

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 209/54 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03805438.8

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1324011C

[22] 申请日 2003.2.27 [21] 申请号 03805438.8

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 7 [33] DE [31] 10210190.6

[86] 国际申请 PCT/EP2003/001986 2003.2.27

[87] 国际公布 WO2003/074486 德 2003.9.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.7

[73] 专利权人 施瓦茨制药有限公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 C·梅泽 N·塞尔夫

D·施密德特

[56] 参考文献

WO9925683A1 1999.5.27

GB967718A 1964.8.26

US4430335A 1984.2.7

US6316638B1 2001.11.13

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛 马崇德

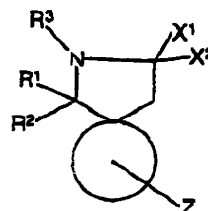
权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 1 页

[54] 发明名称

用于治疗疼痛的氮杂-螺环化合物

[57] 摘要

本发明涉及氮杂螺环化合物和其作为药物的应用，特别是用于治疗慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛的应用。特别适合于制备镇痛药的化合物是 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮。



(I)

1. 一种选自以下一组的氮杂螺环化合物，所述组包括：

- 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮、
- 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮、
- 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮、
- N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟、
- N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷)-3-肟、
- 1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮。

2. 药物组合物，其包括：

至少一种药物助剂，和

选自以下一组的氮杂螺环化合物，所述组包括：

- 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮、
- 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮、
- 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮、
- N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟、
- N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷)-3-肟、
- 1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮、
- 2-氮杂螺[4.5]癸烷。

3. 权利要求 2 中所述的化合物或其可能的互变异构体和/或药学上可接受的盐在制备治疗疼痛的药物上的用途。

4. 权利要求 3 的应用，其中所述的疼痛是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛。

用于治疗疼痛的氮杂-螺环化合物

神经病性疼痛是一种难以治疗的慢性疼痛，其是通过周围和/或中枢神经系统的损伤或病变引起的，并且其对传统的镇痛药有差的反应。

基于癫痫和神经病性疼痛在病理生理学中的类似性，近年来越来越多地采用抗惊厥活性物质来治疗神经病性疼痛。对此的实例是加巴喷丁，准许其作为抗癫痫药已经很长时间了，但是近年来其在治疗神经病性疼痛方面获得了日渐深远的意义 (Tremont-Lukats, Drugs 60, 2000, 1029; Bock, Nervenarzt 72, 2001, 69)。

虽然加巴喷丁的作用机理仍然还不是完全清楚的，但是加巴喷丁通过它们对谷胺酰胺能/GABA 能传导的影响和钙吸收通道的影响具有宽的作用谱，其足以治疗癫痫，治疗神经性和其它疼痛情况例如偏头痛 (Block, Nervenarzt 72, 2001, 69) 或肌痛和骨骼疼痛 (EP 1 046 414)，甚至治疗抑郁症 (EP 552240)、神经变性的疾病 (EP 446570)、恐怖症和恐慌整 (EP 804 182) 或狂躁症 (EP 825 857)。

加巴喷丁的缺点是在储存时形成有毒性的加巴喷丁-内酰胺 (2-氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮)，并因此带来了制备稳定的加巴喷丁制剂的难度。

在 W099/25683 中提出用大量的在 4 位上被取代的吡咯烷酮化合物 (也包括氮杂螺环化合物例如加巴喷丁-内酰胺) 来治疗随谷氨酸盐水平升高而出现的疾病，例如癫痫、阿耳茨海默氏病、ALS 或帕金森病。在体外模型中，加巴喷丁-内酰胺在局部缺血中具有活性并降低谷氨酸盐水平。此外，在大鼠模型中证明了加巴喷丁-内酰胺的神经保护作用。然而，由于加巴喷丁-内酰胺的毒性，其不适合于人类的治疗。而且在 W0 99/25683 中没有暗示所要求的吡咯烷酮适合于治疗神经病性疼痛。

在 DE 25 57 220 中描述了 N-取代的加巴喷丁-内酰胺-衍生物用于治疗癫痫和大脑损伤。没有教导在疼痛方面的应用。

在 EP 337 547、EP 687 268、EP 880 528、EP 894 497、EP 906315、EP 912 579、EP 929 554、EP 977 758 和 EP 989 987 中描述了用于

治疗疼痛的具有芳基取代基的氮杂螺环化合物。在这些文献中没有暗示脱芳基-氮杂螺环化合物也具有止痛的潜能。

EP A 116 347 提出采用氨基取代的 1-氮杂螺[4.5]癸烷和-十一烷来治疗疼痛。没有公开 2-氮杂螺环化合物。

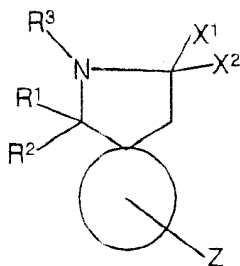
EP 310 321 描述了 2-氮杂螺环化合物，其中氮杂原子被含氮的侧链取代。所公开的化合物被作为免疫调节剂来描述。没有公开止痛作用。

在临床实践中，已经证明仅少量的活性物质在治疗慢性或神经病性疼痛时是有效和适合的，所以在该适应症中迫切需要一种创新的药物。

因此，本发明的目的是提供治疗疼痛，特别是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛的替代药物。

令人惊奇地发现，由加巴喷丁-内酰胺衍生的通式 I 的氮杂螺环化合物与加巴喷丁和加巴喷丁-内酰胺相比具有更强的止痛潜能，并且同时具有比加巴喷丁-内酰胺更低的毒性。

本发明的适合于治疗应用的氮杂螺环化合物具有下列通式 I



式 I

其中

X^1 和 X^2 或者二者都表示氢或者一起表示硫代-或膦基；

R^1 是氢， R^2 选自氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^7Q^1$ 或者其中 R^1 和 R^2 一起构成氧代基或硫代基；

R^3 是氢、羟基、氨基或基团 $-R^8Q^2$ ；

Z 是通过共同的 C 原子与第一个杂环连接的饱和或不饱和环，其包括氮杂螺原子在内具有 4 至 10 个成员，其除碳原子外可具有一或二个选自 O 或 S 的成环杂原子，并且该环是未取代的或被一个或多个选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^9Q^3$

的取代基取代，

R^7 和 R^9 相互独立地是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基硫基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基亚硫酸基、 C_{1-5} 烷基磺基、 C_{1-5} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基硫基- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基- C_{1-5} 烷基；

R^8 选自 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基硫基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基亚硫酸基、 C_{1-5} 烷基磺基、 C_{1-5} 烷基硫基- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基- C_{1-5} 烷基；

Q^1 和 Q^3 相互独立地表示氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺基、氨基或酰氨基；

Q^2 选自氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺基或酰氨基。

该氮杂螺环化合物可以作为游离碱或作为药学上可接受的盐存在，并且这二种形式均是本发明的主题。

此外，该氮杂螺环化合物按照取代基可以以各种不同的、可任选通过成盐稳定的互变异构体形式存在。同样，这些互变异构体和其盐也是本发明的主题。

制药学上可接受的盐是所有生理上可接受的盐，它们尽可能地获得活性物质的药学性能并且没有招致所不需的毒性作用。对此的实例特别是无机或有机酸的加成盐，例如盐酸、氢溴酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、富马酸、苹果酸、苯甲酸或甲磺酸的加成盐。

此外，对本领域专业人员来说很显然，根据取代基，氮杂螺环化合物可以无光学活性或光学活性形式存在。因此很明确，纯对映体以及外消旋体或无光学活性化合物也是本发明的主题。

在本发明的范围中，如下理解上述术语：

在本专利申请中，术语“ C_{1-5} 烷基”被理解为具有 1 至 5 个碳原子的饱和的、脂族烃基团的残基，其是支化或未支化的。 C_{1-5} 烷基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基。

在本专利申请中，术语“ C_{2-5} 链烯基”或“ C_{2-5} 炔基”被理解为具有 2 至 5 个碳原子的基团，它们是由如上定义的至少具有一个双键或三键的烷基决定的。

术语“C₃₋₆环烷基”被理解为选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基中的基团。

在本专利申请中，术语“烃环”被理解为取代或未取代的环，它们的成环原子仅仅是碳，并因此无成环的杂原子。

术语“C₁₋₅烷氧基”被理解为基团 -O-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基硫基”被理解为基团 -S-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基氨基”被理解为基团 -NH-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基亚硫酸基”被理解为基团 -S(O)-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基磺酰基”被理解为基团 -S(O₂)-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基羰基”被理解为基团 -C(O)-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷氧基羰基”被理解为基团 -C(O)-O-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基氨基-C₁₋₅烷基”被理解为基团 C₁₋₅烷基-NH-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷基硫基-C₁₋₅烷基”被理解为基团 C₁₋₅烷基-S-C₁₋₅烷基。

术语“C₁₋₅烷氧基-C₁₋₅烷基”被理解为基团 C₁₋₅烷基-O-C₁₋₅烷基。

术语“卤素”被理解为选自 F、Cl、Br、I 的基团。

术语“硫代基团”被理解为基团=S。

本发明优选的主题是用于药物用途的通式I的化合物，其中环Z是包括氮杂螺原子在内的5至8元环，特别优选是5、6或7元环。

本发明另一优选的主题是通式I的化合物，其中环Z是烃环。在本发明的另一实施方案中，环Z包括成环的氧或硫原子。

在本发明又一优选的实施方案中，环Z是未取代的环，特别优选是未取代的烃环，其包括氮杂螺原子在内具有5、6或7个成环的碳原子。

在本发明的另一实施方案中，环Z是5、6或7元烃环，其被优选选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 R⁹Q³ 的基团取代，其中 R⁹ 优选是 C₁₋₅烷基，并且 Q³ 优选选自氢、羟基、卤素、胺或磺酸基。

在另一优选的实施方案中，环Z是饱和的，并且优选表示饱和的烃环。其特别优选是未取代的。

在本发明最优选的实施方案中，环Z包括螺原子在内是环戊烷、环己烷或环庚烷。

在本发明另一优选的实施方案中,式I化合物的取代基 R^1 和 R^2 各自是氢或二者一起形成氧代基团或硫代基团。

在本发明另一优选的实施方案中,取代基 R^3 是 C_{1-5} 烷基羰基(例如甲基羰基)或氢。

在特别优选的实施方案中,取代基 R^1 和 R^2 各自是氢和 R^3 是氢或甲基羰基。

本发明另一优选的实施方案涉及通式I的氮杂螺环化合物,其中 X^1 和 X^2 或者二者都表示氢或者一起表示硫代基-或肟基;

R^1 是氢, R^2 选自氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^1Q^1$ 或者其中 R^1 和 R^2 一起构成氧代基或硫代基,其中特别优选地是 R^1 和 R^2 各自是氢;

R^3 是氢或甲基羰基;

Z 是通过共同的 C 原子与第一个杂环连接的饱和或不饱和烃环,其包括氮杂螺原子在内是 5 至 7 元的,其无成环的杂原子,并且是未取代的或被一个或两个选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^3Q^3$ 的取代基取代,其中 Z 特别优选是饱和的;

R^1 和 R^2 相互独立地是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基硫基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基亚磺酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基、 C_{1-5} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基硫基- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基- C_{1-5} 烷基;

Q^1 和 Q^3 相互独立地是氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基或酰氨基;

并且其中

该氮杂螺环化合物可以作为游离碱或作为药物学上可接受的盐存在。

最优选的作为药物使用的式I的氮杂螺环化合物是:

2-氮杂螺[4.5]癸烷

2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮

N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟

N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷)-3-肟

1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮

本发明的另一主题是药物组合物，其包括如上所述的通式I的氮杂螺环化合物以及至少一种制药学上可接受的助剂。

对本领域专业人员来说，显然可以根据预期的用药方式制成各种不同的药物剂型。所以例如适合于经静脉内、肌内、皮内、皮下、口服、经颊、舌下、经鼻、经皮、吸入、直肠或腹膜内给药的药物剂型均是适合的。

相应的剂型和对其适合的制药载体或助剂例如填料、崩解剂、粘结剂、润滑剂、稳定剂、香料、抗氧化剂、防腐剂、分散剂或溶剂、缓冲液、电解质是制药领域的专业人员已知的。并且例如描述在典范著作例如 Sucker、Fuchs 和 Speiser (“Pharmazeutische Technologie”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart) 中。

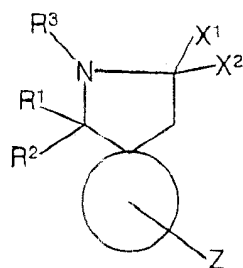
在本发明优选的实施方案中，包含本发明化合物的药物组合物以口服形式用药，并且例如可以作为胶囊、片剂、粉末、颗粒、糖衣药丸或以液体形式存在。

另外的药物制剂例如可以是输液或注射液、油状物、栓剂、气雾剂、喷雾剂、微胶囊或微颗粒。

当希望快速产生活性时，例如在急性疼痛或急性发作的慢性或神经病性疼痛的情况下，则可以制成快速释放的给药形式。相应的口服剂型例如描述在 EP 159 237 或 EP 1 126 821 中。

如果相反需要延缓释放，则提供具有推迟活性成分释放的剂型。相应的口服剂型同样是现有技术中已知的。

药物制剂优选包括通式I的化合物



式 I

其中 R¹、R²、R³、X¹、X² 和 Z 具有上述含义。

本发明优选的主题是包含通式I的氮杂螺环化合物的药物组合

物，其中氮杂螺环化合物的环 Z 是未取代的环和/或饱和的烃环，其包括氮杂螺原子在内具有 5、6 或 7 个成环碳原子。

在本发明最优选的实施方案中，药物组合物包括通式 I 的氮杂螺环化合物，其中环 Z 包括螺原子在内是一个饱和的、未取代的烃环，特别是环戊烷、环己烷或环庚烷。

在本发明另一优选的实施方案中，该药物制剂包括通式 I 的氮杂螺环化合物，其中取代基 R^1 和 R^2 各自是氢，或者二者一起构成氧代基或硫代基。

在特别优选的实施方案中，取代基 R^1 和 R^2 各自是氢，并且 R^3 是氢或甲基羰基。

在本发明另一优选的实施方案中， X^1 和 X^2 一起构成硫代基或肟基， R^1 和 R^2 各自是氢， R^3 是氢或甲基羰基以及 Z 是饱和的烃环，该环特别优选是未取代的并优选具有 5 至 8 个成环原子。

最优选的药物组合物包括选自下列的式 I 的氮杂螺环化合物和其药学上可接受的盐以及制药学上可接受的载体或助剂：

- 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮
- 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮
- 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮
- 2-氮杂螺[4.5]癸烷
- N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟
- N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷)-3-肟
- 1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮。

本发明的另一主题是包括至少一种上述药物剂型和应用说明的销售包装。这样的销售包装也可以包含其它药物。例如该销售包装附加地包括其它的止痛药、镇静药、麦角胺衍生物、止吐药、消炎药或抗抑郁药。

令人惊奇地，本发明的化合物在药理学对比试验中在福尔马林试验、在用于预测物质在治疗慢性或慢性炎性和/或神经病性疼痛中的潜在活性的体内试验(Tjolsen and Herle, Handbook Exp. Pharmacol. Vol 130, Ed: Dickens & Besson, Springer Verlag 1997, 第 6 页)中表现出非常强的活性。

附图 1 和表 1 分别表示试验动物（每次 10 只小鼠）在经腹膜内施

用选择的化合物之后 20 至 45 分钟的反应。在这种情况下，均选择比毒性剂量(事先在 IRWIN 试验(Irwin, Psychopharmacologia 13 (1968) 222) 中测定的) 低约 2 倍的氮杂螺环化合物的浓度作为最大剂量。

在附图 1 中使用的缩写具有下列含义：SPM 6868 相应于 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮，SPM 0013 相应于 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮，SPM 0019 相应于 2-氮杂螺[4.5]癸烷。GBP 表示加巴喷丁。GBP-L 表示加巴喷丁-内酰胺。在附图说明中，在物质名称后的括号中给出了该物质的剂量，单位是 mg/kg 体重。

由附图 1 可以看出，本发明的化合物令人惊奇地在福尔马林试验中与作为对照的加巴喷丁和加巴喷丁-内酰胺相比具有明显高的效力。

此外，如表 1 所示，在上述福尔马林试验中，在 30 至 45 分钟之后 N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟 (SPM 6850) 和 N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷-3)-肟 (SPM 6873) 的疼痛反应平均降低 44 % 和 36.5 %：

表 1

化合物	剂量 (mg/kg)	与对照组相比疼痛减轻的平均偏差 (%) (× 加 入福尔马林之后的分钟)		
		20-25 分钟	30-35 分钟	40-45 分钟
SPM 6868				
测量系列 1	64	-89	-67	-83
(n=10)	32	-83	0	-24
	16	-62	-29	-49
测量系列 2	64	-100	-98	-93
(n=10)	16	-42	-30	-31
	4	-53	-7	-16
SPM 0013 (n=10)	32	-99	-32	-4
SPM 0019 (n=10)	32	-67	-21	-26
SPM 6850 (n=10)	32	(+)	-50	-38

SPM 6873 (n=10)	16	(+)	-35	-38
GBP-L				
测量系列 1	32	-64	-15	-46
(n=10)	16	-74	-40	-41
	8	-58	-18	-15
测量系列 2	32	(+)	-10	nb
(n=10)	16	(+)	(+)	nb
	8	(+)	(+)	nb
吗啡	8	-87	-95	-88

(+): 疼痛反应加剧

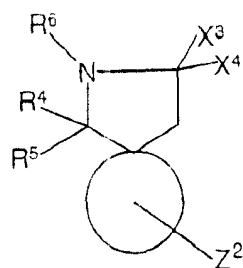
*) 由 9 个测量系列获得的平均值

nb=未测定

最后, 已证实上述使用最大耐受剂量的本发明化合物的副作用(镇静、震颤、低温)远没有 GPL (观察到明显的致死率) 的严重。

因此, 本发明的适合于治疗的氮杂螺环化合物特别适合于治疗疼痛, 特别是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛。

因此本发明的主题是通式II的氮杂螺环化合物以及可能的互变异构体和/或制药学上可接受的盐用于制备治疗疼痛特别是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛的药物的用途,



式 II

其中

X³ 和 X⁴ 或者二者都表示氢或者一起表示硫代或膦基;

R^4 是氢, R^5 选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^{10}Q^4$ 或者其中 R^4 和 R^5 一起构成氧代基或硫代基;

R^6 是氢、羟基、氨基或基团 $-R^{11}Q^5$;

Z^2 是通过共同的 C 原子与第一个杂环连接的饱和或不饱和环, 其包括氮杂螺原子在内具有 4 至 10 个成员, 其除碳原子外具有一或二个选自 N、O 或 S 的成环杂原子, 并且这些环是未取代的或被一个或多个选自氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^{12}Q^6$ 的取代基取代,

R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基巯基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基亚磺酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基、 C_{1-5} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基巯基- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基- C_{1-5} 烷基;

Q^4 、 Q^5 和 Q^6 相互独立地是氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基或酰氨基。

包含本发明的氮杂螺环化合物的药物原则上可用于治疗各种不同的疼痛, 例如偏头痛、骨骼痛和肌肉痛等。含本发明氮杂螺环化合物的药物特别适合于治疗慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛。

神经病性疼痛是一种复杂的疾病, 其通常作为神经系统的损伤、感染、代谢紊乱和变性疾病的后遗症而出现。神经病性疼痛综合征的实例例如是幻想痛、带状疱疹之后的治疗后的神经痛、疼痛般的糖尿病性神经病、复杂的局部性疼痛综合征、各种类型的癌症疼痛、与多发性硬化或与大的神经通道的损伤、脊髓或脑干有关的神经病性疼痛。

本发明优选的主题是通式II的化合物用于制备止痛药的应用, 其中环 Z^2 包括氮杂螺原子在内是一个 5 至 8 元环, 特别优选是 5、6 或 7 元环。

在本发明另一优选的实施方案中, 通式II的化合物用于制备止痛药, 其中环 Z^2 是烃环。在本发明的另一实施方案中, 环 Z^2 包括成环的氧或硫原子。

在本发明又一优选的实施方案中, 式II的氮杂螺环化合物用于制备镇痛药, 其中环 Z^2 是未取代的环, 特别优选是未取代的烃环, 其包

括氮杂螺原子在内具有 5、6 或 7 个成环的碳原子。

在本发明的另一实施方案中，环 Z^2 是 5、6 或 7 元烃环，其被优选选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^{12}Q^6$ 的基团取代，其中 R^{12} 优选是 C_{1-5} 烷基，并且 Q^6 优选选自氢、羟基、卤素、氨基或磺酰基。

在另一优选的实施方案中，在镇痛药中使用的氮杂螺环化合物的环 Z^2 是饱和的，并且优选是饱和的烃环，其特别优选是未取代的。

在本发明最优选的实施方案中，式II的镇痛活性成分的环 Z^2 包括螺原子在内是环戊烷、环己烷或环庚烷。

在本发明另一优选的实施方案中，通式II的氮杂螺环化合物用于制备止痛药，其中取代基 R^4 和 R^5 各自是氢或这二者一起形成氧代基团或硫代基团。

在本发明另一优选的实施方案中，取代基 R^6 是甲基羰基或氢。

在特别优选的实施方案中，取代基 R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢。

在本发明的实施方案中，通式II的氮杂螺环化合物用于制备治疗疼痛、特别是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛的药物，其中

X^3 和 X^4 或者二者都表示氢或者一起表示硫代基-或肟基；

R^4 是氢， R^5 选自羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^{10}Q^4$ 或者其中 R^4 和 R^5 一起构成氧代基或硫代基，其中特别优选地是 R^4 和 R^5 二者都是氢；

R^6 是氢或甲基羰基，其中 R^6 特别优选是氢；

Z^2 是通过共同的 C 原子与第一个杂环连接的饱和或不饱和烃环，其包括氮杂螺原子在内是 5 至 7 元的，其无成环的杂原子，并且是未取代的或被一个或二个选自氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺酰基、氨基、酰氨基或基团 $-R^{12}Q^6$ 的取代基取代，其中 Z^2 特别优选是饱和的烃环；

R^{10} 和 R^{12} 相互独立地是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基巯基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基亚磺酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基、 C_{1-5} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基巯基- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基- C_{1-5} 烷基；

Q^4 和 Q^6 相互独立地是氢、羟基、甲酰基、羧基、卤素、巯基、磺

酰基、氨基或酰氨基并且其中该氮杂螺环化合物可以作为游离碱或作为药理学上可接受的盐存在。

为了制备止痛药，特别优选这样的氮杂螺环化合物，即它们在如实施例 8 所述的福尔马林试验中，在至少一个，优选在至少二个试验时段中（在加入福尔马林之后 20-25'、30-35'、40-45'），导致疼痛反应的平均偏差至少是-40%，优选至少是-50%或-60%。

在本申请中，术语“疼痛反应的平均偏差”被理解为相对偏差，其是如下获得的，即将如实施例 8 中所述的系列试验的 10 只用活性物质治疗的动物在规定时间（在注射福尔马林之后 20-25'、30-35'、40-45'）中的疼痛反应的平均时间与 10 只用赋型剂处理的对照组的疼痛反应的平均时间相比。在这种情况下疼痛反应的降低用负百分数来表示。

最优选的是选自下列的式II氮杂螺环化合物和其制药学上可接受的盐用于制备治疗疼痛，特别是慢性疼痛、慢性-炎性疼痛和/或神经病性疼痛的药物：

2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.5]癸烷

N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟

N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷-3)-肟

1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮

最后，本发明涉及一种新的氮杂螺环化合物，其选自

2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮

2-氮杂螺[4.5]癸烷

N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-肟

N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷-3)-肟

1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮。

通过下面的实施例进一步描述本发明。

1、制备 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮

在单颈烧瓶中加入 1.01 克 (6.6 毫摩尔) 的加巴喷丁内酰胺、1.6 克 (4.0 毫摩尔) 的 Lawesson 试剂和 20 毫升甲苯。将该黄色溶液在回流 (130℃) 下搅拌 20 小时。在冷却之后, 经硅胶柱过滤 (乙酸作为洗脱液)。除去溶剂。

将黄色固体再经硅胶柱纯化一次, 并且随后用氧化铝进行进一步的柱分离。除去溶剂, 并使残余物在 4℃ 下从 40 毫升二异丙基醚中重结晶。

收率是理论值的 25% (278 毫克)

熔点是 121.9℃ (Büchi B-545, 1℃/min)

NMR (CDCl₃): 204.64; 60.19; 55.44; 42.18; 36.03; 25.35; 22.90。

2、制备 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-硫酮

在单颈烧瓶中加入 3.93 克 (28.2 毫摩尔) 的 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-酮、6.5 克 Lawesson 试剂和 100 毫升甲苯。将该反应混合物在回流下加热 20 小时。在这种情况下形成黄色溶液。

在旋转蒸发器中除去溶剂。

将残余物经氧化铝柱进行色谱纯化 (洗脱液: 二氯甲烷)。

蒸除洗脱液, 并将剩余的固体在 100 毫升二异丙基醚和 15 毫升二氯甲烷中与活性炭一起蒸煮。热过滤出活性炭, 并将滤液冷却至 4℃。在这种情况下析出白色晶体。

收率是 1.14 克 (理论值的 26%)。

NMR (CDCl₃): 205.24; 60.50; 55.66; 49.42; 37.60; 23.73。

3、制备 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮

在单颈烧瓶中加入 4.18 克 (25 毫摩尔) 的 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-酮、5.8 克 (14.3mmol) Lawessons' 试剂和 125 毫升甲苯, 然后在回流下加热 18 小时。将冷却的溶液经氧化铝 (中性的) 过滤。将滤液旋转浓缩, 并使残余物从 60 毫升二异丙基醚中重结晶。

收率是 1.2 克 (理论值的 26.2%)。

熔点是 132.3℃ (Büchi B-545, 1℃/min)

NMR: 205.05; 61.59; 57.32; 45.83; 39.50; 28.68; 23.26。

4、制备 2-氮杂螺[4.5]癸烷

在 100 毫升带磁力搅拌子、滴液漏斗和回流冷却器的三颈烧瓶中

加入 28 毫升 1.0M 于 THF 中的氢化锂铝 (28.0 毫摩尔)。在搅拌和冷却至 0 至 10℃ 下, 向其中滴加 5.01 克 (32.7 毫摩尔) 加巴喷丁内酰胺 (2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮) 于 30 毫升 THF 中的溶液。该反应剧烈放热, 并且在氢气发生下进行。

在滴加结束之后, 再在回流下加热 4 小时。随后将反应混合物冷却至 0℃, 并加入 2 毫升水和 2 毫升 THF 的混合物, 以便消除剩余的 LiAlH_4 。在有效分解之后再加入 10 毫升 THF, 以便稀释该溶液。在反应混合物中加入 10 克 NaSO_4 , 并再搅拌 10 分钟。

过滤出硫酸钠, 并用 THF 洗涤三次, 每次用量 20 毫升。除去溶剂。剩余的胺是透明的无色油状物。

收率是 4.06 克 (理论值的 89.2%)。

NMR (CDCl_3): 59.03; 46.28; 42.98; 38.72; 37.01; 25.66; 23.78。

5、N-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-3)-脲

将 1.69 克如实施例 1 所述制备的 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-硫酮溶解在 200 毫升乙醇中。在加入 25 毫升 50% 的羟胺水溶液之后将该混合物在室温下搅拌过夜。

将该混合物充分地旋转浓缩。向油状残余物中加入 10 毫升水, 在很短的时间之后析出结晶。吸滤产物, 并在真空中于室温下干燥。

无色产物的收率是理论值的 63.10% (1.06 克)

熔点是 156.9℃ (Büchi B-545, 1℃/min)

NMR (CDCl_3): 158.30; 55.59; 40.98; 38.86; 36.09; 25.93; 23.27。

6、制备 N-(2-氮杂螺[4.6]十一烷-3)-脲

将 550 毫克如实施例 3 所述制备的 2-氮杂螺[4.6]十一烷-3-硫酮溶解在 60 毫升乙醇中。在加入 15 毫升 50% 的羟胺水溶液之后将该混合物在室温下搅拌过夜。

将该混合物充分地旋转浓缩。向油状残余物中加入 10 毫升水, 在很短的时间之后析出结晶。吸滤产物, 并在真空中于室温下干燥。

无色产物的收率是理论值的 91.1% (460 毫克)

熔点是 140.8℃ (Büchi B-545, 1℃/min)

NMR (CDCl_3): 158.38; 56.90; 44.36; 40.87; 39.01; 29.21;

23.61; 23.25。

7、制备 1-(2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-乙酮

将 1.98 克如实施例 4 所述制备的 2-氮杂螺[4.5]癸烷在 10 毫升二氯甲烷中稀释。在氩气下加入 2.5 毫升三乙胺，并将该溶液冷却至 0℃，在搅拌下滴加 1.2 毫升乙酰氯于 10 毫升二氯甲烷中的溶液。之后在 0℃下搅拌 2 小时，在室温下搅拌 1 小时。

向该反应混合物中加入 20 毫升水，并进行相分离。用 20 毫升 1M HCl 和 20 毫升水洗涤黄色有机相。将水相用二氯甲烷洗涤。将有机相经硫酸钠干燥，过滤出硫酸钠，并蒸除溶剂。将残余物经硅胶柱（洗脱液：三乙胺/乙酸乙酯 1:9）进行色谱纯化 2 次。

收率为理论值的 100%（2.54 克）。

NMR (CDCl₃) : 169.28; 58.03; 55.49; 45.74; 43.87; 35.17; 25.98; 23.20; 22.01。

8、用于测定氮杂螺环化合物的镇痛作用的体内试验

该试验如 Wheeler-Aceto (Psychopharmacology, 104, 1991, 35) 所述的那样进行。

将重量是 20 至 25 克的 NMRI-小鼠保持在控制的条件下 (22±2℃, 40-70% 空气湿度)。在后爪中注射 25μl 5% 的 Formcarbonyl 溶液，并且随后在规定的的时间点 (20、30、40 分钟) 测定该爪的漏出时间，每次测量 5 分钟。

首先在 IRWIN-试验中测定每个试验物质的最大可能的可使用的无毒性的浓度 (Irwin, Psychopharmacologia 13, 1968, 222)。

将试验物质溶解在含 0.5% 羧甲基纤维素钠的生理盐水中，并且每种情况下在 3 种剂量下测定，其在施用福尔马林之前 10 分钟经腹膜内施用。赋型剂对照 (10ml/kg) 作为对照值。

在进行该试验时，每个试验系列随机各采用 10 只小鼠。通过在这三个不同时间点比较治疗的动物与赋型剂对照来进行评价。对此，在每种情况下，计算试验系列的 10 只动物在每个时段测定疼痛反应的平均值，然后对这三个不同时间段的每个均测定用活性成分治疗的动物与对照动物的相对偏差。如果在规定的的时间段（例如福尔马林注射之后 30 至 35 分钟）与未治疗的动物相比该爪的漏出时间（10 只试验动物的平均值）降低了 50%，那么因此对于治疗的动物来说疼痛反应平均减轻

50%。借助于 Mann-Whitney U-Test 测定统计特征。

