[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580023123.6

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1984646A

[22] 申请日 2005.7.5
[21] 申请号 200580023123.6
[30] 优先权
[32] 2004. 7. 9 [33] EP [31] 04291755.9
[86] 国际申请 PCT/EP2005/007909 2005.7.5
[87] 国际公布 WO2006/005631 英 2006.1.19
[85] 进入国家阶段日期 2007.1.8
[71] 申请人 赛诺菲 - 安万特
地址 法国巴黎
[72] 发明人 F·德拉戈 D·康索利
C·马佐拉 V·米卡勒
G·格里贝尔
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 刘 玥
权利要求书 1 页 说明书 9 页

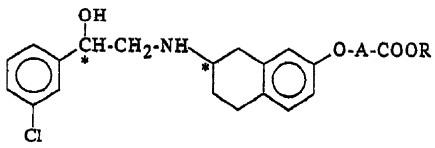
[54] 发明名称

苯乙醇胺四氢萘用于制备抗焦虑药的用途

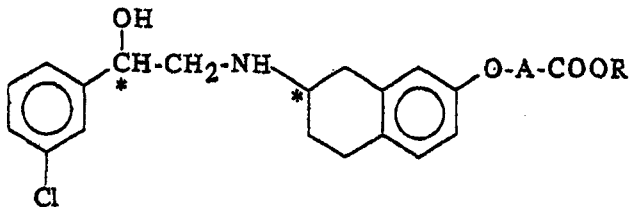
[57] 摘要

至少一种通式(I)苯乙醇胺四氢萘或一种其可药用盐在制备用于治疗焦虑障碍的药物中的用途，其中 A 代表(C_1 - C_4)亚烷基，R 为氢或(C_1 - C_4)烷基。

(I)



1. 至少一种通式(I)化合物或一种其可药用盐在制备用于治疗焦虑的药物中的用途：



(I)

其中：

A 代表(C_1-C_4)亚烷基，和

R 代表氢原子或(C_1-C_4)烷基。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中 A 代表亚甲基或异亚丙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，特征在于连接到羟基的碳原子具有绝对构型(R)。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的用途，特征在于其中 R 为甲基或乙基。

5. 根据权利要求 4 的用途，特征在于其中式(I)化合物为乙基[(7S)7-[(2R) 2-(3 -氯苯基)-2-羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘-2 基氧] -醋酸酯盐酸化物。

6. 根据权利要求 5 的用途，特征在于其中式（I)化合物为结晶型的乙基[(7S) 7-[(2R) 2-(3 -氯苯基)-2 -羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘-2 基氧] -醋酸酯盐酸化物。

7. 治疗或预防焦虑的方法，其包括给药哺乳动物治疗有效每日剂量的至少一种通式(I)的苯乙醇胺四氢萘衍生物或一种其可药用盐。

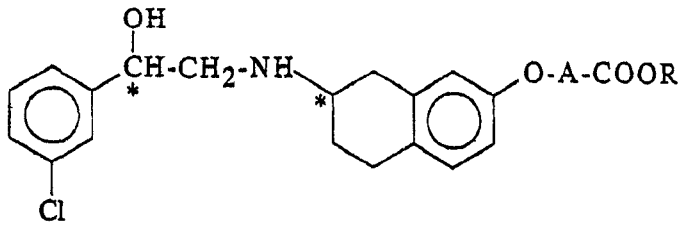
8. 根据权利要求 7 的方法，其中所述有效每日剂量包含 0.1 至 30 mg/kg 体重。

9. 根据权利要求 7 或 8 中任一项的方法，其中所述的有效每日剂量包含 1 至 10 mg / kg。

苯乙醇胺四氢萘用于制备抗焦虑药的用途

本发明涉及某些苯乙醇胺四氢萘在制备想要治疗焦虑的药物中的用途。

本发明的一个目的是至少一种通式(I)的苯乙醇胺四氢萘或一种其可药用盐在制备用于治疗焦虑障碍的药物中的用途:



(I)

其中:

A 代表(C_1-C_4)亚烷基，和

R 为氢或(C_1-C_4)烷基。

通式(I)的化合物可用于制备治疗焦虑障碍的药物，所述焦虑障碍例如广泛性焦虑、恐慌、急性和创伤后应激、社会性焦虑和强迫症。

本发明的另一个目的是治疗焦虑的方法，其包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种通式(I)的苯乙醇胺四氢萘衍生物。

根据本发明的苯乙醇胺四氢萘的制备和特征已经描述于文献 EP 0 211 721、EP 0 303 545、EP 0 303 546 和 EP 0 626 367 中。它们的制备和它们对肠内的 motricity 的活性公开在 EP 0 303 546 中。 最近，已经发现乙基[(7S) 7-[(2R) 2-(3 -氯苯基)-2 -羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘-2 -基氧| -醋酸酯盐酸化物(该化合物公开在 EP 0 303 546 中，实施例 12)的新晶型(指 II 型(或 B 型))(WO03/002510)。 另外，也表明根据本发明的苯乙醇胺四氢萘作为抗抑郁剂对治疗有益(EP 0 489 640,和 simiand 等人,Eur. J. Pharmacol. (1992) 219, p. 193-201)。

现在，已经发现通式(I)的化合物作为抗焦虑剂对治疗非常有益。

已经根据在常规应用于药理学的一组动物试验来研究通式(I)化合物的抗焦虑性质，通常预言性认为其可对人类具有抗焦虑活性(Griebel

等人，The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2002), 301. (1), p. 333-345; Gipsen 等人，1975), Life Sci, 17, p. 645-652; 和 Salome 等人，Sanofi-Synthelabo Research, CNS Department, Bagneux, France：presentation at the 5th Congress on stress, London, UK,2004 年，6 月 18-19 日，n°310)。更特别地，通式(I)的化合物已经在下述试验中进行试验:

-大鼠中新的诱导梳理试验，

-大鼠提高的正性迷宫(Elevated Plus Maze)试验，

-大鼠超声波发声试验，

-大鼠惩罚性饮水(Punished Drinking)试验，

-沙鼠社会相互作用(Social Interaction)试验，

-小鼠防御系列试验(Defense test Battery)，

已经评价了给药根据本发明的化合物后可能的行为或运动活性的改变。 以包含在 0.3 至 50 mg / kg 范围内的剂量测试根据本发明的化合物。 用单向方差分析(ANOVA)来分析数据。

这些试验解释了根据本发明化合物的抗焦虑样效果。然而，抗焦虑样效果的例证并不唯一地限制于此。

1）新的诱导梳理测试

(gipsen 等人,(1975)，如上)

在整个试验中，使用称重从 200 至 220 g 的 Wistar 系雄性大鼠(购自 Morini，Italy)。由有经验的试验室人员小心地处理所有动物，避免了任何环境应激或生理应激。将用于试验的根据本发明的化合物以 10 mg / kg 的剂量腹膜内注射(腹腔注射)给一组大鼠。 对照动物接受腹腔注射相同体积的赋形剂(即，生理盐水)。在该行为过程前 30 分钟，大鼠只接受注射一次标准体积为 1ml 的溶液，采用 31-毫米长度的 23-计器(gauge)不锈钢针注射。 将动物随机地分配到任意处理组中，所述动物仅使用一次。

在与根据 Drago 等人在(1980，Eur. J. Pharmacol., 65, p. 457, 458 中描述方法相同的环境条件下，观察 15 至 18 小时间的新诱导的梳理行为。

将大鼠分别放置入树脂玻璃箱中(24x12x24 cm)，该玻璃箱置于低噪声房间中。适应 1 分钟后，每 15 秒抽样大鼠的行为，记录 30 分钟

研究期间的梳理事件。下述单个梳理事件记录为如梳理：洗涤(即，前爪在鼻前部的振动运动和舔相同的爪，引起沿着鼻部的划动和在头部上的半圆运动)、抓(即用一肢抓身体)、舔(即舔身体毛皮、四肢和尾部)和生殖器梳理(即舔生殖器区域)。使用摄像机(Hitachi Videocam)将所有动物的梳理行为记录在磁带上，然后由两个单独的观察者再次播放并记分。将两次观测的平均分数用于统计分析。

结果：

梳理事件次数：

对照大鼠显示梳理事件的次数为 37 (±3.61)，而用根据本发明化合物乙基[(7S 7-[(2R) 2-(3 氯苯基)-2 -羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘-2 基氧-醋酸酯盐酸化物(在本发明中称为化合物 A)以 10 mg / kg 处理大鼠的梳理事件次数为 17.71 (±5.91)。

用化合物 A 处理的大鼠显示出梳理得分的明显降低，因而证实了它们比对照大鼠能更好和更快地适应了环境应激，因此显示出抗焦虑样特性。

2)提高的正性迷宫试验

(Pellow S. 等人, Journal of Neuroscience Methods, (1985) ,14 (3), p.149-67)。

用于试验的动物、化合物的制备和腹腔注射剂量与在新诱导梳理试验中描述的相同。

所述仪器由正性形状迷宫构成，比底部高 50 厘米，具有两个相反的开放的通道(50x10 cm)，与同样尺寸的两个通道以直角交叉，但是另两个通道用具有一个开放盖的 40 -厘米深侧壁密封。另外，1 -厘米高的边缘由树脂玻璃围绕开放通道构成，避免了落差(falls)。 在迷宫中心测量定的照度为 40 lux。 处理后，将动物放置于 plus 迷宫中心，其鼻朝着一个闭合通道的方向，观察 5 分钟，记录下述参数：进入开放和闭合通道的次数(该参数也可以用进入开放通道的百分比表示)，和存在于它们中每个的时间(该参数也可以用开放通道停留的时间百分比表示)。通过动物在开放和闭合通道中花费的时间来测定存在时间。将动物分成四组，每组 7 只动物。

结果：

评价下述参数。

进入开放通道的次数:

对照大鼠显示出进入开放通道的平均次数为 4 次，其占进入总数的 40%。 用化合物 A 以 10 mg / kg 处理，显著地增加了进入开放通道的平均次数(至 7)和百分比(至 50%)。

动物在开放通道中花费的时间:

在开放通道中，对照大鼠花费的平均时间为 78 秒(32 %的时间)。在用化合物 A 以 10 mg / kg 处理的大鼠中，这两个参数都显著增加(至平均 98 秒，42%的时间)。

化合物 A 降低了动物向开放通道的转移，促进了它们的探测，因而显示出抗焦虑样效果。

3)超声波发声(USVs)试验动物

(Molewijk 等人，Psychopharmacology，(1996),128,p.31-38)

用于试验的动物、化合物的制备和腹腔注射剂量与在新诱导梳理试验中描述的相同。

该试验由两个不同的阶段组成: 训练阶段和试验阶段。 在训练过程中，所有的动物于试验前训练 2 天。训练包括将动物放置在标准操作间(ENV-018M, Med Associates, Georgia, VT)，其中电击可由程序控制的电击器进行(Model ENV-413，Med Associates)，其装有超声检测器(Mini-3 Bat Detector, Ultra Sound Advice，UK)。 在两个连续日的每天中，所有的动物接受 20 次电击 (1 mA, 4 秒)，每次电击由平均 60 秒和 30 至 90 秒的随机间隔分开。每次电击的同时给予 4 -瓦特的光和声调(85 dB, 4 s)。 在每次电击期间，操作间是黑暗的。

在随后训练的当天，给予动物 10 mg/ kg 的化合物 A，并将其放置在用于试验的操作装置中。该试验包括 20 次独立的存在 4 秒的声调和 4 瓦特光照的试验，其有平均 60 秒(30-90 秒)的随机间隔。记录每次 intertrial 间隔的 SVs (18-22 KHz)，以每个动物发声花费的总时间的总和表示。 试验当天没有给予电击。

结果

条件 USVs :

对照大鼠显示出超过 210 秒持续时间的条件 USVs。 与之比较，以 10 mg / kg 的化合物 A 处理的大鼠显示出少于 120 秒的 USVs，即，

几乎降低了 50%。 因此，化合物 A 降低了在超声波范围内的发声量，其具有抗焦虑样效果。

4)惩罚性饮水试验

(griebel 等人,(2002)，如上.)

使用称重 180 至 250 g 的雄性 sprague dawley 和 wistar 大鼠(Iffa Credo, L ' Arbresle, and Charles River, Saint-Aubin-les-Elbeuf, France)。 腹腔注射 10 mg / kg 的药物或赋形剂后 30 分钟进行试验。

该方法为 vogel 等人在 Psycopharmacologia，(1971),21,p.1-7.中描述的方法的改进。 在试验开始时，大鼠，试验前 48 小时剥夺其饮水而不是饮食，放置于具有不锈钢栅条底部的笼中(32 x 25 x 30 cm)。 将每个笼放在通风良好的减弱声音的箱子中，每个笼包含连接到外部 50 ml 的饮水管。滴定管装满自来水。仅在动物的舌头第一次进入与饮水管接触后开始试验。在每个 20 次舔后给予舌头一次电击(0.6 mA / 500 ms)。自动记录 5 分钟期间电击数。 随后，使用 Dunnett 's f-test 比较处理组和对照组。

结果：

休克数:

对照大鼠的休克次数为 10，而以 10 mg / kg 给药化合物 A 显著增加惩罚应答至 30 次休克。

化合物 A 提高了惩罚抑制的应答速率，因此显示出抗焦虑样活性。

5)社会相互作用试验

(Salome 等人，sanofi synthelabo Research, CNS Department, Bagneux，France,如上.)

使用雄性蒙古沙鼠(7 -周龄，50-60 g, CERJ, France)。在经口(p.o.)给药 10 mg kg 的药物或赋形剂 1 小时后，进行试验。

该试验以最初由 File 等人在 Brain Res., (2001), 888, p. 311-313 中描述的为基础。试验持续两天。第一天，将沙鼠分别放置在塑料箱(30x30x20 cm)中，在高光照条件(300 lux)下 10 -分钟自由探测期至使其熟悉该装置。二十四小时后，将两只同样重量但彼此不熟悉的沙鼠一起放置在箱子中，之前，它们已经探索了 4 分钟 30 秒的观察期。分别

手工记录每对沙鼠的相互作用时间(嗅、追、梳理伙伴)。使用自动跟踪系统(Ethovision, Noldus)测定运动活性(以厘米计算移动的行程)。

结果:

社会相互作用时间:

对照沙鼠显示相互作用时间为 30 秒，而用 10 mg / kg 化合物 A 处理的沙鼠显示出社会相互作用的显著增加至 70 秒。

化合物 A 产生了社会相互作用的显著增加，因此显示出抗焦虑样活性。

6)小鼠防御系列试验(Defense test Battery)

(griebel 等人，(2002),如前)。

由 Charles River、Iffa Credo 或 Janvier Le Genest, France)提供称重为 17 至 32 g 的雄性 OF1 小鼠。在经口给药 0.3 mg / kg 或 3 mg / kg 的药物或赋形剂 1 小时后，进行试验。

在如描述的(Griebel 等人, 1997), 23, p.19-31)在椭圆形跑道中进行这次试验。

在经口给药化合物 A 六十分钟后，试验小鼠经过 3 分钟的亲密期。

(a)大鼠逃避试验/逃走:

在 3 分钟亲密期后，试验者立即在跑道另一端引入手握的死亡大鼠(恰在开始试验前，吸入 CO_2 杀死）五次。记录下述参数: 逃避距离(cm)。

(b)风险评估/追逐试验:

然后将大鼠以约 2m/s 的速度引入试验对象。当将大鼠引入跑道时，大鼠和距离试验对象的恒定距离为 2 米。 记录下述参数: 停止次数（运动终止)。在追赶结束后转移大鼠。

(C)自卫攻击/直线小路:

然后，通过关闭两个门(彼此相隔 60 cm)，将跑道变成直线小路，其中受试者受到约束。实验者使大鼠与试验对象在该直线小路中接触。引导使其快速地(1 秒内)接近试验对象的头部。对于每次这样的接触，记录被试验对象咬伤的次数。

结果：

(a)逃避距离

对照小鼠显示逃避距离为 120 cm，与用 3 mg / kg 的化合物 A 处理的小鼠相比，其显示出逃避距离为 75 cm。

化合物 A 引起逃避距离缩短，因而证实了抗焦虑样效果。

(b)停止次数

对照小鼠显示出 9 次停止，与之比较的是用 3 mg / kg 的化合物 A 处理的小鼠显示出 6 次停止。

化合物 A 引起停止次数减少，因而证实了抗焦虑样效果。

(c)咬伤次数

对照小鼠咬伤大鼠约 2.75 次。与之对照，用 0.3 mg / kg 的化合物 A 处理的小鼠咬伤大鼠约 1.3 次。

化合物 A 引起防卫咬伤次数减少，其具有抗焦虑样活性。

本发明的另一个目的是治疗焦虑的方法，其包含给药哺乳动物抗焦虑有效剂量的至少一种式(I)化合物或其可药用盐。

如本文使用的，术语可药用盐包括可药用无机酸或有机酸加成盐及其中 R 为氢的式(I)化合物与无机碱的盐，优选与碱金属例如钠或钾形成的那些，或与可药用有机碱形成的那些。

在通式(I)化合物的盐中，可使用盐酸、氢溴酸、醋酸、甲酸、丙酸、草酸、富马酸、马来酸、丁二酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、门冬氨酸、谷氨酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。

根据本发明，盐酸化物为优选的酸加成盐。

在上述式(I)中，用星号标记那两个不对称碳。所以，所有的式(I)化合物存在至少四个异构形式[(R,R), (R,S), (S,S)和(S,R)]。

根据本发明，可使用光学纯的异构体以及任意比例的二种、三种或所有的四种异构体。

另一个手性中心可能存在于基团 A 中。类似地，根据本本发明可使用源自另外的手性中心的立体异构体和它们的混合物。 然而，应当理解，如同经常发生的，当用含有一个或多个手性中心的可药用活性化合物处理时，不同的立体异构体可能具有不同的活性水平。如果想要，本领域技术人员可以根据本申请给出的启示和他自己的经验选择用于治疗最有兴趣的式(I)化合物的不同立体异构体。

根据本发明，可使用苯乙醇胺的乙基[(7S) 7-[(2R) 2-(3 -氯苯基)-2-羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘- 2-基氧] -醋酸酯盐酸化物的结晶形式。在特别优选的实施方案中，可使用乙基[(7S) 7-[(2R) 2-(3 -氯苯基)-2-羟乙氨基]-5,6,7,8 -四氢萘- 2-基氧] -醋酸酯盐酸化物的结晶 II 型(或 B 型)。

对于治疗焦虑而言，通式 I 化合物可口服给药、舌下给药、经皮给药、直肠给药、皮下给药、肌内注射或静脉注射。通常，给药活性成分的含量将取决于受治疗的病理学条件的性质和严重性以及病人的体重和给药途经。

对于人类，每日剂量通常在 0.1 和 30 mg / kg 体重间改变，优选 1 和 10mg/ kg 的体重。所述的每日剂量通常被分为 2、3 或 4 次给药。

优选地，对于治疗焦虑而言，将活性成分(通式(I)的化合物和它们的可药用盐)与药物载体的混合物制剂成口服单位剂型，该剂型包含 10 至 800 mg，更优选 100 至 400 mg 的活性成分。 适于口服给药的单位剂型包括口服应用的片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂和溶液或悬浮液。

当将固体组合物制备成片剂时，主活性成分与药物载体例如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯树胶等混合。片剂可以用蔗糖或其它适宜的物质包衣，或者它们可以被处理以便它们的活性能延长或延迟，它们可连续释放预定量的活性成分。

胶囊形式的制剂是通过将活性成分与稀释剂混合并将得到的混合物填充在软和硬胶囊中获得的。 用于逐滴给药的糖浆或酏剂形式的制剂可包含活性成分，联合甜味剂、可能的 acaloric、作为抗菌剂的尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、调味剂和适宜的染料。水可分散性粉剂或颗粒剂可以包含有效成分与分散剂、润湿剂或悬浮剂例如聚乙烯吡咯烷酮等以及甜味剂或调味剂的混合物。

对于直肠给药而言，可使用栓剂，其与在直肠温度下溶化的赋形剂制备，所述赋形剂例如可可脂或聚乙二醇。

对于舌下给药而言，可制备成微型片或微胶囊，将其放置在舌下将快速溶解。这些组合物通常包含活性成分与润湿剂和/或分散剂和任选地与吸收增强剂的混合物。

对于经皮给药而言，可使用用于连续和优选缓释释放活性成分的聚合扩散基质以及使用活性成分与适于接触皮肤的赋形剂制成的微乳剂。

对于肠胃外给药而言，可使用水性混悬液、等渗盐水或无菌可注射的溶液，其包含药学相容的分散剂和/或润湿剂，例如丙二醇或丁二醇。

式(I)化合物也可以制剂成微囊剂，可能含有一种或多种载体或添加剂。

通式(I)的活性成分可以以其游离碱或其可药用盐给药，或者以与环糊精混合给药，或者甚至以含有或联合其它的活性物质的混合物给药。