔除术后疼痛的单一 500mg 剂量的本发明 (S)- 对映异构体的安全性和效力（缓解开始、缓解持续时间和总效力）。

[0345] 六十一个个体参加了该研究。个体平均年龄为 20.4 岁，并且所有个体均为男性。大多数个体为白种人 (95.1%)。

[0346] 使用 11- 点疼痛强度评定量表（分级为从 0 = 根本不痛至 10 = 可想到的最坏疼痛）(PINRS) 和 5- 点绝对止痛量表 (Categorical Pain Relief Scale) (REL) 来检测疼痛的严重性和缓解。手术后，但在给予本发明的 (S)- 对映异构体之前，个体完成 PINRS。效力变量源自 REL 和 PINRS 分数并包括总疼痛缓解 (TOTPAR)、疼痛强度差异 (PID) 和总计的疼痛强度差异 (SPID)，并且在给予本发明 (S)- 对映异构体之后的 4、6、8 和 12 小时的时间点进行评价。

[0347] 然而，对于与安慰剂明显分别的 (S)- 对映异构体，主要终点和所有次要终点显示一致的镇痛趋势。这些结果表明 (S)- 对映异构体具有镇痛性质，但由于下列两个主要原因而未实现与安慰剂的统计学显著：(1) 较高的安慰剂反应率和 (2) 缓慢开始的 (S)- 对映异构体作用。设计所用牙科模型，并使其最适于评价诸如 NSAID 类抗炎药的具有快速开始的药物。从这种研究可以证明，本发明的 (S)- 对映异构体不具有这种 NSAID 类的快速开始作用。然而，由那些接受 (S)- 对映异构体的个体所证实的疼痛缓解比那些仅接受安慰剂的个体更高，这足以使得对于所有评价的终点，总效力人群显示出一致的镇痛信号。

[0348] 生物实施例 10

[0349] 本发明 (S)- 对映异构体安全性的人体临床试验

[0350] 该临床试验为健康个体的 1 期、随机的、双盲、安慰剂对照研究以评价包含本发明 (S)- 对映异构体的局部应用软膏的安全性和药物动力学。

[0351] 每日使用 (S)- 对映异构体软膏连续 21 天以确定 (S)- 对映异构体的局部皮肤毒性 / 刺激性。也评价全身药物动力学和局部皮肤药物水平。对局部应用之后的全身暴露于 (S)- 对映异构体和在多剂量 (S)- 对映异构体软膏之后的局部皮肤刺激进行评价。每个个体接受 5 次治疗连续 21 天：作为具有 4% 和 8% (w/w) ( $1 \times 100 \mu\text{L}$ ；分别为治疗 A 和治疗 B) 软膏的 (S)- 对映异构体、作为软膏 (治疗 C) 的安慰剂、盐 (0.9%) 溶液 ( $1 \times 100 \mu\text{L}$ ；负对照；治疗 D) 以及月桂基硫酸钠 (SLS) 的 0.1% 溶液 ( $1 \times 100 \mu\text{L}$ ；正对照；治疗 E)。以堵塞方式 (五组治疗) 和部分堵塞方式 (前三组治疗) 对每一个体的上背部上的两个不同部位进行治疗。对每一部位的每次治疗的位置 (堵塞部位的治疗 A、B、C、D 和 E 和部分堵塞部分的治疗 A、B 和 C) 是随机的。从第一天的首次给药之前约 18 小时直至第二次给药 (第二日) 后约 8 小时，使个体禁闭于临床研究设备中。每日使个体返回进行给药和研究步骤，连

续 19 天（第 3 至 21 日）。

[0352] 没有报道严重有害事件 (SAE) 或死亡。所有的有害事件 (AE) 都是温和或中度严重的，同时大多数 AE 涉及对用于粘附封闭敷裹的手术带的局部皮肤反应。所有个体都对正对照反应。在个体投诉过多不适应之后，在第 4 日在所有个体中停止正对照。对于所有给药治疗皮肤刺激分数是低的（在 0-7 的级别上检测的最高分为 3），这表明 (S)- 对映异构体软膏是局部良好耐受的。在 4% (w/w) (S)- 对映异构体、8% (w/w) (S)- 对映异构体、安慰剂软膏和负对照 (0.9% 盐水) 的渐增刺激分数之间没有观察到差异。对于大多数个体，在第 28 日（终剂量后的第 7 日）刺激信号完全消退。

[0353] 心电图追踪未显示个体的脉搏率、无症状静息态，或 QT<sub>c</sub> 间隔的临床显著变化，并且在个体的重要征兆、身体检查或试验室评估中未观察到从基线的临床显著变化。全身暴露于 (S)- 对映异构体是可忽略的，因为在血浆中的 (S)- 对映异构体浓度低于大多数样品 (489 除以 546 = 约 90%) 的量化下限 (LLOQ) (0.1ng/mL 或 100pg/mL)。在给药期间（第 22 日），在一个个体中观察到的 (S)- 对映异构体最高水平是 994pg/mL。基于最小局部刺激和有利的安全性曲线以及低 (S)- 对映异构体全身暴露，得出本发明的 (S)- 对映异构体作为局部镇痛药是良好耐受的并且是安全的。

[0354] 生物实施例 11

[0355] 治疗带状疱疹后遗神经痛的人体临床试验

[0356] 带状疱疹后遗神经痛 (PHN) 是研究神经性疼痛的良好建立且良好认证的模型。此外，PHN 说明了钠通道阻滞剂效力的强有力的证据。下列研究表示随机、双盲、安慰剂对照、两组治疗、两期交叉研究以评价向患有 PHN 的患者局部给予本发明 (S)- 对映异构体的安全性、耐受性、初级效力和全身暴露。主要目标是 (a) 对于患有 PHN 的患者的疼痛缓解，比较包含 (S)- 对映异构体的软膏与包含安慰剂的软膏的安全性和效力，以及 (b) 评价在患有 PHN 的患者中，在局部给予本发明 (S)- 对映异构体之后，(S)- 对映异构体的全身暴露程度。治疗将由 8% (w/w) 的 (S)- 对映异构体软膏和匹配的安慰剂软膏组成。

[0357] 该研究将包括下列四期：

[0358] 1. 起始筛选和失败期（高达 3 周）；

[0359] 2. 单盲、安慰剂运行期 (1 周)；

[0360] 3. 交叉治疗期，其将由 2 个各自持续 3 周且被 2 周失败 / 单盲安慰剂运行分离的治疗期组成（总共 8 周）；以及

[0361] 4. 安全跟踪期 (2 周)。

[0362] 本说明书所指的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利公开和非专利公开均以引用的方式并入本文。

[0363] 虽然已经以相当详细的方式描述了前述专利以利于理解，应该明白可以在附属权利要求的范围内实践某些变化和修改。因此，所述实施方案应被理解为示例性的而非限制性的，并且本发明不限于本文提供的细节，但可以在附属权利要求和等价的范围内修饰。

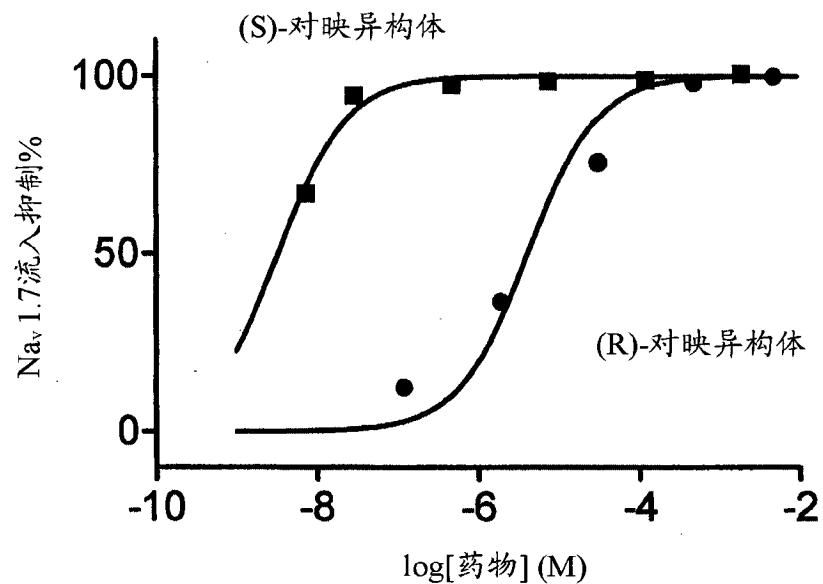
hNa<sub>v</sub> 1.7中脉流入的立体选择性阻滞

图 1

## 大鼠炎性疼痛的立体选择性阻滞

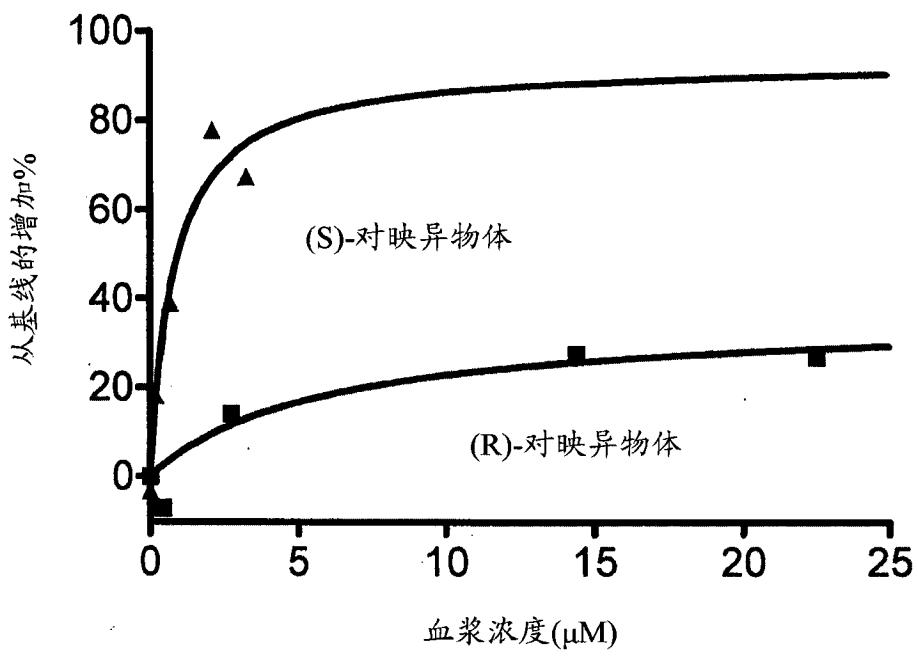


图 2

## CCI模型中神经性疼痛的立体选择性阻滞

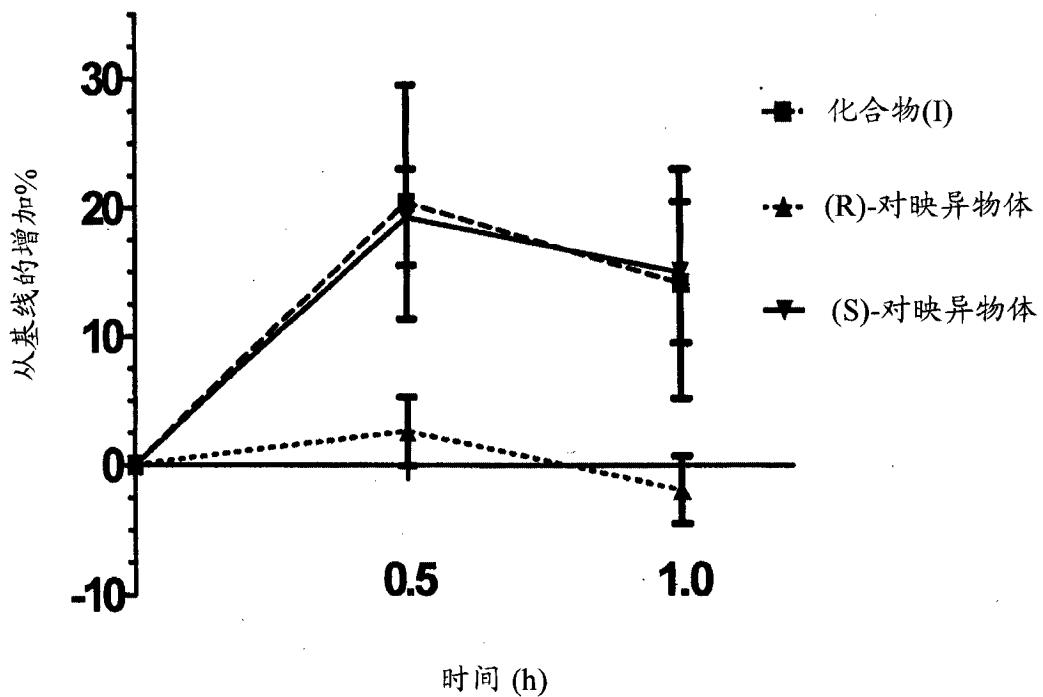


图 3

## 未治疗小鼠中组胺诱导的搔痒症

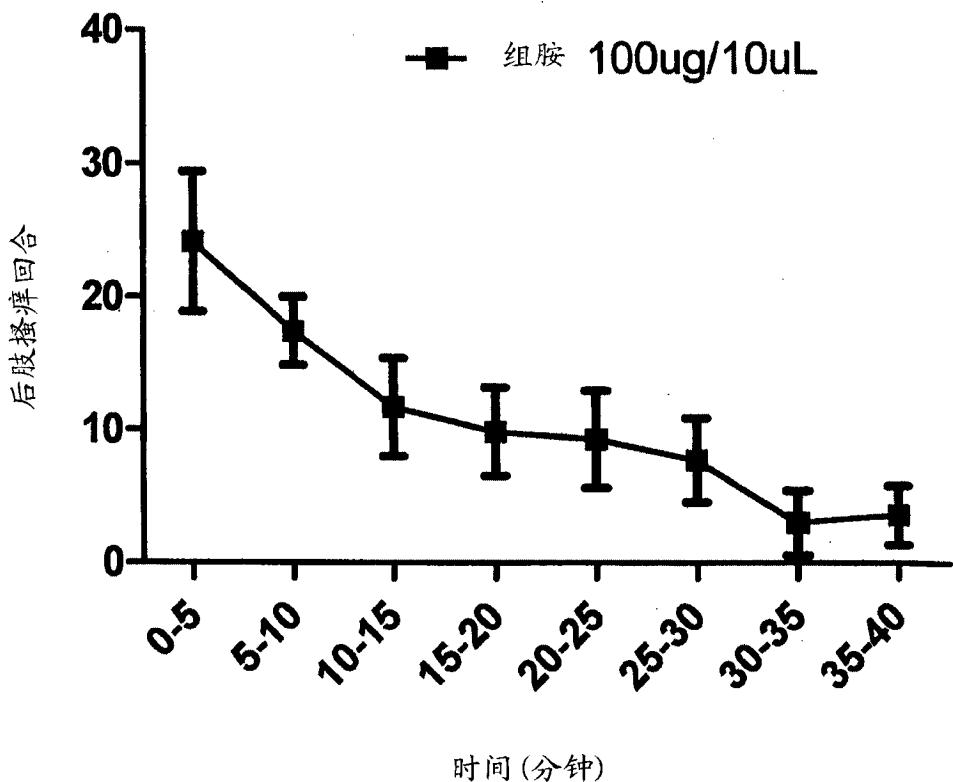


图 4

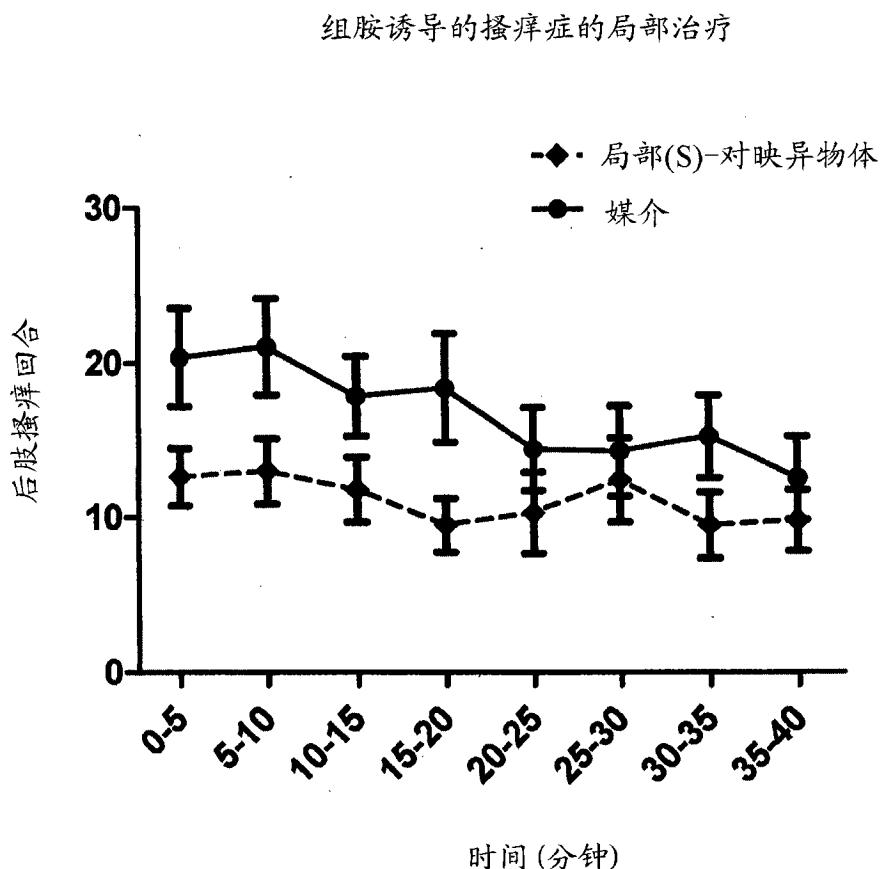


图 5

## 组胺诱导的搔痒症的口服治疗

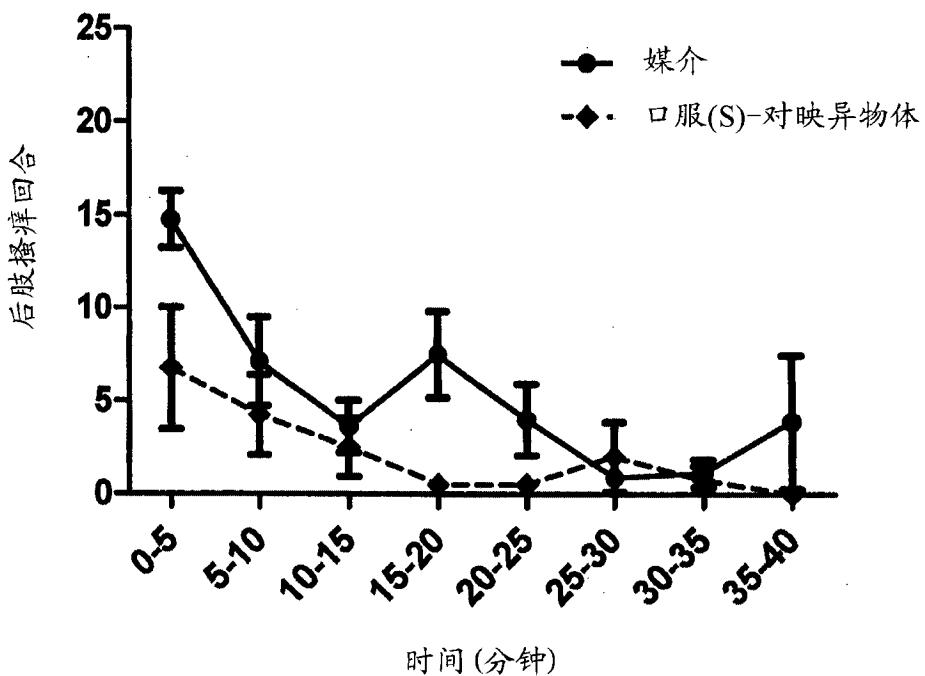


图 6