



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1805942 B

(45) 授权公告日 2010.06.02

(21) 申请号 200480016868.5

(22) 申请日 2004.06.15

(30) 优先权数据

PA200300898 2003.06.17 DK

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.12.16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/051111 2004.06.15

(87) PCT申请的公布数据

W02004/111017 EN 2004.12.23

(73) 专利权人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 B·H·达尔 P·克里斯托弗森

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 顾颂邈

(51) Int. Cl.

*C07D 257/04* (2006.01)

*A61K 31/41* (2006.01)

*A61P 19/00* (2006.01)

(56) 对比文件

US 20020037905 A1, 2002.03.28, 权利要求  
1、6、8.

审查员 李捷

权利要求书 1 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

二苯基脲衍生物及其作为氯离子通道阻断剂  
的用途

(57) 摘要

本发明涉及用作氯离子通道阻断剂的新的二  
苯基脲衍生物。在其他方面,本发明涉及这些化合  
物在治疗方法中的用途并涉及含有本发明化合物的  
药物组合物。

1. 化合物, 其为 N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲, 或者其药学上可接受的盐。
2. 药物组合物, 其中含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。
3. 权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐用于制备治疗、预防或减轻哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物的用途, 所述疾病、障碍或病症对氯离子通道的阻断有应答。
4. 权利要求 3 的用途, 其中对氯离子通道的阻断有应答的疾病、障碍或病症是骨代谢疾病, 破骨细胞相关的骨疾病, 或者对血管生成的抑制有应答的疾病、障碍或病症。
5. 权利要求 3 的用途, 所述的哺乳动物是人。

## 二苯基脲衍生物及其作为氯离子通道阻断剂的用途

[0001] 本发明涉及用作氯离子通道阻断剂的新的二苯基脲衍生物。

[0002] 在其他方面,本发明涉及这些化合物在治疗方法中的用途,以及涉及含有本发明化合物的药物组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 氯离子通道具有很多种特定的细胞功能并且对例如骨骼和平滑肌细胞的正常功能有贡献。或许在每一种细胞中都能发现氯离子通道,从细菌到哺乳动物。它们的生理学任务从细胞体积调节到膜电位的稳定作用、跨上皮或跨细胞转运以及细胞内细胞器的酸化作用。

[0005] WO 97/45400,WO 98/47879,WO 00/20378 和 WO 00/24707 (均为 NeuroSearch AIS 的) 描述了作为氯离子通道阻断剂的化合物,例如被取代的苯基衍生物。

[0006] 然而,对于提供具有优化药理学功效的化合物有着不断强烈的需求。此外,对于发现没有与以往化合物相关的不期望的副作用的有效化合物有着强烈需求。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明的一个目的是提供作为氯离子通道阻断剂起作用的新的化合物。

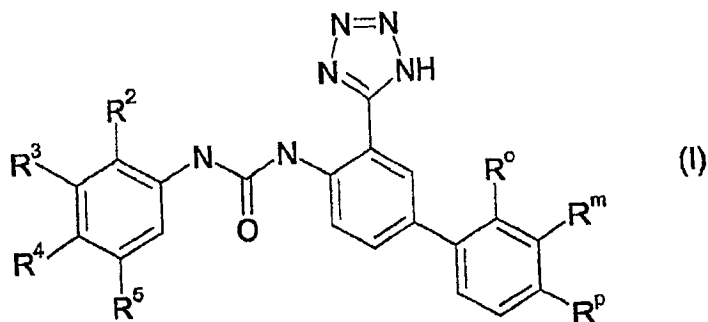
[0009] 本发明的另一个目的是提供具有更好选择性的化合物。另一个目的是提供具有更好效能的化合物。

[0010] 本发明的另一个目的是提供对细胞或组织特定氯离子通道起作用的化合物。另一个目的是提供对氯离子通道的特定组群或亚型起作用的化合物。

[0011] 另一个目的是提供具有更理想药效学性能例如动力学特性、生物利用率、溶解性和效力的化合物。

[0012] 在其第一方面,本发明提供了通式 I 的化合物

[0013]



[0014] 或其药学上可接受的盐,其中 R<sup>o</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 如下定义。

[0015] 第二方面,本发明提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的本发明化合物,或其药学可接受的盐,以及至少一种药学可接受载体、赋形剂或稀释剂。

[0016] 在另一方面,本发明提供本发明化合物或者其药学可接受盐用于制备治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物的用途,所述疾病、障碍或病症对氯离子通道的阻断有应答。

[0017] 在另一方面,本发明涉及治疗、预防或减轻包括人的活的动物体的疾病或障碍或

病症的方法,所述疾病、障碍或病症对氯离子通道的阻断有应答,所述方法包括对有这种需要的这样的活的动物体施用治疗有效量的本发明化合物,或其药学上可接受的盐的步骤。

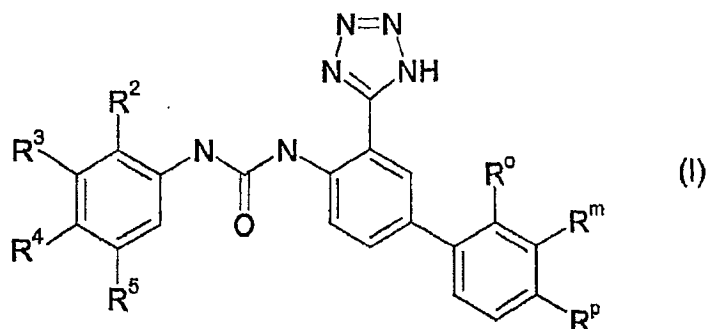
[0018] 从下面的详细描述和实施例,本发明的其他目的对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0019] 本发明的详细公开

[0020] 二苯基脲衍生物

[0021] 第一方面,本发明提供通式 I 的化合物

[0022]



[0023] 或者其药学上可接受的盐,其中

[0024]  $R^0$ ,  $R^m$  和  $R^p$  各自独立地代表氢,卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基;前提是不能所有三个  $R^0$ ,  $R^m$  和  $R^p$  都代表氢;

[0025]  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地代表氢,卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基;前提是所述化合物不为 N-(3-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲。

[0026] 在通式 I 的化合物的一个实施方案中, $R^0$  代表氢; $R^m$  代表氢;和  $R^p$  代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^p$  代表卤素,例如氯或氟,或溴。在另一个实施方案中, $R^p$  代表三氟甲基。在另一个实施方案中, $R^p$  代表三氟甲氧基。在另一个实施方案中, $R^p$  代表烷基,例如甲基。在另一个实施方案中, $R^p$  代表烷氧基,例如甲氧基。

[0027] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^0$  代表氢; $R^p$  代表氢;和  $R^m$  代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^m$  代表三氟甲基。

[0028] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  代表氢;和  $R^2$  代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^2$  代表卤素,例如氯,氟或溴。在另一个实施方案中, $R^2$  代表三氟甲基。

[0029] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^2$ ,  $R^4$  和  $R^5$  代表氢;和  $R^3$  代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^3$  代表三氟甲基。在另一个实施方案中, $R^3$  代表卤素,例如溴。

[0030] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^5$  代表氢;和  $R^4$  代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^4$  代表卤素,例如氯。

[0031] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  中的两个代表氢,并且  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  中的另两个各自独立地代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。

[0032] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, $R^2$  和  $R^5$  代表氢,并且  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地代表卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, $R^3$  代表三氟甲

基。在另一个实施方案中, R<sup>4</sup> 代表卤素, 例如氯或氟。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表三氟甲基和 R<sup>4</sup> 代表氯。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表三氟甲基和 R<sup>4</sup> 代表氟。

[0033] 在通式 I 的化合物的另一个实施方案中, R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 代表氢, 并且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地代表卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 烷基或烷氧基。在一个具体实施方案中, R<sup>3</sup> 代表三氟甲基。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表卤素, 例如氯或氟。在另一个实施方案中, R<sup>5</sup> 代表三氟甲基。在另一个实施方案中, R<sup>5</sup> 代表卤素, 例如氯或氟。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表氯和 R<sup>5</sup> 代表氯。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表氟和 R<sup>5</sup> 代表氟。在另一个实施方案中, R<sup>3</sup> 代表三氟甲基和 R<sup>5</sup> 代表三氟甲基。

[0034] 在具体实施方案中, 本发明的化合物为

[0035] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

[0036] N-(3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0037] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0038] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0039] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0040] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

[0041] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

[0042] N-(3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-5-基]-脲;

[0043] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0044] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0045] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[4'-氟-2-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0046] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

[0047] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

[0048] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0049] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0050] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0051] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲;

[0052] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲;

- [0053] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0054] N-(2-溴-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0055] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0056] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0057] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0058] N-(2-氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0059] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0060] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0061] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0062] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0063] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0064] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0065] N-(2-氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0066] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0067] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0068] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0069] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲；
- [0070] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲；
- [0071] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲；
- [0072] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0073] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0074] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0075] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0076] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲；
- [0077] N-(3-溴-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0078] N-(4-氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0079] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲；
- [0080] 或者其药学上可接受的盐。

[0081] 取代基定义

[0082] 在本发明的上下文中, 卤素代表氟, 氯, 溴或碘。

[0083] 烷基指 1-6 碳原子的直链或支链烷基, 包括但不限于甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基和己基; 甲基, 乙基, 丙基和异丙基是优选基团。

[0084] 烷基是 0- 烷基, 其中烷基如上定义。

[0085] 药学上可接受的盐

[0086] 可以以适合想要的给药的任何形式提供本发明的化合物。合适的形式包括本发明化合物的药学上(即生理上)可接受的盐, 和药物前体或前体药物形式。

[0087] 药学上可接受加成的盐的例子包括但不限于无毒的无机和有机酸加成盐, 例如从盐酸衍生的盐酸盐, 从氢溴酸衍生的氢溴酸盐, 从硝酸衍生的硝酸盐, 从高氯酸衍生的高氯酸盐, 从磷酸衍生的磷酸盐, 从硫酸衍生的硫酸盐, 从甲酸衍生的甲酸盐, 从乙酸衍生的乙酸盐, 从阿康酸衍生的阿康酸盐, 从抗坏血酸衍生的抗坏血酸盐, 从苯磺酸衍生的苯磺酸盐, 从苯甲酸衍生的苯甲酸盐, 从肉桂酸衍生的肉桂酸盐, 从柠檬酸衍生的柠檬酸盐, 从双羟萘酸衍生的双羟萘酸盐, 从庚酸衍生的庚酸盐, 从富马酸衍生的富马酸盐, 从谷氨酸衍生的谷氨酸盐, 从乙醇酸衍生的乙醇酸盐, 从乳酸衍生的乳酸盐, 从马来酸衍生的马来酸盐, 从丙二酸衍生的丙二酸盐, 从扁桃酸衍生的扁桃酸盐, 从甲磺酸衍生的甲磺酸盐, 从萘-2-磺酸衍生的萘-2-磺酸盐, 从邻苯二甲酸衍生的邻苯二甲酸盐, 从水杨酸衍生的水杨酸盐, 从山梨酸衍生的山梨酸盐, 从硬脂酸衍生的硬脂酸盐, 从琥珀酸衍生的琥珀酸盐, 从酒石酸衍生的酒石酸盐, 从对甲苯磺酸衍生的对甲苯磺酸盐, 等等。通过本领域公知的和描述的方法可以生成这样的盐。

[0088] 被认为不是药学上可接受的其他酸、例如草酸可以在获得本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐的过程中用于制备用作中间体的盐。

[0089] 本发明化合物的药学上可接受的阳离子盐的例子包括但不限于, 含有阴离子的本发明化合物的钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱、赖氨酸和铵盐等等。通过本领域公知的和描述的方法可以生成这样的阳离子。

[0090] 在本发明的上下文中, 含有 N 的化合物的“鎓盐”也包括在药学可接受盐中。优选的“鎓盐”包括烷基-鎓盐, 环烷基-鎓盐, 和环烷基烷基-鎓盐。

[0091] 本发明的化合物可以以和药学可接受溶剂一起的可溶解或不溶形式提供, 所述药学可接受溶剂例如水, 乙醇, 等等。可溶形式还可以包括水合物形式, 例如一水合物, 二水合物, 半水合物, 三水合物, 四水合物, 等等。一般情况下, 认为可溶形式对于本发明目的而言等同于不溶形式。

[0092] 制备方法

[0093] 通过化学合成的常规方法、例如操作实施例中描述的那些可以制备本发明的化合物。用于本申请中描述的方法的起始材料是公知的或者从可商购的化合物通过常规方法可以容易地制备。

[0094] 利用常规方法能将本发明的一种化合物转化为本发明的另一种化合物。

[0095] 通过常规技术可以分离这里描述的反应的终产物, 例如通过萃取, 结晶、蒸馏、色谱法等等。

[0096] 药物组合物

[0097] 在另一方面,本发明提供含有治疗有效量的本发明化合物的新的药物组合物。

[0098] 尽管治疗法中使用的本发明的化合物可以以粗化合物形式给药时,优选在含有一种或几种辅剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和 / 或其他常用药理学辅助剂的药物组合物中加入活性成分,任选是生理可接受的盐形式。

[0099] 在优选实施方案中,本发明提供含有本发明化合物或其药学上可接受的盐或其衍生物以及一种或几种药学上可接受载体,和任选地,本领域已知和使用的其他治疗性和 / 或预防性成分的药物组合物。就与制剂的其他成分相匹配以及对其接受者无害的意义来说,载体必须是“可接受的”。

[0100] 本发明的药物组合物可以是适合口服,直肠,支气管,鼻,肺,局部(包括颊和舌下),经皮,阴道或肠胃外(包括皮,皮下,肌内,腹膜内,静脉内,动脉内,大脑内,眼内注射或输注)给药的那些,或者适合通过吸入法或吹入法给药的那些形式,包括粉末剂和液体气溶胶给药,或者通过缓释系统。缓释系统合适的例子包括含有本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,该基质可以是有形物品形式,例如膜或微囊。

[0101] 这样,本发明的化合物和常规的辅助剂、载体或稀释剂可以被制成药物组合物和单位剂量形式。这样的形式包括固体,特别是片剂、填充胶囊、粉末剂和小丸形式,和液体,特别是含水的或不含水的溶液、混悬剂、乳化剂、酞剂,以及填充这些物质的胶囊,它们都用于口服,用于直肠给药的栓剂,用于肠胃外使用的无菌注射液。这样的药物组合物和单位剂量形式可以含有常规比例的常规成分,有或没有另外的活性化合物或成分,这样的单位剂量形式可以含有与要使用的日剂量范围匹配的任何合适的有效量的活性成分。

[0102] 本发明的化合物能以各种各样的口服和肠胃外剂量形式给药。对本领域技术人员显而易见的是下面的剂量形式可以含有作为活性成分的本发明化合物或者本发明化合物的药学上可接受的盐。

[0103] 对于从本发明化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体剂型包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊,扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或几种物质,它们还可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料起作用。

[0104] 在粉末剂中,载体是细分的固体,它处于与细分的活性成分相混合的状态。

[0105] 在片剂中,活性成分以合适比例与具有必要的结合能力的载体混合并且压制成期望的形状和大小。

[0106] 粉末剂和片剂优选含有 5% 或 10% 至大约 70% 的活性化合物。合适的载体是碳酸镁,硬脂酸镁,滑石,糖,乳糖,果胶,糊精,淀粉,明胶,黄耆胶,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,低熔点蜡,可可脂,等等。术语“制剂”意在包括含有包囊材料作为提供胶囊的载体的活性化合物的制剂,其中用载体包围含有或不含有载体的活性成分,从而使其结合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂能用作适合口服给药的固体形式。

[0107] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并且通过搅拌将活性成分均匀分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倾入适当大小的模具中,使其冷却,并由此固化。

[0108] 适合阴道给药的组合物可以以除了活性成分之外含有本领域公知适合的载体的

阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂，泡沫剂或喷雾剂提供。

[0109] 液体制剂包括溶液、混悬剂和乳液，例如，水或水-丙二醇溶液。例如，肠胃外注射液体制剂可以配制成含水的聚乙二醇溶液中的溶液。

[0110] 因此，根据本发明的化合物可以为了肠胃外给药而配制（例如通过注射，例如一次性推注或连续输注），并且可以以安瓿，预先填入的注射器，小体积输注的单位计量形式或者含有加入的防腐剂的剂量容器存在。组合物可以是下面的形式：混悬剂、溶液或油性或含水赋形剂中乳液形式，并且可以含有制剂用试剂，例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以通过无菌固体的无菌分离或者从溶液中冻干获得的粉末形式，在使用前用合适的赋形剂，例如无菌的没有热原的水进行配制。

[0111] 如果需要，通过将活性成分溶解于水并且加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂能制备适合口服使用的水溶液。

[0112] 通过将细分的活性成分和粘性材料一起分散在水中能制备适合口服使用的含水混悬剂，所述粘性材料例如天然的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或者其他公知的悬浮剂。

[0113] 本发明还包括意在使用之前短时间转化成用于口服给药的液体制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、混悬剂和乳液。除了活性成分之外，这样的制剂可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜料、分散剂、增稠剂、稳定剂等等。

[0114] 对于对表皮局部给药，本发明的化合物可以配制成软膏剂、霜剂或洗剂，或者作为透皮贴剂。软膏剂和霜剂可以例如用含水的或油性基质加合适的增稠剂和/或凝胶剂配制。洗剂可以用含水的或油性基质并且一般还含有一种或几种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0115] 适合在口腔中局部给药的组合物包括在调味基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶中含有活性物质的锭剂；在惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的软锭剂 (pastilles)；以及在合适的液体载体中含有活性成分的漱口剂。

[0116] 通过常规手段，例如使用滴管，吸管或喷雾器，将溶液或混悬剂直接施用给鼻腔。组合物可以以单一或多剂量形式提供。

[0117] 对呼吸道给药也可以利用气溶胶制剂来实现，其中在有合适的抛射剂例如含氯氟烃 (CFC) 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷、二氧化碳，或者其他合适的气体的加压包中提供活性成分。气溶胶还可以适宜地含有表面活性剂、例如卵磷脂。通过提供计量阀可以控制药物剂量。

[0118] 或者，活性成分可以以干燥粉末剂形式提供，例如化合物在合适的粉末基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物例如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 中的粉末混合物。适宜地，粉末载体在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以在例如明胶的胶囊或药筒，或者在利用吸入器施用粉末剂的泡罩中以单位剂量形式提供。

[0119] 在为了对呼吸道给药的组合物、包括鼻内用组合物中，化合物一般具有小的粒度，例如粒径级数为 5 微米级或更小。利用本领域公知的方法，例如通过微粉化可以获得这样的粒度。

[0120] 期望时，可以采用适应活性成分缓释的组合物。

[0121] 所述药物制剂优选是单位剂量形式。在这样的形式中，制剂被再细分成含有适合

量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂,含有分离数量的制剂的包装,例如包装的片剂,胶囊,和小瓶或安瓿中的粉末剂。而且,单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是适当数目的任何这些包装形式。

[0122] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉内给药和连续输注的液体是优选的组合物。

[0123] 关于制剂和给药技术的更详细的说明可以参见最新版的 Remington ' s Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)。

[0124] 治疗有效剂量指改善症状或病症的活性成分的量。通过对细胞培养物或实验动物的标准药理学操作可以测定治疗功效和毒性,例如  $ED_{50}$  和  $LD_{50}$ 。治疗效果和毒性效果之间的剂量之比是治疗指数并且可以表示为  $LD_{50}/ED_{50}$  之比。表现出大治疗指数的药物组合物是优选的。

[0125] 给药剂量当然必须根据接受治疗的个体的年龄、体重和状况,以及给药途径、剂型和给药方案以及期望的结果小心进行调整。当然由医师确定准确剂量。

[0126] 实际剂量取决于要治疗的疾病的性质和严重程度,并且在医师的判断力之内,并且可以通过对本发明特定情况的剂量滴定来改变,以产生期望的治疗效果。但是,目前认为每单位剂量含有大约 0.1 至大约 500mg 的活性成分、优选大约 1 至大约 100mg、最优选大约 1 至大约 10mg 的药物组合物是适合治疗的。

[0127] 可以每天一次或几次施用活性成分。在某些情况下,以 0.1 微克 / 千克 i. v. 和 1 微克 / 千克 p. o. 这样低的剂量能获得令人满意的结果。目前认为剂量范围的上限是大约 10 毫克 / 千克 i. v. 和 100 毫克 / 千克 p. o. 优选的剂量范围是大约 0.1 微克 / 千克至大约 10 毫克 / 千克 / 天 i. v. 以及大约 1 微克 / 千克至大约 100 毫克 / 千克 / 天 p. o.。

#### [0128] 眼科制剂

[0129] 药物组合物可以制备成适合局部眼睛使用的单位剂量形式。治疗有效量典型地是在占液体制剂的 0.0001 和 5% (w/v) 之间,优选在 0.001 和 1.0% (w/v) 之间。

[0130] 对于眼科使用,优选使用生理盐水溶液作为主要赋形剂制备溶液。使用合适的缓冲系统的这样的眼科溶液的 pH 优选应该保持在 4.5 和 8.0 之间,更优选在 6.5 和 7.2 之间。制剂还可以含有常规药理学可接受防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0131] 防腐剂可以选自疏水性或非离子防腐剂、阴离子防腐剂和阳离子防腐剂。在本发明的药物组合物中可以使用的优选防腐剂包括但不限于苯扎氯铵,氯丁醇,硫柳汞,苯汞基乙酸盐和苯汞基硝酸盐。

[0132] 优选表面活性剂是例如吐温 80。同样,在本发明眼科制剂中可以使用各种优选赋形剂。这些赋形剂包括但不限于,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯酮,羟丙基甲基纤维素,泊咯沙姆,羧甲基纤维素,羟乙基纤维素和纯化水。

[0133] 需要或适当时可以加入张力调节剂,例如非离子张力调节剂。张力调节剂包括但不限于盐,特别是氯化钠,氯化钾,甘露糖醇和甘油,聚乙二醇 (PEG),聚丙二醇 (PPG) 或者任何其他合适的眼科可接受张力调节剂。

[0134] 可以使用用于调节 pH 的各种各样的缓冲剂和方法,只要得到的制剂是眼科可接受的。因此,缓冲剂包括乙酸盐缓冲液,柠檬酸盐缓冲液,磷酸盐缓冲液和硼酸缓冲液。根据需要可以使用酸或碱来调节这些制剂的 pH。

[0135] 在本发明中使用的眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于,偏亚硫酸氢钠,硫代硫酸钠,乙酰半胱氨酸,丁基化羟基苯甲醚和丁基化羟基甲苯。

[0136] 可以在眼科制剂中含有的其他赋形剂成分是螯合剂。优选的螯合剂是乙二胺四乙酸二钠,但是也可以使用其他螯合剂代替它或者与之联合使用。

[0137] 本发明活性化合物的实际剂量取决于特定化合物,并取决于要治疗的症状;适当剂量的选择是本领域技术人员知识范畴之内的。

[0138] 本发明的眼科制剂适宜地包装成适合计量施用的形式,例如在装有滴管的容器中,有利于对眼睛施药。适合滴加施药的容器通常由合适的惰性无毒塑料材料制成,并且一般含有大约 0.5 至大约 15 毫升溶液。

[0139] 在治疗眼科血管生成相关疾病、障碍或病症例如 AMD 的情况下,本发明的药物组合物还可以以全身给药形式(例如口服),作为眼膏,或者作为眼的注射剂(眼周或眼内注射)给药。

[0140] 生物活性

[0141] 本发明的化合物用作氯离子通道、例如体积调节阴离子通道(VRAC)或者破骨细胞的氯离子通道。为了测定本发明的活性,能利用本领域公知的各种氯离子通道阻断分析技术。

[0142] 治疗方法

[0143] 有氯离子通道阻断剂活性的化合物可能用于治疗多种疾病、障碍或病症,包括骨变形病,或者对血管生成抑制有应答的疾病、障碍或病症。

[0144] 因此,另一方面,认为本发明的化合物可用于治疗、防止或减轻对氯离子通道阻断有应答的疾病、障碍或病症。

[0145] 在具体实施方案中,所述疾病或障碍或病症是骨代谢性疾病,例如破骨细胞相关骨疾病。在另一个实施方案中,所述疾病或障碍或病症是破骨细胞相关骨疾病,例如骨质疏松,经绝后骨质疏松,继发性骨质疏松,溶骨性乳腺癌骨转移,溶骨性癌发病,和骨的佩吉特病。

[0146] 对血管生成的抑制作用有应答的疾病、障碍或病症包括但不限于:

[0147] 涉及肿瘤细胞增殖的疾病、障碍或病症,例如癌症,前列腺癌,肺癌,乳腺癌,膀胱癌,肾癌,结肠癌,胃癌,胰腺癌,卵巢癌,黑素瘤,肝细胞瘤,肉瘤和淋巴瘤;

[0148] 眼血管生成相关疾病、障碍或病症,例如渗出性黄斑变性,年龄相关的黄斑变性(AMD),视网膜病,糖尿病性视网膜病,增殖性糖尿病性视网膜病,糖尿病性黄斑水肿(DME),局部缺血视网膜病(例如视网膜静脉或动脉闭塞),早熟视网膜病,新血管青光眼和角膜新血管生成;以及

[0149] 类风湿性关节炎和牛皮癣。

[0150] 在具体实施方案中,要治疗的疾病或障碍或病症是肿瘤发生前疾病状态。在另一个实施方案中,所述治疗是抗-转移治疗。在另一个实施方案中,要预防的疾病、障碍或病症是转移癌。

[0151] 在本发明上下文中,"年龄相关的黄斑变性"(AMD)包括干燥AMD(非渗出性AMD)和湿性(渗出性AMD)。在具体实施方案中,本发明涉及湿性AMD的治疗、预防或减轻。

[0152] 在另一个实施方案中,所述疾病或障碍或病症是镰刀型细胞贫血。

[0153] 还有,氯离子通道阻断剂有可能用于治疗对眼内压减小有应答的疾病、障碍或病症,例如眼压力过高,开角型青光眼,慢性开角型青光眼,闭角型青光眼和闭角型青光眼引起的睫状注射(ciliary injection)。

[0154] 本发明涉及合适的剂量范围是每天0.1-1000毫克,每天10-500毫克,特别是每天30-100毫克,通常取决于精确的给药方式,给药形式,给药所针对的指征,涉及的受治疗者和涉及的受治疗者的体重,还有负责的主治医师或兽医的偏好和经验。当与用于治疗疾病的本领域公知的化合物联合给药时,剂量方案可以减小。

[0155] 联合治疗

[0156] 本发明化合物可以和用于治疗、预防或减轻应答氯离子通道阻断的疾病、障碍或病症的其他化合物联合使用。

[0157] 作为例子,可以和用于治疗、预防或减轻应答血管生成的抑制的疾病的一种或几种附加药物例如用于抗-转移治疗的化合物联合使用本发明化合物。这样的附加药物包括细胞毒性化合物,抗有丝分裂的化合物和抗代谢物。

[0158] 细胞毒性化合物(包括细胞毒性烷基化试剂)的例子包括卡莫司汀(BCNU),福莫司汀,替莫唑胺(替莫唑胺),异环磷酰胺和环磷酰胺(cyclofosfamide)。

[0159] 抗有丝分裂的化合物的例子包括紫杉醇(紫杉酚)和多西紫杉醇。

[0160] 抗代谢物的例子包括甲氨喋呤。

[0161] 此外,根据本发明使用的药物组合物可以与其他治疗或疗法联合使用或给药。其他治疗或疗法的例子包括放射疗法和手术。

[0162] 还有,本发明化合物的使用可以与用于治疗骨代谢病的其他骨代谢控制化合物的使用联合进行。这样的已知的骨代谢控制化合物包括二膦酸盐,例如依替膦酸盐(etidronate),帕米膦酸盐(pamidronate),或者任选地与钙化合的氯膦酸盐(clodronate);雌激素-受体活性化合物,例如雌激素,即雌二醇和乙基雌二醇,降钙素,1,25-二羟基维生素D及其代谢物,氟化物,生长激素,甲状旁腺激素,三碘-甲状腺素,胶原降解酶,例如蛋白酶抑制剂,或者癌症治疗药物。

[0163] 还有,本发明化合物的使用可以与用于治疗、预防或减轻响应眼内压减小的疾病、障碍或病症的一种或几种附加药物的使用联合进行。这样的附加药物包括 $\beta$ -阻滞剂,拟副交感神经药缩瞳剂,拟交感神经药和碳酸酐酶抑制剂。

[0164] 此外,本发明化合物的使用可以与其他治疗或疗法联合进行。

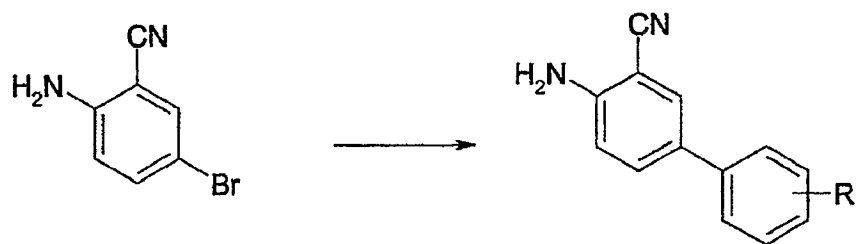
[0165] 疾病或障碍的治疗可以是慢性的或长期治疗,以及疾病和障碍突发危险期的治疗。

## 实施例

[0166] 参照下面的实施例进一步详细说明本发明,实施例不是为了在任何方面限制所要求的本发明的范围。

[0167] 实施例 1

[0168]



[0169] 4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-腈:向二甲氧基乙烷(100mL)和水(50mL)中加入2-氨基-5-溴-苄腈(8.1g),4-三氟甲基-苯基-硼酸(8.6g)和碳酸钾(18.7g),向混合物中通入氮气10分钟。氮气下加入双(三苯基膦)钯(II)氯化物(0.3g),将反应混合物在加热下回流过夜,然后冷却至室温并且加入水(150mL)。用乙酸乙酯萃取混合物,有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后用硫酸镁干燥并且蒸发成油状物。通过柱层析纯化产物。产量8.36g,为白色粉末。

[0170] 类似地可制备:

[0171] 4-氨基-4'-氯-联苯-3-腈。

[0172] 4-氨基-4'-氟-联苯-3-腈。

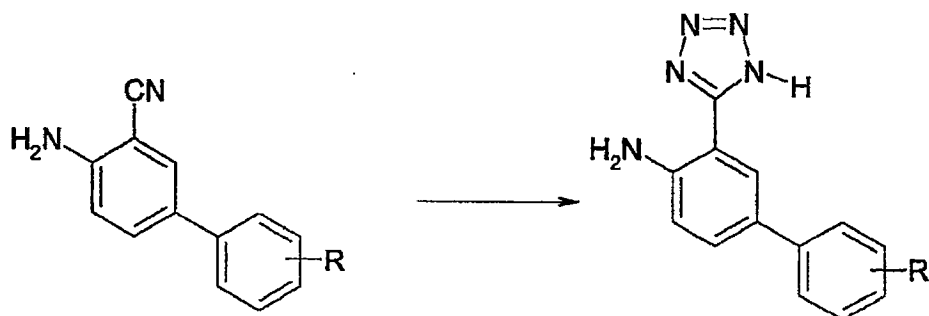
[0173] 4-氨基-4'-甲基-联苯-3-腈。

[0174] 4-氨基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-腈。

[0175] 4-氨基-3'-三氟甲基-联苯-3-腈。

[0176] 实施例2

[0177]



[0178] 3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基胺:将4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-腈(8.3g)溶解于甲苯(100mL),向该溶液加入叠氮化钠(3.1g)和氯化三乙铵(6.6g)。反应混合物在60-62℃下加热过夜,然后冷却至室温并且加入水(40mL),然后加入盐酸(4M,13mL),直到pH=1。产物沉淀出来并且通过过滤分离,沉淀物用冷水洗涤并且通过抽吸空气在过滤器上干燥。产量:10.2g,为白色粉末。

[0179] 类似地可制备:

[0180] 4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基胺。

[0181] 4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基胺。

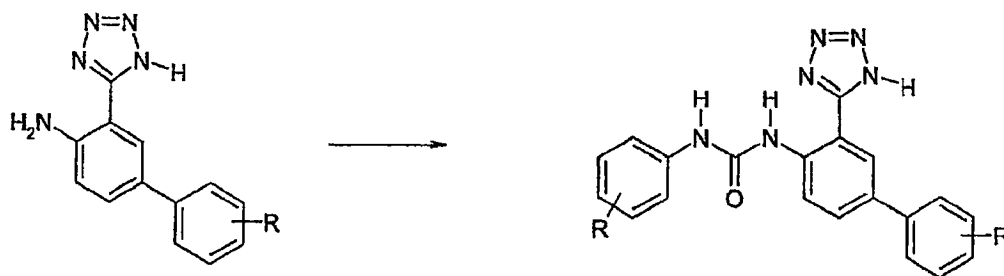
[0182] 4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基胺。

[0183] 3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基胺。

[0184] 3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基胺。

[0185] 实施例3

[0186]



[0187] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N' -[3-(1H-四唑-5-基)-4' -三氟甲基-联苯-4-基]-脲:室温下将甲苯(15mL)中的3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基胺(0.5g)和4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯(0.4g)搅拌两天。将反应混合物蒸发成油状物,将油状物溶解于丙酮并且通过C盐过滤,向滤液中加入水,沉淀出产物并且过滤分离。产量:0.6g, Mp. 226-228°C。

[0188] 类似地可制备:

[0189] N-(3-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 253-254°C。

[0190] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 242-243°C。

[0191] N-(3,5-二氯-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 231-234°C。

[0192] N-(3,5-二氟-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 250-251°C。

[0193] N-(3,5-二氯-苯基)-N' -[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 226-230°C。

[0194] N-(3,5-二氟-苯基)-N' -[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 245-247°C。

[0195] N-(3-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-5-基]-脲: Mp. 256-258°C。

[0196] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 247-249°C。

[0197] N-(3,5-二氯-苯基)-N' -[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 241-243°C。

[0198] N-(3,5-二氟-苯基)-N' -[4'-氟-2-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-256°C。

[0199] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N' -[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 247-249°C (升华)。

[0200] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N' -[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 246-248°C。

[0201] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 230-233°C。

[0202] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N' -[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联

苯-4-基]-脲: Mp. 243-245°C。

[0203] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 251-253°C。

[0204] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 253-254°C。

[0205] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 240-243°C。

[0206] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 256-258°C。

[0207] N-(2-溴-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 242-243°C。

[0208] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 290-292°C。

[0209] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-256°C。

[0210] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 256-258°C。

[0211] N-(2-氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 251-252°C。

[0212] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 257-259°C。

[0213] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 263-264°C。

[0214] N-(2-氟-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 260-262°C。

[0215] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 261-263°C。

[0216] N-(2-溴-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-257°C。

[0217] N-(2-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-甲基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 259-261°C。

[0218] N-(2-氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 254-255°C (升华)。

[0219] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-氯-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-257°C (升华)。

[0220] N-(2-氯-苯基)-N'-[4'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-257°C (升华)。

[0221] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 200-201°C。

- [0222] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲: Mp. 238-241°C。
- [0223] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲: Mp. 224-225°C。
- [0224] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基]-脲: Mp. 238-240°C (升华)。
- [0225] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 255-257°C。
- [0226] N-(3,5-二氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 236-239°C (升华)。
- [0227] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 250-252°C。
- [0228] N-(3,5-二氟-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 129-133°C。
- [0229] N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N'-[4'-甲氧基-3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-脲: Mp. 219-221°C。
- [0230] N-(3-溴-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 203-210°C (升华)。
- [0231] N-(4-氯-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 232-234°C。
- [0232] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-[3-(1H-四唑-5-基)-3'-三氟甲基-联苯-4-基]-脲: Mp. 254-255°C。