[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/675
A61P 25/02
A61P 25/18
A61P 27/10
A61P 27/16
A61P 25/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809597.1

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649599A

[22] 申请日 2003.4.29 [21] 申请号 03809597.1

[30] 优先权

[32] 2002. 4.30 [33] GB [31] 0209886.1

[32] 2002. 4.30 [33] GB [31] 0209887.9

[32] 2002. 4.30 [33] GB [31] 0209889.5

[32] 2002. 5. 7 [33] GB [31] 0210371.1

[32] 2002. 5.31 [33] GB [31] 0212760.3

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004466 2003.4.29

[87] 国际公布 WO2003/092701 英 2003.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.28

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 K·林根霍尔 Y·奥贝松
A·福克斯 H·C·内吉特
H·O·卡尔克曼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 9 页

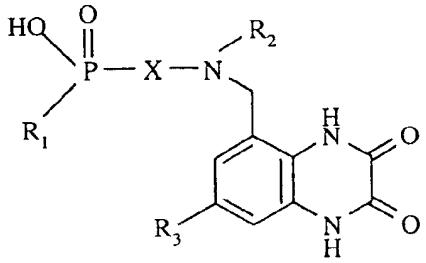
[54] 发明名称 用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的取代的氨基烷基膦酸

[57] 摘要

本发明涉及取代的氨基烷基膦酸在治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患中的用途。

ISSN1008-4274

1. 游离或可药用盐形式的式 I 化合物用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患中的用途，



I

其中：

R_1 是羟基或(C_{1-4})烷基，

R_2 是(C_{1-4})烷基，

R_3 是氢、(C_{1-4})烷基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基或硝基，且

X 是(C_{1-6})亚烷基、(C_{1-6})烷叉基、(C_{1-6})亚烷基(C_{1-6})亚环烷基或(C_{1-6})亚烷基(C_{1-6})环烷叉基。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中式 I 化合物是游离或可药用盐形式的{[(7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸、(R)-N-(2,3-二氧代-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-5-基甲基)-α-(乙基氨基)-乙基膦酸或(S)-N-(7-溴-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-5-基甲基)-α-氨基乙基膦酸。

3. 药物组合物，其包含游离或可药用盐形式的根据权利要求 1 的式 I 化合物作为活性剂，用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患。

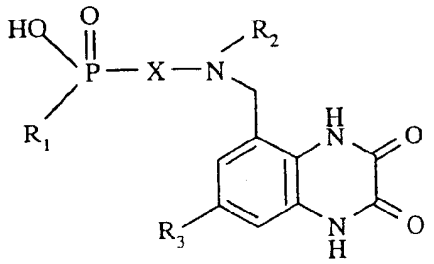
4. 游离或可药用盐形式的根据权利要求 1 的式 I 化合物在制备用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的药物组合物中的用途。

5. 在需要这种治疗的个体中治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的方法，其包括向所述个体施用治疗有效量的游离或可药用盐形式的根据权利要求 1 的式 I 化合物。

用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的取代的氨基烷基膦酸

本发明涉及取代的氨基烷基膦酸的新药学用途。

更特别地，本发明涉及式 I 化合物及其可药用盐(以下称为“化合物”)的新药学用途，



I

其中：

R_1 是羟基或(C_{1-4})烷基，

R_2 是(C_{1-4})烷基，

R_3 是氢、(C_{1-4})烷基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基或硝基，且

X 是(C_{1-6})亚烷基(alkylene)、(C_{1-6})烷叉基(alkylidene)、(C_{1-6})亚烷基(C_{1-6})亚环烷基(cycloalkylene)或(C_{1-6})亚烷基(C_{1-6})环烷叉基(cycloalkylidene)。

所述化合物及其制备方法由 WO 98/17672 已知。

本申请还公开了所述化合物用于治疗对阻断兴奋性氨基酸受体如 AMPA 受体、NMDA、红藻氨酸受体和 NMDA 受体的甘氨酸结合位点有响应的病理状况的用途，例如用于治疗神经变性病、中风、癫痫、焦虑和疼痛。

根据本发明，现已令人惊讶地发现所述化合物也可用于治疗神经性疼痛。

所述化合物在治疗神经性疼痛中的活性在例如以下大鼠神经性疼痛模

型中得到证实:

用恩氟烷将 Wistar 大鼠麻醉,在其一条大腿中路切一小口以暴露坐骨神经。清除神经结缔组织,使用 3/8 弧形反角小型针将 7-0 丝缝线导入神经并紧固结扎,以致神经背侧 1/3 至 1/2 的厚度处于结扎线范围内。用小夹子和缝线缝合肌肉和皮肤,伤口撒以抗生素粉剂。该操作可在 2-3 天内产生机械性痛觉过敏并维持至少 4 周。使用具有楔形探针(面积 1.75mm^2)且截断(cut-off)阈值为 250g 的测痛计(Ugo-Basile)、通过测量同侧(结扎)和对侧(未结扎)的后爪对施加于爪部的不断增加的压力刺激的爪回缩阈值,评估机械性痛觉过敏。以疼痛反应的第一信号(挣扎、发声或爪回缩)作为终点。同侧和对侧回缩阈值的差异指示痛觉过敏。在术后 12-14 天测量施用化合物所致的已建立痛觉过敏的逆转,每治疗组使用 6 只动物。在施用药物或赋形剂之前及之后达 6 小时测量爪回缩阈值。采用 ANOVA 对爪回缩阈值读数进行统计分析,随后通过 Turkry's HSD 检验比较经药物治疗的动物和配对进行的经赋形剂治疗的动物。

在此模型中,口服 10mg/kg 所述化合物显著逆转了神经性机械性痛觉过敏。例如,对于化合物{[(7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸,口服施用 10mg/kg 3 小时后,所获得的神经性机械性痛觉过敏的最高逆转为 35%。

式 I 化合物在治疗神经性疼痛中的活性可在临床实验中加以证实,例如在以下旨在评价化合物治疗糖尿病性神经病患者的慢性疼痛的功效的研究中加以证实。

使患者以 1∶1 比率随机接受 2400mg/天的化合物或安慰剂。

本研究由随机化前阶段(1 周)和双盲阶段(5 周)组成。双盲阶段由三期组成:一周的滴定期、三周的维持期和一周的随访期。

在一周的随机化前阶段,对患者的备选资格进行评价。将符合所有入组/排除标准的患者随机分至双盲阶段的化合物组或安慰剂组。在一周的滴定期期间,研究药物从 800mg/天(每天 2 次给予)逐渐增加至 2400mg/天(每天 2 次给予)。完成一周滴定期的患者随后进入三周的维持期。完成三周维

持期或提前中断双盲治疗的患者随后进入一周的随访期。在进入随访期时完全撤除研究药物。在双盲阶段，获得了一系列功效和安全性评价结果。

将 120 名年龄 18 至 65 岁、临床诊断患有糖尿病(Ⅰ型或Ⅱ型)且在进入研究前具有 6 个月至 3 年的糖尿病神经病相关性疼痛史的男性和女性门诊患者按 1∶1 比率随机分至化合物组及安慰剂组。

将维持期结束时 McGill 疼痛问卷简表(SF-MPQ)的总分用作初级功效参数。从随机化治疗开始至维持期结束的每周平均疼痛严重程度分级(患者疼痛日记)、在滴定和维持期间解救药物的使用和随访期平均疼痛严重程度分级(复发疼痛)用作二级功效参数。

采用适合用于治疗对治疗后评分的影响的协方差模型分析、用基线 SF-MPQ 总疼痛评分作为协变量对维持期末的 SF-MPQ 总疼痛评分进行分析。采用协方差模型分析、用治疗周和随机化前阶段期间的平均疼痛严重程度分级作为协变量重复测量，对每周平均疼痛严重程度进行分析。采用中心对照(controlling for center)的 Cochran-Mantel-Haenszel 检验对双盲阶段期间解救药物的使用进行分析。采用适合于治疗对随访期平均疼痛严重程度分级的影响的协方差模型分析、以随机化前阶段的平均疼痛严重程度分级作为协变量，对随访期的平均疼痛严重程度分级(复发疼痛)进行分析。

在此研究中发现：化合物、更特别地是{[(7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸以统计学显著的方式降低了维持期和随访期间相对于安慰剂的疼痛严重程度分级。

因此，所述化合物可用于治疗神经性疼痛和相关的痛觉过敏，包括三叉神经痛和疱疹性神经痛、糖尿病神经性疼痛、偏头痛、灼痛和传入神经阻滞综合征如臂丛撕脱。

在本发明的另一方面，已令人惊讶地发现所述化合物也可用于治疗情感和注意力障碍。

所述化合物在治疗包括双极型精神障碍如躁狂-抑郁精神病、极端精神病状态如躁狂症在内的情感障碍中的活性例如在以下适合于检测逆转精神

运动刺激作用的药物的实验中得到证实。

实验 1: NMDA 拮抗剂诱导的运动:

使用重 250 克至 310 克的雄性 Wistar Kyoto 大鼠(Iffa Crédo，里昂，法国)。大体上形成四个治疗组: 1)化合物(剂量为 1、3 或 10mg/kg)，继之以竞争性 NMDA 受体拮抗剂(S)-2-氨基-3-(2'-氯-5-膦酰基甲基-联苯-3-基)-丙酸，以下称为 SDZ 220-581(10mg/kg)，2)溶剂预处理，继之以 SDZ 220-581(10mg/kg)，3)溶剂，继之以溶剂，4)化合物(1、3、10mg/kg)，继之以溶剂。将大鼠随机分配至这些预处理组(n=10/剂量组)。皮下(s.c.)施用药物，15 分钟后施用 SDZ 220-581。在动物接受 SDZ 220-581 后，立即将其置于活动监测仪中监测 60 分钟。对最初 30 分钟的运动活动进行分析。

采用闭路数字摄像机(WV-BP.330/GE，松下，大阪，日本)、以影像追踪系统(VideoMot2，TSE 科技设备 GmbH，Bad Hombourg，德国)对运动进行记录。将摄像机的视频信号进行数字化处理并用于数据分析。使动物处于正常的 12/12 小时昼夜循环，06:00H 开灯。实验从 07:00H 至 15:00H 在光线昏暗的室内进行。将动物置于由灰色聚氯乙烯塑料制成的圆形观测台上(直径 42cm，高 32cm)。安装摄像机，以便可同时记录四只动物(每个观测台上 1 只)。

在此实验中，所述化合物(1-10mg/kg 皮下)在 30 分钟内的任何时间与赋形剂治疗的动物相比并未显著改变运动活性。但是，竞争性 NMDA 受体拮抗剂 SDZ 220-581(10mg/kg 皮下)可诱导强烈的运动反应。这样，对照动物在 30 分钟内行走了大约 8-10 米，而 SDZ 220-581 治疗的动物却行走了约 30 米。这种运动反应被所述化合物以剂量依赖性的方式减弱。应用{[(7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸(10mg/kg)几乎使 NMDA 拮抗剂 SDZ 220-581 的作用趋于正常化。

实验 2: NMDA 通道阻断剂诱导的摆头和回转:

使用成年雄性 Wistar Kyoto 大鼠(340-380 克; Iffa Crédo，里昂，法

国)。将动物随机分至以下各治疗组(n=10/组)：化合物(剂量为 0、3 或 10mg/kg)，继之以苯环利定(PCP；NMDA 通道阻断剂，以 0 或 10mg/kg 给药)。化合物(t=-15 分钟)和 PCP(t=0 分钟)以 1mg/kg 的体积皮下施用。由一名不知晓动物预处理的观测者对施用 PCP 后 0-30 分钟内的动物行为录象进行评分。对摆头(头部重复左右摆动的幅度至少为 2 厘米)和回转(使用前爪转身，而后爪基本保留原位)以存在(1)或不存在(0)记分，每 5 分钟记录 1 分钟。将单个动物的评分相加，使用组评分进行统计分析(t 检验，Bonferroni 校正)。

在此实验中，PCP(10mg/kg 皮下)诱导微弱的摆头和回转。用所述化合物预处理(3 和 10mg/kg 皮下)显著增强这些对 PCP 的行为反应($P<0.05$)。

NMDA 拮抗剂诱导的运动反应反映了一种类躁狂状态。阻断该行为表明具有抗躁狂活性。而且，摆头和回转的增强暗示了行为解抑制作用(类似于抗焦虑/抗抑郁)和回归社会活性。因此，所述化合物可用于治疗包括双极型精神障碍如躁狂-抑郁精神病、极端精神状态如躁狂症和其中需要稳定行为的过度情绪波动在内的情感障碍。另外，所述化合物适合于 ADHD(注意力缺陷多动症)和其它注意力障碍如孤独症、焦虑状态、广泛性焦虑症和广场恐怖症，以及那些以社会退缩为特征的行为状态。

在本发明的进一方面，已令人惊讶地发现：所述化合物也可用于治疗精神分裂症和其它适应症如帕金森病中的精神病样症状。

所述化合物的抗精神分裂活性在标准实验中显示，例如在安非他明诱导的运动过度实验中显示。阻断安非他明诱导的运动过度已熟知作为抗精神分裂活性的筛选模式。

使用重 215 至 315 克的雄性 Wistar 大鼠(Iffa Crédo，里昂，法国)。大体上形成四个治疗组：1)化合物(剂量为 1、3 或 10mg/kg)，继之以安非他明(1mg/kg)，2)溶剂预处理，继之以安非他明(1mg/kg)，3)溶剂，继之以溶剂，4)化合物(10mg/kg)，继之以溶剂。将大鼠随机分配至各预处理组(n=10/剂量组)。皮下(s.c.)施用药物，15 分钟后施用安非他明。在动物接受安非他明后，立即将其置于运动监测仪中监测 60 分钟。对最初 30 分钟内

的运动活动进行分析。

采用闭路数字摄像机(WV-BP.330/GE，松下，大阪，日本)、以影像追踪系统(VideoMot2，TSE 科技设备 GmbH，Bad Hombourg，德国)对运动进行记录。将摄像机的视频信号进行数字化处理并用于数据分析。使动物处于正常的 12/12 小时昼夜循环，于 06:00H 开灯。实验从 07:00H 至 15:00H 在光线昏暗的室内进行。将动物置于由灰色聚氯乙烯塑料制成的圆形观测台上(直径 42cm，高 32cm)。安装摄像机，以便可同时记录四只动物(每个观测台上 1 只)。

将安非他明溶于生理盐水，浓度为 1mg/ml，并以 1ml/kg 的体积皮下施用。将所述化合物溶于几滴 NaOH(0.1N)中并进一步按要求用生理盐水稀释，以获得 10、3 和 1mg/ml 的溶液。将其以 1ml/kg 的体积皮下施用。

用 Student's t 检验进行组间比较，用 Bonferroni 法对多重检验进行校正。

在此实验中，化合物在皮下约 1mg 至约 10mg/kg 的剂量下可减弱安非他明诱导的运动。

在本发明的再一方面，已令人惊讶地发现所述化合物也可用于治疗耳鸣。

所述化合物治疗耳鸣的活性在标准实验如水杨酸诱导的耳鸣模型中显示。

已证实[C.A.Bauer 等，Hearing Research 147(2000)175-182]长期暴露于水杨酸盐可引起大鼠下丘(IC)谷氨酸脱羧酶(GAD)表达上调，这与耳鸣的形成有关。而且，用膜片钳(patch clamp)记录技术[D.Peruzzi 等，Neuroscience 101(2000) 403-416，X.Lin 等，Journal of Neurophysiology 79(1998) 2503-2512]获得的听觉神经元的电生理记录和单神经元记录[J.J.Eggermont 和 M.Kenmochi，Hearing Research 117(1998)149-160]显示：在水杨酸盐和奎宁治疗后，神经元的兴奋性发生了改变。

施用水杨酸盐或奎宁引起听觉神经元的放电率增加，所述放电率的增加通过细胞外电生理记录技术测量。使用体外电生理记录技术，超灌注水

杨酸盐提高了所记录神经元的兴奋性。以约 1nM 至 100μM 的浓度施用所述化合物，水杨酸盐的作用被逆转。

对于上述适应症的治疗，适当的剂量当然将因例如所采用的化合物、宿主、施用方式、所治疗病症的性质和严重程度而异。然而，通常显示，约 1 至约 50mg/kg 动物体重的日剂量可在动物中获得满意的结果。在较大的哺乳动物如人中，所指示的日剂量为约 10 至约 1000mg 本发明的化合物，例如以每天不超过四次的分剂量方便地施用。

在本发明的另一方面，已令人惊讶地发现所述化合物也可用于治疗近视和其它眼部疾患。

此类疾患包括但不限于年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病、囊样黄斑水肿(CME)、病理性近视、莱伯遗传性视神经病、色素性视网膜炎和其它遗传性视网膜变性。

所述化合物对近视的活性在标准实验中显示，例如在根据 R.A.Stone 等[Proc.Natl.Acad.Sci. (USA)86,704-706(1989)]的模型中，通过施用约 0.1 至约 1mg/kg 的滴眼液在家鸡中导致实验性近视。

在所述眼部疾患中的功效可例如在以下动物模型中确定:

1)小鼠(例如但非穷举，DBA/2J 株，DBA/2Nnia 和 AKXD28/Ty 小鼠，如 Anderson 等，BMC Genetics 2001; 2:1，Chang 等，Nature Genetics 1999; 21:405-409，John 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39:951-962，Sheldon 等，Lab. Animal Sci. 1995; 15:508-518 中所述)中继发形式青光眼的自发形成(如色素弥散、闭角或畸角青光眼)。

2)视网膜变性的遗传动物模型，如 rd 小鼠(如 Li 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42:2981-2989 所述)、Rpe65-缺陷小鼠(Van Hooser 等，PNAS 2000; 97:8623-8628)、RCS 大鼠(Faktorovich 等，Nature 1990; 347:83-86)、rds 小鼠(Ali 等，Nature Genetics 2000，25:306-310)、rcd1 犬(Suber 等，PNAS 1993; 90:3968-3972)。

3) 由以下方式诱导的实验性视网膜变性:

--小鼠(如 Wenzel 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42:1653-1659

所述)或大鼠(Faktorovich 等， J.Neueosci: 1992； 12:3554-3567)光暴露。

--施用 N-甲基-N-亚硝基脲(Kiuchi 等，Exp. Eye Res. 2002; 74:383-392)或碘酸钠(Sorsby 和 Harding， Vision Res. 1962； 2:139-148)。

4) 由以下获得的视神经(ON)损伤的实验性模型：

--挤压小鼠(Levkovitch-Verbin 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41:4169-4174)和大鼠(Yoles 和 Schwartz，Exp. Neurol. 1998； 153:1-7)的视神经，

--截断大鼠视神经(如 Martin 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43:2236-2243，Solomon 等，J. Neurosci. Methods 1996； 70:21-25 所述)，

--眼部血管结扎(如 Lafuente 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42:2074-2084 所述)或前房插管(Buchi 等， Ophthalmologica 1991; 203:138-147)后的大鼠实验性一过性(急性)视网膜缺血，

--大鼠(Stokely 等，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002； 43:3223-3230)或兔(Takei 等，Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1993； 231:476-481)眼内注射内皮素-1。

对于近视和其它眼部疾患的治疗，适当的剂量当然将因所采用的化合物、宿主、施用方式和近视的性质和严重程度而异。然而，通常显示，约 0.01 至约 1mg/kg 动物体重的日剂量可在动物中获得满意的结果。在较大的哺乳动物如人中，所指示的日剂量为约 0.25 至约 10mg 本发明的化合物，例如以每天不超过四次的分剂量方便地施用。

对于上述适应症，所述化合物可以以任何常见方式施用，例如以片剂或胶囊形式口服施用或例如以注射液或混悬液形式胃肠外施用。

对于近视和其它眼部疾患的治疗，所述化合物可例如以滴眼剂、眼用混悬剂或软膏剂、结膜下、眼球周围、眼球后或玻璃体内注射剂局部施用于眼内或眼周，可能使用缓释装置，如结膜插入剂、微球或其它眼周或眼内贮库装置。

所述化合物优选以约 0.002 至约 0.02%的眼用溶液局部施用于眼睛。眼用赋形剂应使所述化合物与眼睛表面接触足够的时间以使所述化合物穿

透眼睛的角膜和内部区域。可药用的眼用赋形剂可以是例如软膏、植物油或包囊材料。

用于治疗上述适应症的适宜化合物包括{[(7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸、(R)-N-(2,3-二氧代-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-5-基甲基)-α-(乙基氨基)-乙基膦酸、(S)-N-(7-溴-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-5-基甲基)-α-氨基乙基膦酸和它们的可药用盐。

本发明还提供了包含式Ⅰ化合物以及至少一种药用载体或稀释剂的药物组合物，用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患。这种组合物可以以常规方式制备。用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症和耳鸣的单位剂量形式可含有例如约 2.5mg 至约 500mg 的式Ⅰ化合物。用于治疗近视和其它眼部疾患的单位剂量形式可含有例如约 0.05mg 至约 5mg 的式Ⅰ化合物。

本发明进一步提供了式Ⅰ化合物在制备用于治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的药物组合物中的用途。

本发明还提供了在需要这种治疗的个体中治疗神经性疼痛、情感和注意力障碍、精神分裂症、耳鸣、近视和其它眼部疾患的方法，其包括向所述个体施用治疗有效量的式Ⅰ化合物。