



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102438983 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 02

(21) 申请号 201080021666. 5

C07C 315/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 16

A61K 31/195 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/10 (2006. 01)

61/161, 285 2009. 03. 18 US

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 11. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/027501 2010. 03. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02010/107807 EN 2010. 09. 23

(71) 申请人 欧拉泰克工业有限责任公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 约瑟夫·P·圣劳伦特

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 戴建波

(51) Int. Cl.

C07C 317/48 (2006. 01)

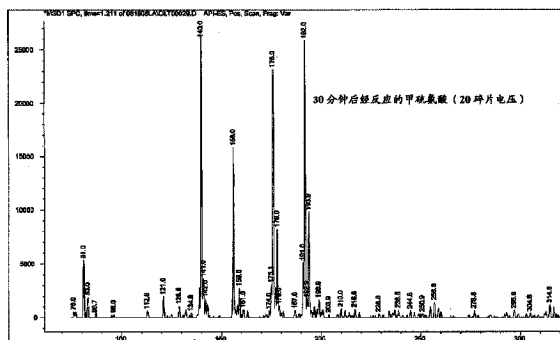
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 2 页

(54) 发明名称

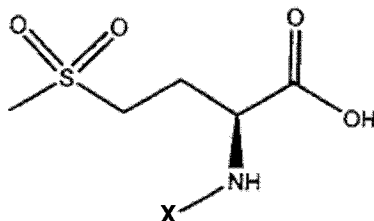
用于治疗炎症和疼痛的化合物

(57) 摘要

本发明涉及 2-N 卤素-4- 甲磺酰基- 丁酸化合物, 如 2-N 氯-4- 甲磺酰基- 丁酸, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。本发明还涉及包括该化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明进一步涉及通过向有需要的对象给药以 2-N 卤素-4- 甲磺酰基- 丁酸, 来治疗炎症或炎症性相关的紊乱, 细菌感染, 疼痛, 或皮肤症状。



1. 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物；



其中 X = F, Cl, 或 Br。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 X = Cl。
3. 包括权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。
4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其中该药学上可接受的载体包括含量为 5-15% (w/w) 的十二烷基乳酸酯。
5. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其为凝胶形式, 并且含量为约 0.03-0.3% (w/w)。
6. 用于制备权利要求 1 的化合物的方法, 包括步骤:
- (a) 混合甲硫氨酸, 与水不互溶的有机溶剂, 和卤化剂, 并在 0-30°C 之间的温度反应;
 - (b) 去除水相; 和
 - (c) 获取在该有机溶剂中的该化合物。
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所述与水不互溶的有机溶剂是乙酸乙酯, 己烷, 庚烷, 二氯甲烷, 矿物油, 或脂肪酸酯。
8. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所述卤化剂是次氯酸盐。
9. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中该甲硫氨酸是 D- 甲硫氨酸, L- 甲硫氨酸, 或其混合物。
10. 用于制备权利要求 2 的化合物的方法, 包括步骤:
- (a) 混合甲硫氨酸, 乙酸乙酯, 和含水次氯酸盐溶液, 并在 0-30°C 之间的温度反应;
 - (b) 去除水相;
 - (c) 获取在乙酸乙酯中的该化合物;
 - (d) 添加乳酸酯溶剂或脂肪酸酯溶剂至乙酸乙酯溶液并混合;
 - (e) 去除该乙酸乙酯溶剂; 和
 - (f) 获取在该乳酸酯溶剂或脂肪酸酯溶剂中的该化合物。
11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述乳酸酯溶剂为十二烷基乳酸酯, 十四烷基乳酸酯, 或十六烷基乳酸酯。
12. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述脂肪酸酯溶剂是十四烷酸异丙酯。
13. 治疗炎症的方法, 包括步骤:
- 确定遭受炎症的对象, 和
 - 以治疗炎症的有效量向该对象给药以权利要求 1 的化合物。
14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述方法降低或减轻以急性或慢性肿胀, 疼痛, 或变红为特征的炎症的局部表现形式的病状。
15. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述炎症是关节或软组织的炎症。
16. 治疗疼痛的方法, 包括步骤:

确定遭受疼痛的对象,和

以治疗疼痛的有效量向该对象给药以权利要求 1 的化合物。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述疼痛是来源于类风湿性关节炎的疼痛,来源于骨关节炎的疼痛,关节疼痛,肌肉疼痛,腱疼痛,或烧伤疼痛。

用于治疗炎症和疼痛的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸化合物, 如 2-N- 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸, 和其药学上可接受的盐。本发明还涉及用该化合物治疗细菌性的, 病毒性的, 真菌性的疾病 ; 炎症或炎症性相关的紊乱 ; 疼痛 ; 和皮肤症状。

背景技术

[0002] 人体易受来自各种来源的许多不同类型的感染影响。通常为感冒形式的病毒感染实际上每年都影响每个人。尽管与感冒有关的咳嗽和打喷嚏可能仅仅是恼人, 其它通常的病毒感染可能要严重得多。例如, 在美国人之中, 流感始终是住院治疗 and 死亡的主要原因。

[0003] 细菌传染 (如葡萄球菌感染) 引起许多严重的手术后并发症。葡萄球菌感染还是食物中毒案例的罪魁祸首, 并可以造成威胁生命的症状, 如中毒性休克综合症 (TSS), 肺炎, 骨感染 (骨髓炎), 哺乳母亲的乳腺炎, 心内膜炎 (在心脏内的感染), 和菌血症 (败血病)。健康的人群一般不会因葡萄球菌感染演变为严重疾患, 但对于免疫系统衰弱的个体, 包括老年人, 新生儿, 和患慢性病 (如糖尿病, 癌症, 肺病, 肾病, 或 HIV/AIDS) 的人有特别的危险。

[0004] 免疫系统衰弱的个体具有真菌感染的风险。真菌感染在数百万人中引起形式为鼻窦感染, 运动员脚, 和发酵感染的症状。

[0005] 此处使用的术语 “疼痛” 表示所有类别的疼痛, 如损伤导致的外伤性疼痛, 手术后疼痛, 炎症性疼痛 ; 与疾病 (如癌症, AIDS, 关节炎, 疱疹, 偏头痛) 有关的疼痛 ; 与神经病 (如糖尿病性神经病, 灼痛, 臂丛撕裂, 枕神经痛, 纤维组织肌痛, 及其它形式的神经痛的, 神经性的和突发性的疼痛综合症) 有关的疼痛, 不同严重程度疼痛, 即轻微, 中等和严重的疼痛 ; 急性和慢性疼痛 ; 和特定器官的疼痛 (如眼睛和角膜疼痛, 骨疼痛, 心脏疼痛, 皮肤 / 烧伤疼痛, 内脏 (肾, 胆囊等等), 关节, 牙齿和肌肉疼痛)。

[0006] 结缔组织受到压力和损伤的恒定攻击。急性或慢性的影响以及各种退行性疾病的自然发展都在关节区域产生疼痛性的炎症, 如颈, 背, 臂, 臀, 踝和脚。这些痛苦是普遍的, 并通常使人衰弱。

[0007] 当前的疼痛治疗方法包括使用阿片麻醉止痛剂 (如吗啡和芬太奴), 非甾体抗炎药物 (NSAIDS) (如阿斯匹林, 布洛芬和环氧酶抑制剂), 或离子通道阻滞剂 (如利多卡因和诺瓦卡因)。这些疗法都有限制, 例如, 它们导致耐受, 依赖性, 便秘, 呼吸抑制和镇静作用 (阿片类)。NSAIDS 有胃肠副作用, 并增加出血时间, 且不能有效治疗严重的疼痛。

[0008] 炎症是外伤引起的活组织的局部反应, 其可以由各种内部和外部因素引起。外部因素包括物理, 化学, 和生物学因素。内部因素包括炎症介质, 抗原, 和抗体。内部因素通常在外伤的影响下发展。炎症反应之后通常为细胞膜的结构和渗透性改变。在组织和器官水平上, 炎症显示为疼痛, 肿胀, 变红, 温度上升, 并且某些情况下有功能损失。

[0009] 炎症受各种外部和内部的作用物影响。内部因素, 即介质, 抗原, 和自体抗原, 它们定义炎症反应的性质和类型, 特别是在损伤区域中的病程。在组织损伤被限制于介质形成

的情形,可发展炎症的急性形式。如果免疫反应也参与了该过程,通过抗原抗体,和自体抗原的相互作用,将发展长期的炎症过程。各种外部作用物,例如,感染,损伤,放射,也在分子水平上通过破坏细胞膜来启动生物化学反应而形成炎症过程的病程。

[0010] 非甾体抗炎药物 (NSAIDS) (如阿斯匹林) 可以阻滞某些炎症性过程的环节,但这些药物不能稳定被损害的细胞膜,这导致它们对炎症性过程的影响有限并且不足。

[0011] 需要有组合物和方法用于治疗细菌性的,病毒性的,真菌性的疾病;炎症或炎症相关的紊乱;疼痛;和皮肤症状。该组合物应当经济并易于制造,并且该方法应当有效并没有明显的副作用。

发明内容

[0012] 概述

[0013] 本发明涉及 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸化合物 (如 2-N- 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸, 2-N- 氟 -4- 甲磺酰基 - 丁酸, 和 2-N- 溴 -4- 甲磺酰基 - 丁酸) 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。本发明还涉及包括该化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0014] 本发明还涉及用于治疗炎症或炎症相关的紊乱, 细菌感染, 疼痛, 或皮肤症状的方法。该方法包括向有需要的对象给药以 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的步骤。包括该活性化合物的组合物可以通过任何可接受的给药模式被应用, 包括局部给药, 口服给药, 和胃肠外给药 (如静脉注射, 肌肉注射, 皮下注射或直肠给药)。优选局部给药和口服。

[0015] 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的制备方法可以包括步骤: (a) 混合甲硫氨酸, 卤化剂 (如次氯酸盐), 和与水不互溶的有机溶剂, 并在 0-30°C 之间反应, (b) 去除水相, 和 (c) 获取在该有机溶剂中的化合物。

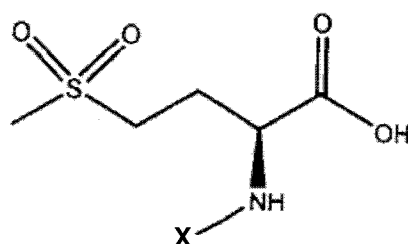
附图说明

[0016] 图 1A 显示了质谱分析结果, 图 1B 显示了 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的理论裂解过程。

[0017] 详细说明

[0018] 本发明涉及 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的新化合物:

[0019]



[0020] 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸, 其中 X = F, Cl, 或 Br。

[0021] 本发明还涉及 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0022] 此处使用的“药学上可接受的盐”是保持母化合物的期望生物活性, 并且不带来不希望的毒理学效果的盐。药学上可接受的盐的形式包括各种结晶体多晶型物以及不同盐的无定形式。该药学上可接受的盐可以与金属或有机平衡离子形成, 包括但不限于, 碱金属盐 (如钠或钾); 碱土金属盐 (如镁或钙); 和铵或四烷基铵盐, 即 NX_4^+ (其中 X 为 C_{1-4})。

[0023] 此处使用的“溶剂化物”为加成络合物,其中该化合物与可接受的共溶剂以一些固定比例结合共溶剂包括但不限于,乙酸乙酯,十二烷基乳酸酯,十四烷基乳酸酯,十六烷基乳酸酯,十四烷酸异丙酯,

[0024] 甲醇,乙醇,1-丙醇,异丙醇,1-丁醇,异丁醇,叔-丁醇,丙酮,甲基乙基酮,乙腈,苯,甲苯,(多种)二甲苯,乙二醇,二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,N-甲基甲酰胺,N,N-二甲基甲酰胺,N-甲基乙酰胺,吡啶,二噁烷,和二乙醚。

[0025] 2-N 卤素-4-甲磺酰基-丁酸可以通过包括下列步骤的方法制备:(a)混合甲磺氨酸,和与水不互溶的有机溶剂,以及卤化剂(如次氯酸盐),并在0-30℃之间反应,(b)去除水相,和(c)获取在该有机溶剂中的化合物。

[0026] 甲磺氨酸可以是L-甲磺氨酸,D-甲磺氨酸,或其混合物。

[0027] 可用于本发明的卤化剂包括氟化剂,氯化剂,和溴化剂。卤化剂的例子是次氯酸盐,氯胺T,氯气,溴化氢,三溴化磷,五溴化磷,和1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二-(四氟化碳)。优选的氯化剂是次氯酸盐(例如次氯酸钠)。

[0028] 可用于本发明的和与水不互溶的有机溶剂优选为极性约0.1-7.5的半极性或非极性溶剂,并且为质子性质,如乙酸乙酯,矿物油,己烷,庚烷,二氯甲烷,正丁醇,或脂肪酸酯(如十二烷基乳酸酯)。优选的有机溶剂是乙酸乙酯和十二烷基乳酸酯。

[0029] 在0℃至环境温度下,例如在0-35℃,优选0-30℃,更优选0-25℃下进行步骤(a)的反应。在碱性条件进行该反应,例如,在pH 7.1-14,优选pH7.5-7.9之间进行。

[0030] 在一个实施方式中,甲磺氨酸为固态并和与水不互溶的有机溶剂以及含水卤化剂混合。任选地在惰性气体下进行该混合,例如氩。例如,将固体甲磺氨酸先和与水不互溶的有机溶剂混合,然后将含水卤化剂添加至该被快速搅拌的悬浮液。反应时间至少为1分钟,通常为30分钟至24小时。

[0031] 在另一个实施方式中,卤化剂的水溶液被添加至甲磺氨酸(固体或者水溶液形式)并被彻底混合。反应时间通常在1分钟至1小时之间,例如,2,5,10,15,30分钟,或其间(如2-30分钟)的任何时间。该反应任选地在惰性气体(如氩)下进行。由于水解和氧化,该反应性的产品2-N 卤素-4-甲磺酰基-丁酸在水中不稳定。在该甲磺氨酸/卤化剂反应之后,用与水不互溶的有机溶剂提取该反应性的产品。

[0032] 可以通过任何机械混合手段进行步骤(a)的混合,例如,涡轮搅拌器,剪切(shear)混合,旋转混合等等。

[0033] 步骤(a)的反应完成后,使水-有机溶剂混合物沉降。可通过技术人员已知的任何手段(如移注或移液)将有机相和水相分离,获得含该反应性的产品2-N 卤素-4-甲磺酰基-丁酸的有机溶剂提取物。该有机溶剂提取物中的任何非可溶性的残余物可任选地通过过滤,移注,离心,或技术人员知晓的任何手段被去除。该反应性的产品在该有机溶剂中于室温下(22-28℃)稳定至少1个月,优选3个月,更优选6个月或1年。

[0034] 在典型的反应中,使用1-10克甲磺氨酸,20-200毫升3-12%(例如6%)次氯酸盐。在典型的提取中,使用约100-1000毫升或更多的与水不互溶的有机溶剂。上述试剂的量可以被放大或者缩小。

[0035] 在一个实施方式中,该与水不互溶的有机溶剂是乙酸乙酯。在水相被去除后,通过将乳酸酯溶剂或脂肪酸酯溶剂添加至该乙酸乙酯溶液并混合,去除该乙酸乙酯溶剂,然后

获取在该乳酸酯溶剂或该脂肪酸酯溶剂中的产品 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸,可任选地进一步纯化该反应性产品。可用于本发明的乳酸酯溶剂或脂肪酸酯溶剂包括,但不限于,十二烷基乳酸酯,十四烷基乳酸酯,十六烷基乳酸酯,或十四烷酸异丙酯。例如,添加高纯度的十二烷基乳酸酯至该有机相并在硫酸钠存在下干燥该有机相。过滤该混合物以去除硫酸钠,并用传统的旋转蒸发技术进一步蒸馏该混合物,以去除乙酸乙酯。所得溶液由十二烷基乳酸酯的稳定介质中的产品 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸组成。通过注入质谱法,核磁共振波谱法 (NMR) 确定 2-N- 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸,并且其可以进一步采用傅立叶转换红外光谱法 (FTIR),紫外线光谱法 (UV),和液相色谱质谱法 (LC-MS) 表征。

[0036] 氯化烃通常是不稳定的,它们的半衰期很短 (Na 和 Olson, Environ Sci Technol. 41 :3220-3225, 2007)。氯化的 α 氨基酸在水中和空气中不稳定,并进行水解和氧化降解。氯化氨基酸的这些不稳定特性看起来和 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸一致,这使其分离和表征复杂化。此外,2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的磺酰基部分可以通过还原机制降解。发明人已经通过在水介质中完成该反应;并立即 (即 < 5 分钟) 在 -80°C 开始急骤冷冻该反应溶液并使该冻结的反应混合物经过冻干,证明了 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的不稳定性。冻干之后,用惰性气体覆盖该材料并密封。所得产品为白色冻干块。暴露于水或空气时,该白色冻干块立即进行氧化降解,并整块变为砖红色,且释放出硫状气味。

[0037] 发明人已经发现,通过将十二烷基乳酸酯包含于该配方中,2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸被稳定化,因为十二烷基乳酸酯的存在保护该化合物,使其免于被暴露至水。发明人已经发现,约 1-15%,或约 1-5%,或约 5-10%,或约 5-15% (例如,约 10% w/w) 的十二烷基乳酸酯可提供需要的 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的稳定性和溶解度。此处使用的“约”指所列举数值的 $\pm 15\%$ 。十二烷基乳酸酯对于局部给药被认为是安全的。十二烷基乳酸酯在药物和化妆品产品中可供人类使用。优选地,十二烷基乳酸酯被纯化至 $\geq 90\%$,优选 $\geq 95\%$ 的纯度;该高纯度可调和水解和氧化剂的存在。

[0038] 本发明还提供包括一种或多种药学上可接受的载体和 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸,或其药学上可接受的盐,或溶剂化物的药物组合物。该药物组合物中的活性化合物 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的含量通常为 0.001-10%,或 0.01-5%,或 0.05-5%,或 0.1-2%,或 0.2-2%,或 0.1-1%,或 0.2-1%,或 0.5-2% (w/w)。

[0039] 药学上可接受的载体可以由本领域技术人员用常规标准进行选择。药学上可接受的载体包括,但不限于,不基于水的溶液,悬浮液,乳液,微乳状液,胶束溶液,凝胶,和油膏。该药学上可接受的载体还可以包含成分,其包括,但不限于,盐水和含水电解质溶液;离子和非离子的渗透剂 (如氯化钠,氯化钾,丙三醇,和右旋糖);pH 调节剂和缓冲剂 (如氢氧化物,水合氢,磷酸盐,柠檬酸盐,醋酸盐,和硼酸盐的盐);抗氧化剂 (如亚硫酸氢盐,亚硫酸盐,偏亚硫酸氢盐,硫代硫酸盐,抗坏血酸,乙酰半胱氨酸,半胱氨酸,谷胱甘肽,丁基羟基茴香醚,丁基羟基甲苯,生育酚,和抗坏血酰棕榈酸酯的盐,酸和 / 或碱);表面活性剂 (如卵磷脂,磷脂,包括但不限于胆碱磷脂,磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇);泊洛沙姆和 ploxamines,聚山梨酸酯 (如聚山梨酸酯 80,聚山梨酸酯 60,和聚山梨酸酯 20),聚醚 (如聚乙二醇和聚丙二醇);聚乙烯 (如聚乙烯醇和聚维酮);纤维素衍生物 (如甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟乙基纤维素,羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素和它们的盐);石油衍生物 (矿物油和白矿脂);脂肪 (如羊毛蜡,花生油,棕榈油,大豆油);甘油单,双,和三酯;

丙烯酸聚合物（如羧基聚甲烯凝胶），和多糖（如右旋糖酐），和氨基多糖（如透明质酸钠）。这些药学上可接受的载体可以用众所周知的防腐剂防止细菌污染，其包括，但不限于，苯扎氯铵，乙二胺四乙酸及其盐，氯化苄乙胺，双氯苯双胍己烷，三氯叔丁醇，对羟基苯甲酸甲酯，硫柳汞，和苯基乙醇，或可以被配制为非保存的配方，用于单或多种用途。

[0040] 包括该活性成分 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的局部配方可以为凝胶，乳剂，洗液，液体，乳液，油膏，喷雾，溶液，和悬浮液的形式。该局部配方中的非活性的成分例如包括，但不限于，十二烷基乳酸酯（软化剂 / 透过促进剂），硅酮弹性体（流变性 / 质地改性剂），辛酸 / 癸酸甘油三酯，（软化剂），水杨酸辛酯，（软化剂 / 紫外线过滤剂），硅酮油（软化剂 / 稀释剂），角鲨烯（软化剂），向日葵油（软化剂），和硅酮二氧化物（增稠剂）。

[0041] 发明人已经发现，2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸或其药学上可接受的盐，溶剂化物（活性化合物）可用于治疗各种疾病或紊乱。该活性化合物能被原样使用，或者可以另外包含药学上可接受的载体的药物组合物的形式给药。在一个实施方式中，该活性化合物并合并入任何可接受的载体中，包括乳剂，凝胶，洗液或其它类型的可以稳定化该活性化合物并通过局部施用将其输送至受影响的区域的悬浮液。在另一个实施方式中，该药物组合物可以为各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒，微粒，粉末，糖浆，栓剂，注射剂，或者类似物。上述药物组合物可以用常规方法制备。

[0042] 在一个实施方式中，本发明提供治疗炎症或炎症相关的紊乱的方法。术语“炎症”通常指组织的局部反应，以免疫细胞的汇集为特征，其发生于对损伤或感染的反应。该方法降低或减轻与炎症有关的症状。本发明优选地提供了用于处理以急性或慢性肿胀，疼痛，变红，温度上升或在有些情况下功能损失为特征的炎症的局部表现形式。本发明可用于处理急性损伤或慢性炎症性紊乱引起的关节和软组织炎症症状，其包括但不限于，关节炎（骨关节炎和类风湿性关节炎），腱炎，粘液囊炎，痛风性关节炎，风湿性多肌痛，和特异反应性和接触性皮炎。

[0043] 在另一个实施方式中，本发明提供不考虑疼痛原因减轻疼痛症状的方法。可以通过本发明的方法治疗的术语“疼痛”包括外伤性的疼痛，神经性的疼痛，器官疼痛，以及与疾病有关的疼痛。外伤性的疼痛包括损伤引起的疼痛，手术后疼痛和炎症性疼痛。神经性的疼痛包括神经性的和突发性的疼痛综合症，以及与神经病有关的疼痛，如糖尿病性神经病，灼痛，臂丛撕裂，枕神经痛，纤维组织肌痛，痛风，及其它形式的神经痛。器官疼痛包括眼睛，角膜，骨，心脏，皮肤 / 烧伤，内脏（肾，胆囊等等），关节，牙齿和肌肉疼痛。与疾病有关的疼痛包括与癌症，AIDS，关节炎，疱疹和偏头痛有关的疼痛。本发明可降低不同严重程度的疼痛，即轻微，中等和严重的疼痛；急性和慢性疼痛。在一个实施方式中，本发明对于治疗炎症性关节炎或变性性关节炎（如类风湿性关节炎和骨关节炎）导致的疼痛有效。在另一个实施方式中，本发明对于治疗关节疼痛，肌肉疼痛，腱疼痛，和烧伤疼痛有效。

[0044] 在另一个实施方式中，本发明提供治疗细菌性疾病（如葡萄球菌感染）的方法。

[0045] 在另一个实施方式中，本发明提供治疗病毒性疾病（如流感感染）的方法。

[0046] 在另一个实施方式中，本发明提供治疗真菌性疾病（如真菌传染引起的运动员脚，发酵感染，和鼻窦感染）的方法。

[0047] 在另一个实施方式中，本发明提供治疗皮肤症状（如烧伤或阳光导致的皮肤损坏，皮肤斑点，或疣）的方法。

[0048] 在另一个实施方式中,本发明提供治疗伤口的方法。通过该治疗,伤口面积的半闭合时间增加。

[0049] 本发明的方法包括识别有需要的对象,并向该对象给药以有效量的 2-N 卤素 -4- 甲磺酰基 - 丁酸 (如 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸),或其药学上可接受的盐的步骤。此处使用的“有效量”是通过减轻该疾病的病理性症状或减少病状有效治疗疾病的量。

[0050] 本发明的药物组合物可以通过任何已接受的系统给药模式,包括局部,口服,胃肠外 (如静脉注射,肌肉注射,皮下注射或直肠给药),以及系统途径进行应用。该活性化合物先到达血浆,然后被分配至靶组织。该组合物的剂量可以根据损伤的程度和每一个患者的个别反应变化。局部给药和口服给药是优选的用于本发明的给药途径。对于系统给药,所输送的活性物质的血浆浓度可以根据化合物变化;但通常为 1×10^{-10} – 1×10^{-4} 摩尔 / 升,优选 1×10^{-8} – 1×10^{-5} 摩尔 / 升。

[0051] 在一个优选实施方式中,该组合物被局部施加于受影响的区域并摩擦入该处。该组合物被局部施加至少每天一或两次,优选每天 3 至 4 次,取决于医疗问题和疾病病理学为慢性或急性。通常,该局部组合物包括约 0.001–1%,优选约 0.01–1%,或优选约 0.03–0.3% (w/w),或优选约 0.05–0.3% 的活性化合物。例如,该局部组合物包括约 0.05, 0.1, 或 0.2% (w/w) 的活性化合物。取决于受影响的区域,通常每剂量对个体施加 1–10 cm³ 的该局部组合物。通常该活性化合物以 0.05–50, 优选 0.1–10 毫克 / 剂的用量被局部施加于个体。该活性化合物可通过皮肤并被输送至不适的地点。

[0052] 本领域技术人员将了解,各式各样的输送机制可以适用于本发明。

[0053] 以下的实施例进一步阐述本发明。这些实施例仅仅是为了示范本发明,而不应被理解为具有限制性。

具体实施方式

[0054] 实施例 1. 反应性产品的制备

[0055] 称量 DL- 甲硫氨酸 (0.50 克) 入 125 毫升锥形烧瓶。加水 (25 毫升) 至甲硫氨酸,以形成透明溶液。添加次氯酸钠 (CLOROX[®] 漂白剂, 10 毫升) 至该烧瓶,将其简略晃动后置于室温。30 分钟后,将该溶液转移至分液漏斗,加入乙酸乙酯 (50 毫升)。摇动该混合物约 15 分钟,然后,在相分离之后,排去下部水相。添加 CHRYSTAPHYL[®] (十二烷基乳酸酯, 50 毫升) 至该漏斗,并将所得的均匀溶液倒入含大量 Na₂SO₄ 的锥形烧瓶。间歇式晃动若干分钟后,将该溶剂过滤入蒸馏烧瓶,并且在真空下 ($T_{\text{Bath}} < 30^{\circ}\text{C}$) 去除乙酸乙酯溶剂。最终容积被缩减为约 50 毫升。该最终产品是 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸在十二烷基乳酸酯溶剂中的半粘性透明溶液。将该澄清液转移至适合的容器,并在室温下存储。

[0056] 此实施例制备的十二烷基乳酸酯中的 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的计算量约为 10–15 毫克 / 毫升。该计算以内标为基准 (见实施例 2), 并假定该内标和 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的离子化反应相当。

[0057] 实施例 2. 反应性产品中 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的鉴定

[0058] 通过注入质谱法,通过电喷注技术用甲醇作为通过电喷注入技术进入质谱仪的注入溶剂分析实施例 1 的反应性产品。

[0059] 设备和试剂:

- [0060] 甲醇 (HPLC 级或相当的级别)
- [0061] 乙醇 (HPLC 级或相当的级别)
- [0062] 高效液相色谱仪 (HP 1100 型) 或类似物。
- [0063] 流动相制备
- [0064] 在流动相瓶中, 加入 750 毫升甲醇和 250 毫升乙醇, 并在真空下通过声裂法除气。
- [0065] 仪器对照 (IC) 制备
- [0066] 将进入 HPLC 小瓶的流动相的等分部分作为对照样品。
- [0067] 阴性对照 (NC) 制备
- [0068] 在玻璃瓶中通过将 1 毫升等分的高纯度液体十二烷基乳酸酯 (CHRYSTAPHYL[®]) 和 4 毫升乙酸乙酯混合制备阴性对照样品。彻底混合该溶液并且将一等分转移至安瓿 HPLC 分析瓶并密封。
- [0069] 系统适用性标准 (SSS)
- [0070] 在玻璃瓶中通过将 1 毫升等分的 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸和 4 毫升乙酸乙酯混合制备系统适用性标准。彻底混合该溶液并且将一等分转移至安瓿 HPLC 分析瓶并密封。
- [0071] 内标储备溶液
- [0072] 在适合的玻璃量具中, 以在 DMSO 中 25 μ g/ 毫升的浓度制备内标 (IS = 甲硫氨酸砒)
- [0073] 试样 (TS)
- [0074] 在玻璃瓶中通过将 1 毫升等分的实施例 1 的最终产品和 4 毫升乙酸乙酯混合制备试样。随后的将 10 μ L 该 IS 加入测试溶液。彻底混合该溶液并且将一等分转移至安瓿 HPLC 分析瓶并密封。
- [0075] 在以下条件下, 采用单一离子监控器和总离子扫描参数, 通过注入质谱法用 HPLC-MS-SIM, 以及 HPLC-MS 分析试样:
- [0076] 方法鉴定人: 0LTSIMNL (等)
- [0077] 分析柱 (适用的): PHENOMENEX[®] Luna 5 μ Silica (2) 100A
- [0078] 250X4.60mm 5 μ
- [0079] 采集 75 至 375AMU 的总离子光谱。结果显示于图 1。X 轴显示质量与电荷比 (直接与分子量相关), Y 轴表示信号强度。
- [0080] 该试样的质谱分析显示若干主离子峰, 其分子量为 140, 192, 176, 和 156, 按信号减少次序。图 1 还显示了 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸 (分子量 215.7) 的理论裂解, 其得出分子量 192, 176, 156, 和 140 的结构。分离的裂解方式是方法特定的参数和 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的裂解所致。
- [0081] 实施例 3. 反应性产品的制备
- [0082] 称量 DL- 甲硫氨酸 (约 1.50 克) 入包含搅拌棒的 500 毫升锥形烧瓶。将 150 毫升的试剂级乙酸乙酯加入该烧瓶, 并向被迅速搅拌的该悬浮液加入 30 毫升次氯酸钠 (CLOROX[®] 漂白剂)。塞住该烧瓶并继续在室温下搅拌 18 小时。
- [0083] 将该混合物转移至分液漏斗, 排去水相, 向该有机相加入 150 毫升高纯度十二烷基乳酸酯 (CHRYSTAPHYL[®], Chemic Laboratories) (150 毫升)。在 20-50 克硫酸钠 (Na_2SO_4) 存在下干燥所得的均匀溶液, 以及, 在间歇式晃动若干分钟后, 将该溶剂过滤入蒸

馏烧瓶,其被置于旋转蒸发仪上(浴温=30-35℃;14-18托;2小时)并被部分浓缩,以去除乙酸乙酯。将残余的澄清液(~140毫升)转移至适合的容器闭合系统并在室温下存储。

[0084] 实施例 4. NMR 结果

[0085] 用实施例 3 第一段描述的步骤使统一标记的 ^{13}C 甲硫氨酸(纯度 97-99%) 在 D8 乙酸乙酯(EtoAC)(纯度 99.5%) 中反应。用 ^1H NMR 在 400MHz 用保持在 25℃ 的样品测定包含估计 0.1% ^{13}C 2-N 氯-4-甲磺酰基-丁酸的约 1 克 D8 乙酸乙酯。另外再以保持在 25℃ 的该试样用 ^{13}C NMR 在 100MHz 测定同一试样。

[0086] 实验产物产生以下峰值:

[0087] ^1H NMR(ETOAC-d8, 400MHz): 1.78 (1H), 2.56 (β , 2H), 3.42 (α , 2H), 3.93 (α , 1H) ^{13}C NMR(ETOAC-d8, 100MHz): δ 18.0, 39.68, 39.77, 48.7, 49.0, 59.0, 171.0

[0088] 结合的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 结果确认了 2-N-氯-4-甲磺酰基-丁酸的磺酰基, 末端甲基, 和羧基部分。

[0089] 实施例 5. 2-N-氯-4-甲磺酰基丁酸的抗炎症活性

[0090] 评价包括 2-N 氯-4-甲磺酰基-丁酸(活性化合物, 根据实施例 1 制备), 茚甲新(阳性对照), 和载体(十二烷基乳酸酯)的测试物质对于在老鼠中的局部花生四烯酸诱导的耳朵肿胀模型的抗炎症活性。

[0091] 重 22 ± 2 克的雄性 ICR 老鼠被用于实验。将花生四烯酸(2 毫克, 溶于 20 μL 丙酮)局部施加于测试动物的右耳前面和后面。在花生四烯酸应用的 30 分钟前和 15 分钟后各自施加溶于载体的活性化合物或载体(十二烷基乳酸酯)。同时, 在花生四烯酸 30 分钟前和 15 分钟后各自施加溶于载体的 3 毫克/耳的阳性对照茚甲新或载体(十二烷基乳酸酯)。然后用 Dyer 模型测微计在花生四烯酸诱导耳朵浮肿后 60, 90 和 120 分钟测量耳朵肿胀, 作为炎症标志。显著活性被定义为相对于载体治疗组花生四烯酸诱导的耳朵肿胀被减少(抑制) $\geq 30\%$ 。结果显示于表 1。

[0092] 表 1

[0093]

治疗	途径	剂量	%, 花生四烯酸后的耳朵肿胀抑制		
			60 分钟	90 分钟	120 分钟
十二烷基乳酸酯	TOP	20 μL /耳 x 2	--	--	--
活性化合物/十二烷基乳酸酯	TOP	2 mg/耳 x 2	33	31	34
茚甲新/十二烷基乳酸酯	TOP	3 mg/耳 x 2	71	65	70

[0094] 根据该结果,该活性化合物的十二烷基乳酸酯溶液相对于十二烷基乳酸酯载体组在花生四烯酸使用后 60,90,和 120 分钟的测量时间点显示显著的耳朵肿胀减少(33,31,和 34%)。

[0095] aaa

[0096] 实施例 6. 凝胶配方

[0097] 以下示范了包含 2-N 氯-4-甲磺酰基-丁酸(活性化合物)的凝胶配方。

[0098]

组分	功能	量(%w/w)
活性化合物	活性	0.05, 0.1 和 0.2%
十二烷基乳酸酯	软化剂/渗透促进剂	9.95, 10.0 和 10.1%
EL-8085 硅酮弹性体	流变性/质地改性剂	65.45%
辛酸/癸酸甘油三酯	软化剂	8.00%
水杨酸辛酯	软化剂/紫外线过滤剂	5.00%
硅酮液	软化剂/稀释剂	7.50%
角鲨烯	软化剂	2.00%
向日葵油	软化剂	2.00%
硅酮二氧化物	增稠剂	0.05%

[0099] 通过将硅酮弹性体加入容器,然后添加辛酸/癸酸甘油三酯,水杨酸辛酯,活性化合物(溶于十二烷基乳酸酯),硅酮油,角鲨烯和向日葵油,并混和直至均匀,来制备该凝胶配方。再加入甲烷硅基化硅石并混合直至均匀。然后在试管中装入该凝胶,并盖住试管。该凝胶的外观为澄清至微黄的粘性凝胶。

[0100] 实施例 7. 感染的治疗

[0101] 将实施例 3 的最终产品或实施例 6 的凝胶配方局部地一天三次用于表现为葡萄球菌感染菌的对象。治疗持续时间为 1 周至 3 个月。治疗后检查感染的病状。

[0102] 实施例 8. 疼痛的治疗

[0103] 将实施例 3 的最终产品或实施例 6 的凝胶配方局部地用于具有关节疼痛,关节炎疼痛,背痛,膝痛,臀部疼痛,昆虫叮咬疼痛,或烧伤疼痛的不同对象。评价这些对象在该产品应用之后疼痛即时解除情况。

[0104] 实施例 9. 伤口或损伤的治疗

[0105] 将实施例 3 的最终产品或实施例 6 的凝胶配方局部地一天三次用于表现为烧伤,阳光面部斑点,皮肤阳光损害,或疣的对象。治疗持续时间为 3 天至 3 个月。评价应用该产品后对象的病状。

[0106] 实施例 10. 老鼠的伤口治疗

[0107] 将 CD-1 雄性老鼠置于环己巴比妥(90 毫克/公斤, IP)麻醉下,并且剃光每一只

动物的肩和背部区域。用锋利的打孔器（内径 12 毫米）去除皮肤，包括膜肉质和粘性组织。将 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸在十二烷基乳酸酯中的溶液以及十二烷基乳酸酯载体对照在紧接着皮肤损伤之后各自进行局部涂敷，并随后每天 4 次（3- 小时间隔），连续持续 10 日。将 10 μ g/ 鼠的阳性对照丝裂霉素和载体对照在紧接着皮肤损伤之后各自进行局部给药，并随后每天 1 次（3- 小时间隔），连续持续 10 日。在第 1, 3, 5, 7, 9 和 11 天利用 Image-ProPlus (Media Cybernetics, 4.5.29 版) 测量描绘在透明塑胶片上的伤口面积。计算伤口的闭合百分率 (%)，以及通过线性回归利用 Graph-Prism (Graph Software USA) 分析半闭合时间 (CT50)。

[0108] 实施例 11. 膝痛的治疗

[0109] 目标：在暂时性停止标准 NSAID 治疗后，在具有与骨关节炎有关的轻微和中等膝痛的患者中研究 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸凝胶的功效。

[0110] 配方：包含 0.1, 或 0.2% 的 2-N 氯 -4- 甲磺酰基 - 丁酸的凝胶配方（实施例 6）被用于此实施例。安慰剂包含相同的无活性化合物的凝胶。

[0111] 方法：随机，双盲，安慰剂对照，平行治疗多通道 2 期临床活性研究。

[0112] 患有膝的疼痛性骨关节炎的患者，用稳定剂量的 NSAID 治疗控制至少 2 个月，中止使用 NSAID 持续 7 天的洗刷周期。然后以 1 : 1 : 1 的比率将患者随机化 (0.1% 活性凝胶, 0.2% 活性凝胶, 安慰剂)。总共多达 150 名患者被登记并治疗 7 天，且在第 8, 10, 14 和 21 天进行跟踪。

[0113] 该活性凝胶或安慰剂被一天三次用于受影响的膝，持续 7 天，在清醒时每 4-6 小时给予总共 21 次治疗。

[0114] 患者接受治疗 7 天，并进一步被跟踪 14 天。在第 10 天访查后可以重新开始 NSAID 治疗。

[0115] 评定标准：

[0116] 安全：

[0117] 整个研究中的不良事件 (AE)。

[0118] 在登记时 (-7 天, NSAID 洗刷周期开始)，基准日（第一天，治疗开始），第 10 天和 21 天的体检。

[0119] 在登记时 (-7 天, NSAID 洗刷周期开始)，基准日（第一天，治疗开始），第 2, 4, 8, 10, 14 和 21 天的生命指征。

[0120] 在基准日（第 1 天），第 8 和 14 天的临床实验室测量结果。

[0121] 临床活性：

[0122] 主要的临床活性参数是在应用部位的疼痛测量，其通过 VAS 和 Western Ontario and McMaster University (WOMAC) 标准进行定量。记录了治疗对于膝肿胀，弱化和炎症的效果，还记录了治疗后减少或根除疼痛的时间。

[0123] 研究终点：

[0124] 主要临床活性终点为：

[0125] 从基准日（第 1 天）至第 8 天在 WOMAC 功能性无能指标上的变化：

[0126] - 疼痛 (0-20 分)。

[0127] - 生硬度 (0-8 分)。

[0128] - 物理功能 (0-68 分)。

[0129] 第二临床活性终点为：

[0130] 从基准日 (第 1 天) 至第 8 天在 VAS 疼痛分值 (1-100) 上的变化：

[0131] 在第 2 和第 3 天的 VAS 疼痛分值变化,其通过每天的基准 (治疗 1 之前) 至治疗 2 之后 30 分钟的变化加以测量。

[0132] 在基准日 (第 1 天) 和在第 1 天首次应用之后 30 分钟和 60 分钟之间研究者对于肿胀,压痛和炎症的评价变化。

[0133] 在基准日 (第 1 天) 和第 8 天之间研究者对于肿胀,压痛和炎症的评价变化。

[0134] 在 OLT1171 凝胶或安慰剂凝胶每一次局部应用后疼痛减少或根除的时间。

[0135] 救援药物的用途 (APAP)。

[0136] 本发明及其制造和使用的方式和步骤现已用充分,清楚,简要和准确的术语进行了叙述,以使其所涉及领域技术人员能够进行同样的制造和使用。应当理解,上述内容描述了本发明的优选实施方式,并且在不离开权利要求所述的本发明范围的前提下,还可以进行修改。为了特别指出和清楚地申明被认为是发明的主题内容,以下权利要求总结了此说明书。

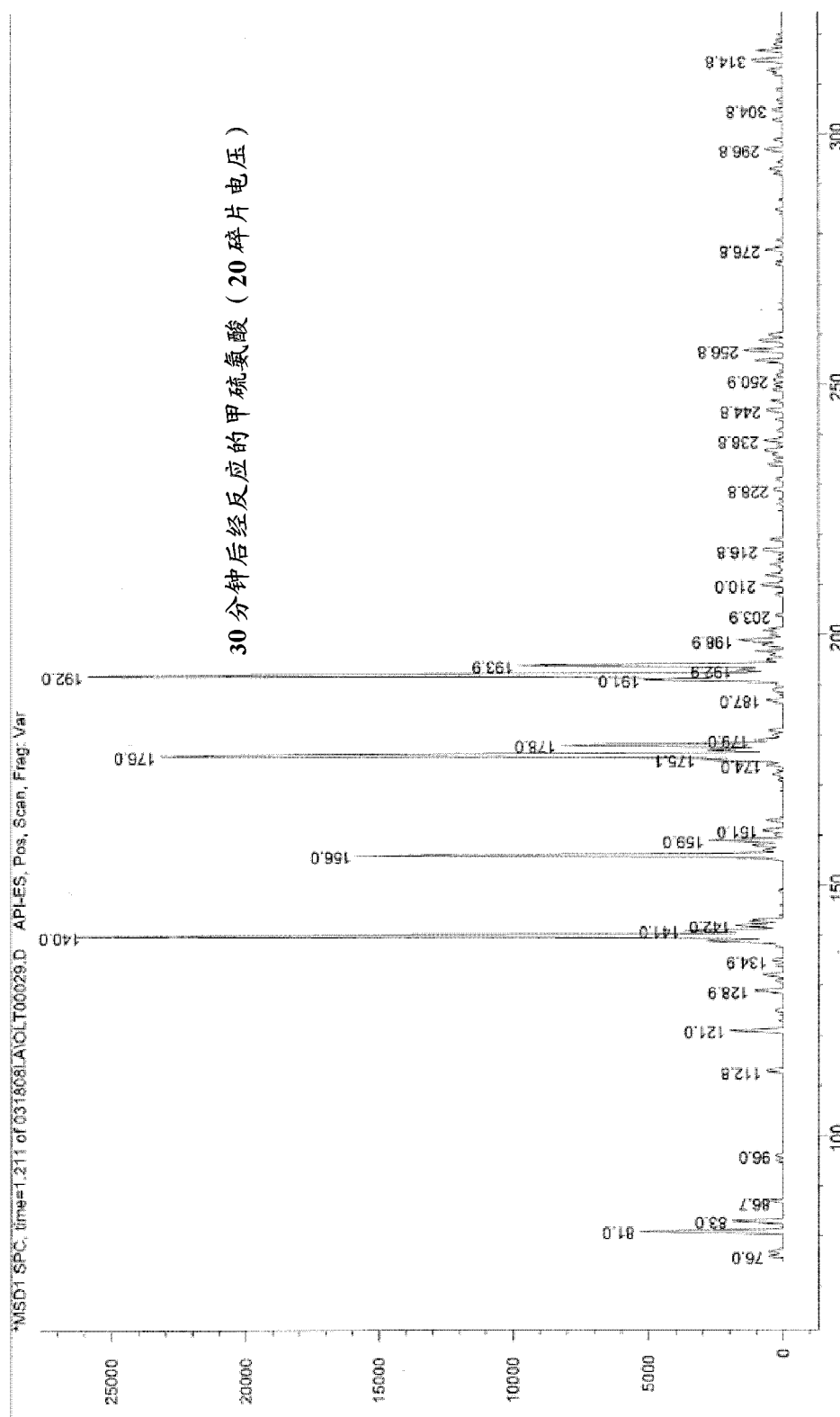


图 1A

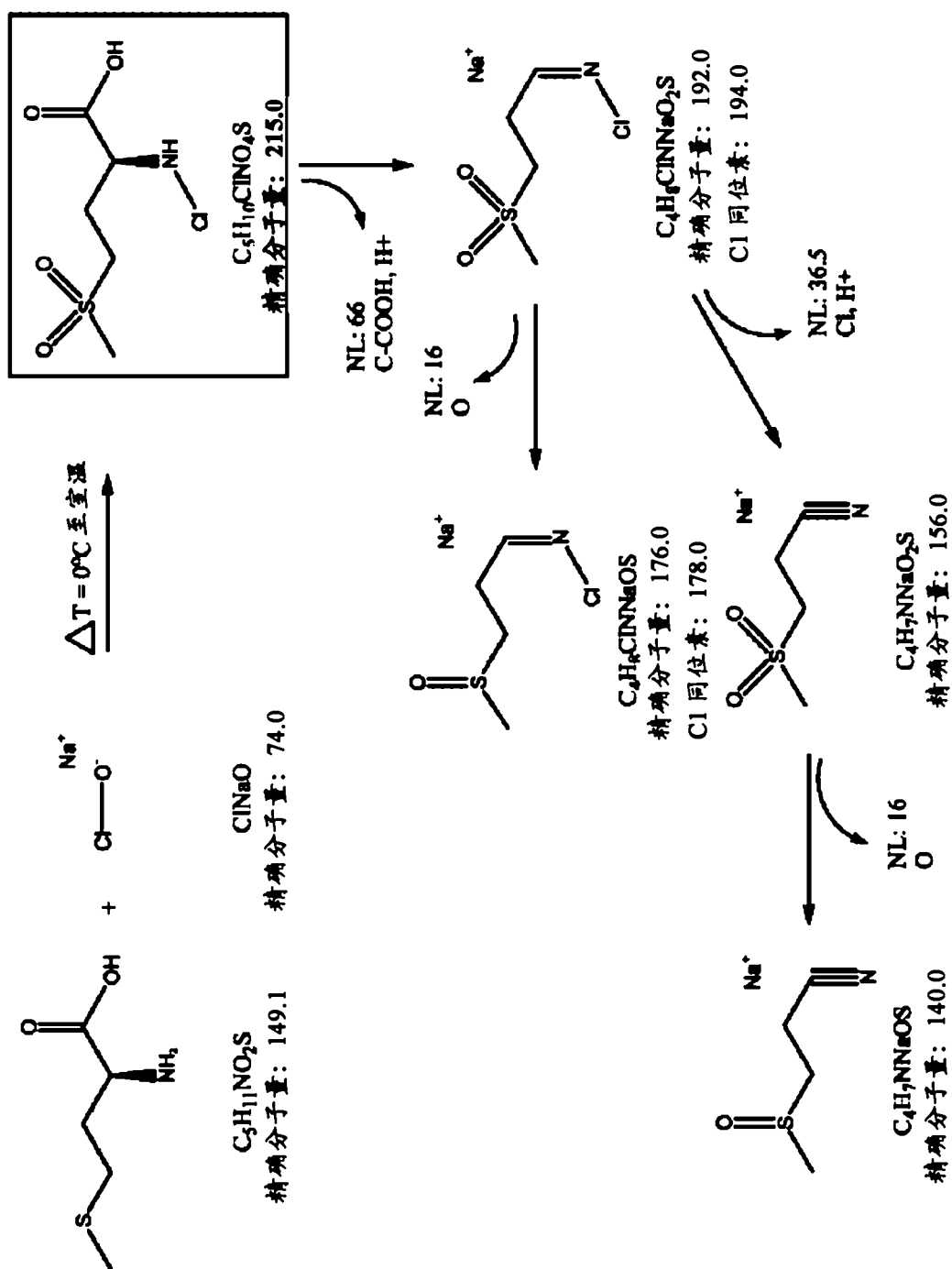


图 1B