

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01806856.1

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年6月13日

[11] 授权公告号 CN 1321112C

[22] 申请日 2001.3.22 [21] 申请号 01806856.1
[30] 优先权
[32] 2000.3.24 [33] US [31] 60/191,757
[86] 国际申请 PCT/US2001/008972 2001.3.22
[87] 国际公布 WO2001/072714 英 2001.10.4
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.19
[73] 专利权人 欧洲凯尔特股份有限公司
地址 卢森堡卢森堡
[72] 发明人 D·霍根坎普 P·努彦 杨 吉
审查员 雷 琴

[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
代理人 李华英

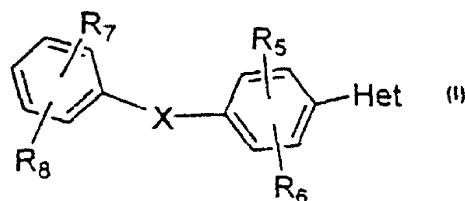
权利要求书 5 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

作为钠通道阻滞剂的芳基取代的吡啶、三唑
和四唑化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物或其可药用盐、前药
或溶剂化物,其中 Het 和 R₅ - R₈ 如说明书中所述。
本发明还涉及式(I)化合物用于治疗全身性和局部
缺血后的神经元损失、治疗或预防神经变性疾病例
如肌萎缩性侧索硬化(ALS)和治疗、预防或改善急
性疼痛或慢性疼痛、用作抗耳鸣药、抗惊厥药、抗
躁狂抑郁药、局部麻醉药、抗心律失常药以及用于
治疗或预防糖尿病性神经病的用途。



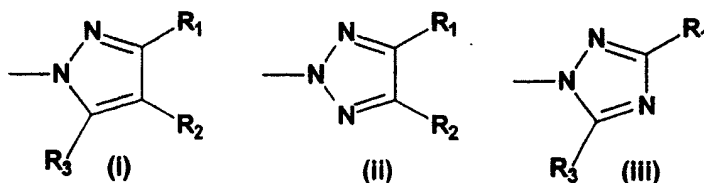
1. 式 I 化合物:



或其可药用盐, 其中

X 是 O 或 S;

Het 是选自下列的杂芳基



R_1 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)R_{10}$ 、 $S(O)R_{10}$ 和 SO_2R_{10} ;

R_2 和 R_3 彼此独立地选自氢和氨基羰基;

R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基、硝基和氰基;

R_{10} 选自氨基和 OR_{11} ;

R_{11} 选自氢和 C_1-C_6 烷基;

条件是:

当 Het 是 (iii) 并且 X 是 O 时, 则 R_{10} 不是 OR_{11} 。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 选自氢; 甲基; $C(O)R_{10}$; 或 SO_2R_{10} , 其中 R_{10} 选自 OR_{11} 和氨基, R_{11} 选自氢和 C_1-C_6 烷基。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 是氨基羰基。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R_3 是氨基羰基。
5. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素和硝基。
6. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R_2 是氨基羰基。
7. 权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是 O 。
8. 权利要求 7 所述的化合物，其中：
 R_5 和 R_6 均是氢；
 R_3 和 R_2 均是 H ；并且
 R_7 和 R_8 选自氢、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基和硝基。
9. 权利要求 8 所述的化合物，其中 Het 是 (i)。
10. 权利要求 8 所述的化合物，其中 Het 是 (ii)。
11. 权利要求 8 所述的化合物，其中 Het 是 (iii)。
12. 权利要求 1 所述的化合物，其中：
 Het 是 (i)、(ii) 或 (iii)；
 R_1 是 $C(O)R_{10}$ ；
 X 是 O 或 S ；
 R_{10} 是氨基；
 R_2 和 R_3 是氢；
 R_5 和 R_6 是氢；
 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基和硝基。

13. 权利要求 1 所述的化合物, 它是
 1-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-[1, 2, 4]三唑;
 1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-甲基吡唑;
 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺;
 或其可药用盐。

14. 药物组合物, 含有权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物和可药用载体或稀释剂。

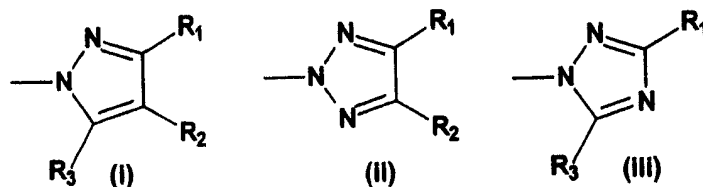
15. 式 I 化合物或其可药用盐用于制备在患有对阻断钠通道有反应之疾病的哺乳动物中治疗所述疾病的药物的用途:



其中

X 是 O 或 S;

Het 是选自下列的杂芳基



R_1 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)R_{10}$ 、 $S(O)R_{10}$ 和 SO_2R_{10} ;

R_2 和 R_3 彼此独立地选自氢和氨基羰基;

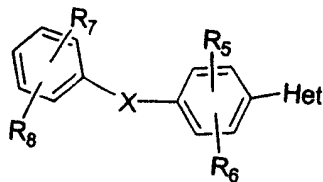
R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基、硝基

和氰基;

R_{10} 选自氨基和 OR_{11} ;

R_{11} 选自氢和 C_1-C_6 烷基。

16. 式 I 化合物或其可药用盐用于制备在哺乳动物中治疗、预防或改善全身性和局部缺血后的神经元损失; 治疗、预防或改善神经变性疾病; 治疗、预防或改善疼痛或耳鸣; 治疗、预防或改善躁狂抑郁; 提供局部麻醉或治疗心律失常或治疗惊厥的药物的用途:

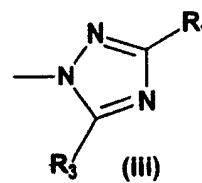
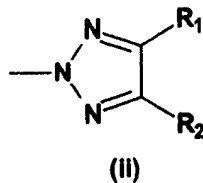
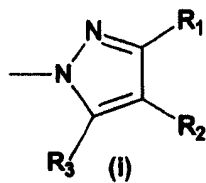


I

其中

X 是 O 或 S;

Het 是选自下列的杂芳基



R_1 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)R_{10}$ 、 $S(O)R_{10}$ 和 SO_2R_{10} ;

R_2 和 R_3 彼此独立地选自氢和氨基羰基;

R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基、硝基和氰基;

R_{10} 选自氨基和 OR_{11} ;

R_{11} 选自氢和 C_1-C_6 烷基。

17. 权利要求 16 所述的用途, 其中所述药物用于治疗、预防或改

善疼痛，所述的疼痛是神经病性疼痛、手术疼痛或慢性疼痛之一。

18. 权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物用于制备在动物中减轻或预防癫痫发作的药物的用途。

作为钠通道阻滞剂的芳基取代的吡唑、
三唑和四唑化合物

发明背景

本发明领域

本发明属于药物化学领域。具体地讲，本发明涉及芳基取代的吡唑、三唑和四唑化合物，并且发现这些化合物是抗惊厥药并可用作钠(Na^+)通道阻滞剂。

背景技术

已证实许多类型的治疗用药物，包括局部麻醉药例如利多卡因和丁哌卡因、抗心律失常药例如普罗帕酮和胺碘酮以及抗惊厥药例如拉莫三嗪、苯妥英和卡马西平，均具有共同的作用机制，即，通过阻断或调节 Na^+ 通道的活性(Catterall, W.A., *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 57-65 (1987))。据信所有这些药物均是通过干扰 Na^+ 离子的快速内流而起作用的。

最近证实， Na^+ 通道阻滞剂例如 BW619C89 和利法利嗪在全身性和局部缺血动物模型中具有神经保护作用，并且已进入临床试验(Graham 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*: 269: 854-859 (1994); Brown 等, *British J. Pharmacol.* 115: 1425-1432 (1995))。

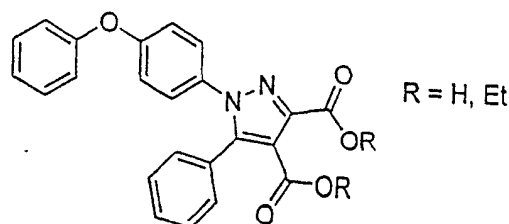
Na^+ 通道阻滞剂的神经保护活性是由于其可以在缺血过程中通过抑制兴奋毒性氨基酸神经递质谷氨酸的释放而有效地降低细胞外谷氨酸盐的浓度。研究证实，与谷氨酸受体拮抗剂不同， Na^+ 通道阻滞剂可以预防对哺乳动物白质的缺氧损伤(Stys 等, *J. Neurosci.* 12: 430-439 (1992))。因此，它们可对治疗某些类型的休克或对于白质束的损伤占主要地位的神经元创伤提供益处。

Na^+ 通道阻滞剂的临床应用的另一个例子是利鲁唑。已证实该药物

可以延长一部分 ALS 患者的存活时间 (Bensim 等, *New Engl. J. Med* 330: 585-591 (1994)), 随后被 FDA 批准用于治疗 ALS。除上述临床应用外, 卡马西平、利多卡因和苯妥英有时还用于治疗神经病性疼痛, 例如三叉神经痛、糖尿病性神经病和其它形式的神经损伤 (Taylor 和 Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 309-316 (1995)), 卡马西平和拉莫三嗪曾被用于治疗躁狂抑郁 (Denicott 等, *J. Clin. Psychiatry* 55: 70-76 (1994))。此外, 基于慢性疼痛和耳鸣之间的许多相似性 (Moller, A.R. *Am. J. Otol.* 18: 577-585 (1997); Tonndorf, *J. Hear. Res.* 28: 271-275 (1987)), 有人提出应将耳鸣看作是慢性疼痛感觉的一种形式 (Simpson, J.J. 和 Davies, E.W. *Tip.* 20: 12-18 (1999))。确实, 已证实利多卡因和卡马西平在治疗耳鸣中有效 (Majumdar, B. 等, *Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. *Laryngol. Otol.* 95: 947-951 (1981))。

已经证实, 在电压敏感型 Na^+ 通道上至少存在 5 至 6 个可与神经毒素特异性结合的位点 (Catterall, W.A., *Science* 242: 50-61 (1988))。研究还表明, 治疗性的抗心律失常药、抗惊厥药和局部麻醉药 (它们的作用是通过 Na^+ 通道介导的) 是通过与 Na^+ 通道的细胞内一侧相互作用而发挥其作用, 并且可以变构抑制与神经毒性受体位点 2 的相互作用 (Catterall, W.A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 10: 15-43 (1980))。

Cocco, M. T.; Maccioni, A.; Plumitallo, A.; *Farmaco Ed. Sci.*; 40: 1985; 272-284 记载了以下两种化合物:



在 Stefancich, G. 等, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 323:

273-280 (1990) 中记载了用作抗真菌剂的其它芳基取代的杂环。在附录 A 中描述了这些化合物。

式 I 化合物以前从未用于在哺乳动物中治疗对阻断钠通道反应的疾病。

发明概述

本发明涉及式 I 所示的芳基取代的吡唑、三唑和四唑化合物可以用作钠 (Na^+) 通道阻滞剂这一发现。

本发明还涉及在钠通道活性过强的哺乳动物中治疗对于阻断所述钠通道有反应之疾病的方法，该方法包括施用有效量的本文中所描述的式 I 化合物。

另一方面，本发明提供了治疗、预防或改善全身性和局部缺血后的神经元损失；治疗、预防或改善疼痛、包括急性和慢性疼痛以及神经病性疼痛；治疗、预防或改善惊厥和神经变性疾病；治疗、预防或改善躁狂抑郁；用作局部麻醉药、抗心律失常药以及治疗耳鸣的方法，该方法包括，向需要所述治疗的哺乳动物施用式 I 化合物。

另一方面，本发明涉及式 I 化合物作为钠通道阻滞剂的用途。

本发明还涉及式 I 化合物用于治疗全身性和局部缺血后的神经元损伤、用于治疗或预防神经变性疾病例如肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、用于治疗耳鸣、用作抗躁狂抑郁药、局部麻醉药、抗心律失常药、抗惊厥药以及用于治疗或预防糖尿病性神经病和用于治疗疼痛、包括急性和慢性疼痛以及偏头痛的用途。

本发明的另一方面提供了用于治疗对阻断钠离子通道有响应之疾病的药物组合物，该药物组合物含有有效量的式 I 化合物和一种或多种可药用载体或稀释剂的混合物。

许多用于本发明的化合物以前从未报道过。因此，本发明还涉及新的式 I 的芳基取代的吡唑、三唑和四唑化合物。

此外，本发明还涉及 ^3H 和 ^{14}C 放射性标记的式 I 化合物及其作为在其钠通道结合位点上的放射性配体的用途。

本发明的其它实施方案和优点将在以下描述中进行阐述并且可以从这些描述中变得显而易见，或者可以通过实践本发明而理解这些实施方案和优点。通过所附权利要求中具体指出的要素和组合方式，可以实现并达到本发明的实施方案和优点。

应当理解，以上的一般描述以及下文中的详细描述均是示例性和说明性的，并不是对所要求保护的本发明的限制。

发明详述

本发明是基于对式 I 的芳基取代的吡唑、三唑和四唑化合物可以用作 Na⁺通道阻滞剂这一发现。基于这一发现，式 I 化合物可用于治疗对阻断钠离子通道有响应的疾病。

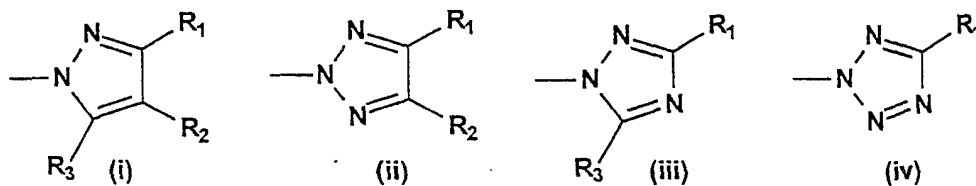
可用于本发明这一方面的化合物是式 I 所示的芳基取代的吡唑、三唑和四唑化合物：



或其可药用盐、前药或溶剂化物，其中

X 是 O、S、NR₉、CH₂、NR₉C(O) 或 C(O)NR₉ 之一，其中 R₉ 是氢或 C₁-C₁₀ 烷基；

Het 是选自下列的杂芳基



R₁ 选自氢、选择性取代的烷基、选择性取代的杂芳基、C(O)R₁₀、CH₂C(O)R₁₀、S(O)R₁₀ 和 SO₂R₁₀；

R_2 和 R_3 彼此独立地选自氢、烷基、链烯基、链炔基、芳基、氰基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、羧基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、烷基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基和烷基磺酰基；

R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素、卤代烷基、烷基、链烯基、链炔基、羟基烷基、氨基烷基、羧基烷基、烷氧基烷基、硝基、氰基、脲基、氰基、酰基氨基、酰胺、羟基、巯基、酰氧基、叠氨基、烷氧基、羧基、羰基酰氨基和烷硫基；

R_{10} 选自氨基、烷基、链烯基、链炔基、 OR_{11} 、烷基氨基、二烷基氨基、链烯基氨基、二烷基氨基链烯基、环烷基、杂环、杂芳基、芳基、芳烷基、芳基链烯基、芳基链炔基和环烷基烷基氨基；

R_{11} 选自氢、选择性取代的烷基和碱金属。

因此，本发明涉及治疗、预防或改善全身性和局部缺血后的神经元损失；治疗、预防或改善疼痛、包括急性和慢性疼痛以及神经病性疼痛；治疗、预防或改善惊厥和神经变性疾病；治疗、预防或改善躁狂抑郁；用作局部麻醉药、抗心律失常药和治疗耳鸣的方法，该方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用式 I 化合物。

本发明还涉及新的、具有以上所述的式 I 结构的化合物，条件是：

- 1) 当 Het 是 (ii) 并且 X 是 O 时，则 R_{10} 不是烷基、芳烷基、芳基或 OR_{11} ；
- 2) 当 Het 是 (i) 或 (ii) 时，则 X 不是 NR_9 ；
- 3) 当 Het 是 (iii) 时，则 X 不是 CH_2 ；和
- 4) 当 Het 是 (iii) 并且 X 是 O 时，则 R_{10} 不是 OR_{11} 。

若无另外说明，选择性取代的基团上的选择性的取代基包括一个或多个彼此独立地选自以上所提到的卤素、卤代(C_{1-6})烷基、芳基、噻啉、环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、芳基(C_{1-6})烷基、芳基(C_{2-6})链烯基、芳基(C_{2-6})链炔基、环烷基(C_{1-6})烷基、羟基(C_{1-6})烷基、氨基(C_{1-6})烷基、羧基(C_{1-6})烷基、烷氧基(C_{1-6})烷基、硝基、氨基、脲

基、氰基、 C_{1-6} 酰基氨基、羟基、巯基、 C_{1-6} 酰氧基、叠氮基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、氨基羰基、氨基甲酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 酰基和 C_{1-6} 烷硫基的基团，只要所形成的化合物是稳定的即可。优选的选择性的取代基包括：卤素、卤代(C_{1-6})烷基、羟基(C_{1-6})烷基、氨基(C_{1-6})烷基、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、氨基甲酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 酰基和氨基。

优选地， R_1 选自选择性地被卤素、羟基、氨基甲酰氧基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、芳基、优选苯基或氨基羰基取代的烷基； $C(O)R_{10}$ ； $CH_2C(O)R_{10}$ 或 SO_2R_{10} ，其中 R_{10} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 OR_{11} 、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、杂环和单-和二(C_{1-6})烷基氨基链烯基，其中的 R_{11} 如上所定义。

优选地， R_{10} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 OR_{11} 、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、单-和二-(C_{1-6})烷基氨基(C_{2-6})链烯基、N-吗啉基、N-吡咯烷基和N-哌嗪基，所有这些基团均可以是选择性取代的，其中 R_{11} 如上所定义。

优选地， R_2 和 R_3 彼此独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基、氨基(C_1-C_6)烷基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、羟基(C_1-C_6)烷基、烷氧基(C_1-C_6)烷基、羧基(C_1-C_6)烷基、氨基羰基、 C_1-C_6 烷基氨基羰基、 C_6-C_{10} 芳基氨基羰基、 C_6-C_{10} 芳基(C_1-C_6)烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_6-C_{10} 芳基羰基氨基和 C_6-C_{10} 芳基(C_1-C_6)烷基羰基氨基，更优选氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、 C_1-C_6 烷硫基和氨基羰基。

基团 R_5-R_8 各自代替一个氢原子，不然的话这些氢原子将位于R基团与之相连的芳基环上的任何位置上。

优选地， R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地选自氢、卤素(优选氯或氟)、卤代(C_1-C_6)烷基、 C_1-C_6 烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_1-C_6)烷基、羧基(C_1-C_6)烷基、烷氧基(C_1-C_6)烷基、硝基、氨基、 C_1-C_6 酰基氨基、酰胺、羟基、巯基、 C_1-C_6 酰氧基、 C_1-C_6 烷氧基、羧基、羰基酰氨基和 C_1-C_6 烷硫基。

落在式 I 范围内的一组优选的化合物包括其中 R_1 是 $C(O)R_{10}$ 或 SO_2R_{10} 的化合物, 其中 R_{10} 如上所定义, 更优选氨基或 C_{1-6} 烷基。在该组化合物中, X 更优选 O 或 S, 首先 O。

该组化合物中, 特别优选其中 R_5 和 R_6 均是氢; R_2 和 R_3 均是 H; R_7 和 R_8 选自氢、卤素、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 C_1-C_6 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氨基、 C_1-C_6 酰基氨基、酰胺、羟基、巯基、 C_1-C_6 酰氧基、 C_1-C_6 烷氧基、羧基、羰基酰氨基和 C_1-C_6 烷硫基的化合物。

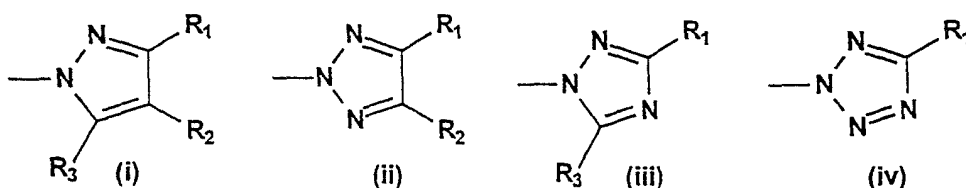
另一组优选的化合物包括式 I 化合物:



或其可药用盐、前药或溶剂化物, 其中

X 是 O 或 S, 优选 O;

Het 是选自下列的杂芳基



优选 (i) 或 (iii);

R_1 是 $C(O)R_{10}$ 、 $CH_2C(O)R_{10}$ 或 SO_2R_{10} , 其中 R_{10} 是氨基、烷基、N-吗啉基、N-吡咯烷基或 N-哌嗪基, 更优选氨基, 所有这些基团均可以是选择性取代的。 R_1 优选 $C(O)R_{10}$, 其中 R_{10} 是氨基、 C_1-C_6 烷基或杂环, 例如 N-吗啉基、N-吡咯烷基和 N-哌嗪基;

R_2 和 R_3 彼此独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷硫基或 C_1-C_6 烷基亚磺酰基, R_2 和 R_3 优选是氢; R_5 和 R_6 如上所定义, 并且优选氢; R_7 和 R_8

彼此独立地选自氢、卤素、卤代(C₁-C₆)烷基、C₁-C₆烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、烷氧基(C₁-C₆)烷基、硝基、氨基、C₁-C₆酰基氨基、酰胺、羟基、巯基、C₁-C₆酰氧基、C₁-C₆烷氧基、羧基、羧基酰氨基和C₁-C₆烷硫基；

条件是：

- 1) 当Het是(ii)并且X是O时，则R₁₀不是烷基、芳烷基、芳基或OR₁₁；
- 2) 当Het是(iii)并且X是O时，则R₁₀不是OR₁₁。

可用于本发明方法的优选化合物的例子包括但不限于：

- 1-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-[1, 2, 4]三唑；
- 1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-甲基吡唑；
- 3-甲基-1-(4-苯氧基苯基)吡唑；
- 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
- 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺；
- 1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺；
- 1-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-[1, 2, 4]三唑-3-甲酰胺；和
- 1-[4-(4-氟-2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺。

另一组可用于本发明的优选化合物的例子包括 1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-5-甲基吡唑、1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和4-(4-氟苯氧基)苯基吡唑。

适宜的芳基是C₆₋₁₄芳基、特别是C₆₋₁₀芳基。典型的C₆₋₁₄芳基包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、萹基、联苯基、联邻亚苯基(biphenylenyl)和芴基。

适宜的环烷基是C₃₋₈环烷基。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

本文所用的术语“杂芳基”是指如下基团：含有5至14个环原子；6、10或14个在环上共享的π电子；并且含有碳原子和1、2或3个氧、氮或硫杂原子(杂芳基的例子是：噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒽基、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯

并噁嗪酮基、苯并吡喃基、氧杂蒽基、苯并氧硫杂环基二烯基 (phenoxathiinyl)、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲嗪基、异吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咔唑基、-咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、噻唑基、异噻唑基、吩噻嗪基、异噁唑基、呋咱基和吩噁嗪基)。

适宜的卤素基团包括氟、氯、溴和碘。

适宜的烷基包括直链和支链的 C_{1-10} 烷基，更优选 C_{1-6} 烷基。典型的 C_{1-10} 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、3-戊基、己基和辛基。还包括在本发明化合物的苯环上的两个邻接位置上取代的三亚甲基。

适宜的链烯基是 C_{2-6} 链烯基，优选 C_{2-4} 链烯基。典型的 C_{2-4} 链烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基和仲丁烯基。

适宜的链炔基是 C_{2-6} 链炔基，优选 C_{2-4} 链炔基。典型的 C_{2-4} 链炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 2-丁炔基。

适宜的芳基烷基包括被任何上述的 C_{6-14} 芳基取代的任何上述的 C_{1-10} 烷基。适宜的基团包括苄基、苯乙基和萘基甲基。

适宜的芳基链烯基包括被任何上述的 C_{6-14} 芳基取代的任何上述的 C_{2-4} 链烯基。

适宜的芳基链炔基包括被任何上述的 C_{6-14} 芳基取代的任何上述的 C_{2-4} 链炔基。适宜的基团包括苯基乙炔基和苯基丙炔基。

适宜的杂芳基烷基包括被任何上述的杂芳基取代的任何上述的 C_{1-10} 烷基。

适宜的杂芳基链烯基包括被任何上述的杂芳基取代的任何上述的 C_{2-4} 链烯基。

适宜的杂芳基链炔基包括被任何上述的杂芳基取代的任何上述的 C_{2-4} 链炔基。

适宜的环烷基烷基包括被任何上述的环烷基取代的 C_{1-10} 烷基。

适宜的卤代烷基包括被一个或多个氟、氯、溴或碘原子取代的 C_{1-10} 烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基和三氯甲基。

适宜的羟基烷基包括被羟基取代的 C_{1-10} 烷基，例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基和羟基丁基。

适宜的烷氧基包括被上述的 C_{1-10} 烷基之一取代的氧。

适宜的烷硫基包括被上述的 C_{1-10} 烷基之一取代的硫。

适宜的酰基氨基是任何与氨基氮相连的 C_{1-6} 酰基(链烷酰基)，例如乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、戊酰氨基、己酰氨基以及芳基-取代的 C_{2-6} 取代的酰基。

适宜的酰氧基是任何与氧基(-O-)相连的 C_{1-6} 酰基(链烷酰基)，例如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基等。

本文所用的术语杂环是指饱和或部分不饱和 3-7 元单环或 7-10 元二环环系，其由碳原子和 1 至 4 个彼此独立地选自 O、N 和 S 的杂原子组成，其中的氮和硫杂原子可以选择性地被氧化，氮可以选择性地被季铵化，并且包括任何以上所定义的杂环与苯环稠合的任何二环基团，并且其中的杂环可以在碳或氮原子上被取代(如果所形成的化合物是稳定的话)。其例子包括但不限于，吡咯烷、哌嗪、吗啉、咪唑啉、吡啶烷、苯并二吡啶因等。

适宜的杂环基烷基包括被任何上述的杂环基团取代的任何上述的 C_{1-10} 烷基。

适宜的烷基氨基和二烷基氨基是 $-NHR_{20}$ 和 $-NR_{20}R_{21}$ ，其中 R_{20} 和 R_{21} 是 C_{1-10} 烷基。

氨基羰基是 $-C(O)NH_2$ 。

适宜的烷基氨基羰基是被 $-NHR_{20}$ 和 $-NR_{20}OR_{21}$ 取代的羰基，其中 R_{20} 和 R_{21} 是如上所定义的 C_{1-10} 烷基。

适宜的烷基硫醇基团包括被 $-SH$ 基团取代的任何上述的 C_{1-10} 烷基。

适宜的烷基亚磺酰基包括与亚磺酰基(-SO-)相连的任何上述的 C_{1-10} 烷基。

适宜的烷基磺酰基包括与磺酰基($-\text{SO}_2-$)相连的任何上述的 C_{1-10} 烷基。

氨基甲酰氧基是 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。

羧基是 $-\text{COOH}$ 。

叠氮基是 $-\text{N}_3$ 。

脲基是 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。

氨基是 $-\text{NH}_2$ 。

酰胺基团是含有 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 作为功能基的有机基团。

本文所公开的发明包括了所公开化合物的所有可药用盐。可药用盐包括但不仅限于，碱金属盐例如钠盐、钾盐、铯盐等；碱土金属例如钙盐、镁盐等；有机胺盐例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、 N, N' -二苄基乙二胺盐等；无机酸盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等；磺酸盐例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等；氨基酸盐例如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸等。

本文所公开的发明还包括了所公开化合物的前药。前药可以看作是任何共价结合的载体，其可以在体内释放出活性的母体药物。前药的例子包括其中 R_2-R_{11} 是羟基烷基或氨基烷基的式 I 化合物的酯或酰胺，它们可以通过将所述化合物与酸酐例如琥珀酸酐反应得到。

本文所公开的发明还包括所公开化合物的体内代谢产物。所述产物可以通过所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等形成，这主要是通过酶催化的过程完成的。因此，本发明包括通过将本发明化合物与哺乳动物接触一段足以形成其代谢产物的时间所产生的化合物。这些产物通常通过如下方法确定：制备放射性标记的本发明化合物，将其以可检测的剂量向动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人给药，经过足以发生代谢的时间后，从尿、血液或其它生物学样品中分离其转化产物。

本文所公开的发明还包括有一个或多个原子被具有不同原子质量

或质量数的原子代替了的同位素标记的化合物。可以掺入到所公开化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

某些本文所公开的化合物可以含有一个或多个不对称中心，因此可以形成对映体、非对映体和其它立体异构体形式。本发明还包括外消旋混合物、其拆分了的形式混合物以及单个的对映体，所述的单个对映体可以按照本领域普通技术人员熟知的方法分离。当本文所描述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时，若无另外说明，这些化合物均包括 E 和 Z 几何异构体。所有的互变异构体也包括在本发明的范围内。

本文所用的术语“立体异构体”是区别仅在于其原子的空间取向不同的单个分子的所有异构体的通用术语。其包括对映体和有一个以上彼此不互呈镜像的手性中心的化合物的异构体(非对映体)。

术语“手性中心”是指连接有四个不同基团的碳原子。

术语“对映体”或“对映体的”是指不能与其镜像重叠的分子，因此是旋光性的，其中，对映体使偏振光的平面朝一个方向旋转，而其镜像使偏振光的平面朝相反的方向旋转。

术语“外消旋的”是指等份对映体的混合物，它是非旋光性的。

术语“拆分”是指分离、富集或除去一种分子的两种对映体形式之一。短语“对映体过量”是指其中一种对映体的浓度大于其镜像分子的混合物。

由于式 I 化合物是钠(Na^+)通道的阻滞剂，因此可用这些化合物治疗一系列由钠离子内流所介导的疾病和病症。因此，本发明涉及治疗、预防或改善与中风、全身性和局部缺血、CNS 创伤、低血糖和手术、脊髓创伤有关的神经元损失的方法；以及治疗或改善神经变性疾病、包括早老性痴呆、肌萎缩性侧索硬化、帕金森氏症；治疗或改善焦虑、惊厥、青光眼、偏头痛和肌肉痉挛的方法。式 I 化合物还可用作抗耳鸣药、抗躁狂抑郁药、局部麻醉药和抗心律失常药；以及用于治疗、预防或改善疼痛、包括手术疼痛、慢性和神经病性疼痛。在每种情况

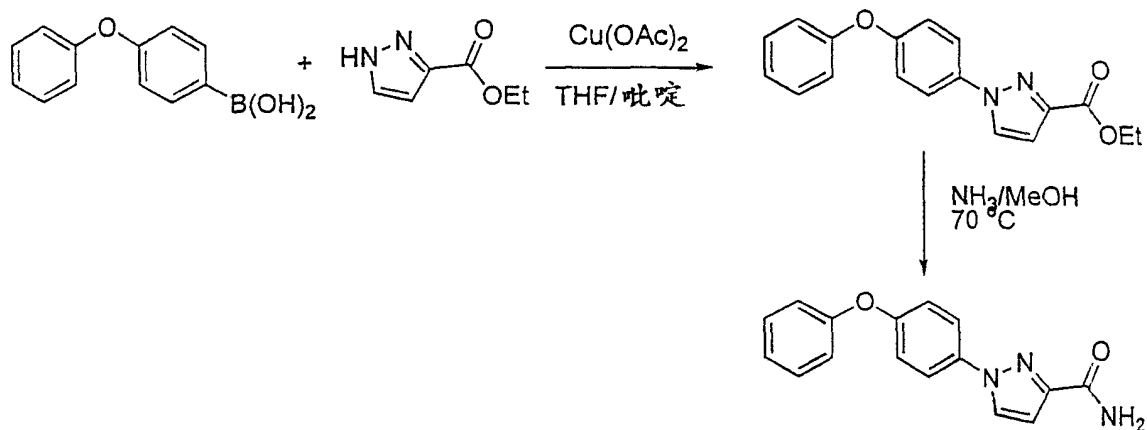
下，本发明的方法需要向需要所述治疗的动物施用有效量的本发明的钠通道阻滞剂或其可药用盐或前药。

本发明还涉及在患有对阻断钠通道有反应之疾病的动物中治疗所述疾病的方法。用于本发明方法的特别优选的芳基取代的杂芳基化合物由以上定义的式 I 所表示。

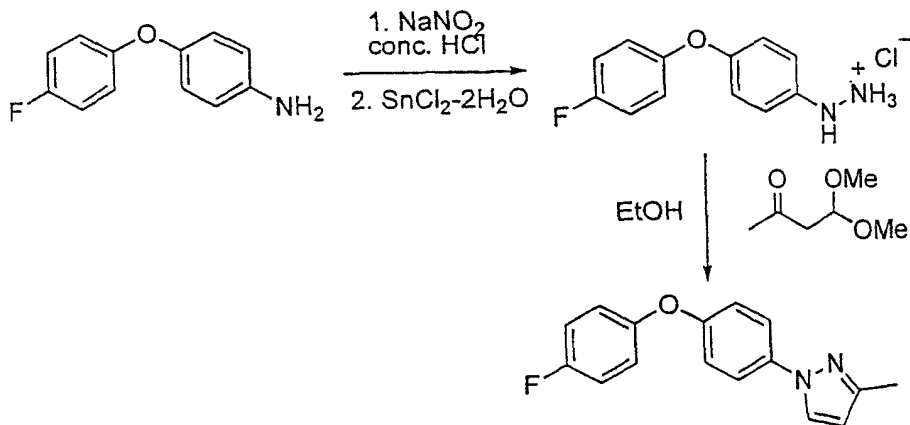
本发明的化合物可以用本领域技术人员已知的方法制备。

式 I 的吡唑化合物可以按照反应方案 1 和 2 所示进行制备。硼酸偶联用 Lam, Y. S. 等, *Tetrahedron Lett.* 39: 2941-2944 (1998) 的方法完成。

反应方案 1

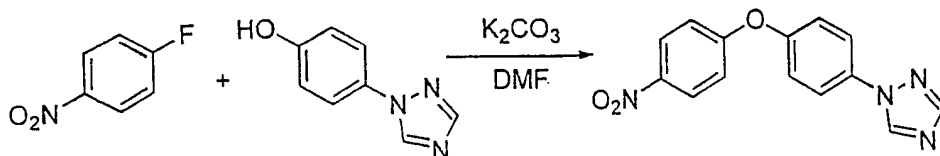


反应方案 2



式 I 的三唑化合物可以按照反应方案 3 所示，用可以购买到的 4-(1,2,4-三唑-1-基)苯酚 (Lancaster Synthesis) 制备。

反应方案 3



本发明还涉及 ³H 和 ¹⁴C 放射性标记的式 I 化合物及其用作它在钠通道上的结合位点的放射性配体的用途。例如，该标记的本发明化合物的一个用途是鉴定特异性的受体结合。标记的本发明化合物的另一个用途是作为评估构效关系的动物试验的另一种方法。该受体试验在标记的式 I 化合物的固定浓度下进行，在竞争试验中，在逐渐增加的试验化合物的浓度下进行。

含氟的式 I 化合物可以通过例如用氟进行催化脱卤作用向式 I 化合物中引入氟来制备。该方法包括，将适宜的卤素取代的式 I 化合物的前体与氟气在适宜催化剂例如 Pd/C 的存在下、在存在或不存在碱的条件下反应。制备含氟化合物的其它适宜方法可以参见 Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, 第 1 卷, *Labeled Compounds (A 部分)*, 第 6 章。¹⁴C-标记的化合物可以通过用含有 ¹⁴C 碳的原料制得。

本发明的化合物可以通过电生理学试验在离体的海马神经元中评估钠通道阻滞剂活性。还可用大鼠前脑膜和 [³H]BTX-B 评估这些化合物与神经元电压依赖性钠通道的结合。

钠通道是一种大的跨膜蛋白，可在多种组织中表达。它们是电压敏感型的通道，与许多兴奋性细胞、包括肌肉、神经和心脏细胞中由于响应和动作电位有关的去极化而引起的 Na⁺通透性的迅速增加有关。

本发明的一个方面是发现了本文所描述的化合物作为特异性 Na⁺通道阻滞剂的作用机制。基于对该机制的发现，预期这些化合物可用于治疗或预防由于局部或全身性缺血所引起的神经元损失、用于治疗

或预防神经变性疾病包括 ALS、焦虑和癫痫。预期这些化合物对于治疗、预防或改善神经病性疼痛、手术疼痛、慢性疼痛和耳鸣同样有效。预期该化合物还可用作抗心律失常药、麻醉药和抗躁狂抑郁药。

本发明涉及式 I 化合物，该化合物是电压敏感型钠通道的阻滞剂。根据本发明，这些化合物具有优选的钠通道阻滞特性，在本文所述的电生理学试验中显示 IC_{50} 为约 $100\mu\text{M}$ 或更低。优选地，本发明的化合物显示 IC_{50} 为约 $10\mu\text{M}$ 或更低。首选本发明的化合物显示 IC_{50} 为约 $1.0\mu\text{M}$ 或更低。可以通过如下电生理学试验和结合试验测定本发明的取代的杂芳基化合物的 Na^+ 通道阻滞活性。

电生理学试验：

细胞制备：自己建立稳定表达 Na^+ 通道的 rBIIA 同种型的 HEK-293 (NaIIA-B2) 细胞系。将细胞按照以前的描述用常规方法培养 (Verdoorn, T. A 等, *Neuron* 4: 919-928 (1990))。对于电生理学，在从融合培养物重新接种的当天，将细胞以约 10^4 细胞/培养皿的密度铺在预先用聚-D-赖氨酸涂覆的 Cellware 35mm 培替氏培养皿 (BIOCOAT, Becton Dickinson) 上。我们的经验是，细胞适于在铺板 2-3 天后用于记录。

电压敏感型 Na^+ 电流的膜片钳记录：用常规的膜片钳技术 (Hamill 等, *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)) 用 Axopatch 200A 放大器 (Axon Instruments, Foster City, CA) 记录完整细胞的电压钳。用外部溶液 (150mM NaCl , 5.4mM KCl , 1.8mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 10mM HEPES , 10mM 葡萄糖，用 NaOH 调至 $\text{pH } 7.4$ ，摩尔渗透压浓度约 320mmol/kg) 以约 1ml/分钟 的速度使记录室持续过冷。从厚壁的毛细管 (WPI, Sarasota, FL) 拉出记录吸管然后用火抛光。当将吸管填满内部溶液时，吸管的电阻范围从 1 至 $3\text{M}\Omega$ ，所述内部溶液含有 (以 mM 计)： 130 CsF , 20 NaCl , 2 MgCl_2 , 10 EGTA , 10 HEPES ，用 CsOH 将 pH 调至 7.4 ，摩尔渗透压浓度约 310mmol/kg 。通过线性排列的液流管 (Drummond Microcaps, $2\mu\text{L}$, 64-mm 长) 添加药物和中间的洗出液。将化合物溶于二甲亚砜 (DMSO) 制得 30mM 的储备液，随后将其在外部溶液中稀释得到

0.1-100 μ M 的最终浓度。在最高(1%)浓度下, DMSO 仅轻微地抑制 Na⁺ 电流的大小。在室温下(22-25 $^{\circ}$ C)记录电流, 用活性 8 电极 Bessel 过滤器(Frequency Devices, Haverhill, MA)在 3 kHz 过滤, 以 10-50 μ s 的间隔数字化, 用 Digidata 1200 模拟/数字界面用 Pclamp6/Clampex 软件(Axon Instruments)存储。需要时, 通常删除约 75%的串联电阻。

用以下电压脉冲方案来评估化合物抑制 Na⁺通道的效力和动力学(图 1)。

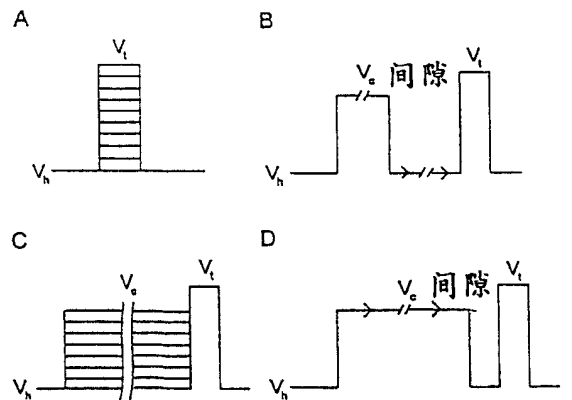


图 1. 电压脉冲方案。A. IV-曲线。C. 稳态失活。B. 再激发动力学。D. 结合的时程。

用电流-电压关系(IV-曲线), 方案 A, 来报告在达到最大向内 Na⁺ 电流时的电压。将该电压在整个实验中用作测试电压 V_t 。用稳态失活(或, 可用性)曲线, 方案 C, 来获得当 Na⁺通道几乎完全(>95%)失活时的电压; 将其在整个实验中用作调节前脉冲的电压 V_o 。方案 B 报告了通道在超极化电压下从失活中恢复的速度。这使得我们可以设定超极化间隙的持续时间, 将其用于测定化合物与失活 Na⁺通道结合的动力学(方案 D)。通道在控制条件下的再激发非常迅速(在前 5-10ms 内, $\geq 90\%$ 恢复)。如果药物明显延迟了再激发过程, 则可以(方案 D)精确测定抑制剂与失活通道的结合动力学以及稳态亲和性(k_i 和 K_j)。为了估测 k^+ 值, 将一系列具有不同前脉冲持续时间的试验中峰电流的减小作为前脉冲持续时间和通过单指数拟合测定的时间常数(τ)的函数绘制曲线。然后, 可用 $1/\tau$ 作为拮抗剂浓度的函数的曲线计算拮抗剂的宏观结合速率。为了测定 K_i 值, 将通过稳态的部分响应测得的部分抑制曲线用如下对数方程拟合:

$$I/I_{\text{对照}} = 1 / (1 + ([拮抗剂]/K_i)^p), \quad \text{Eq. 2}$$

其中 $I_{\text{对照}}$ 是在不含拮抗剂时的最大 Na^+ 电流, $[\text{拮抗剂}]$ 是药物浓度, K_i 是产生半数最大抑制的拮抗剂浓度, p 是斜率因子。

体外结合试验

分别按照 Yasushi, *J Biol. Chem.* 261: 6149-6152 (1986) 和 Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23: 350-358 (1983) 中详细描述的方法测定本发明化合物调节 Na^+ 通道的位点 1 或位点 2 的能力。用大鼠前脑膜作为 Na^+ 通道蛋白的来源。结合试验在 $130\mu\text{M}$ 氯化胆碱中进行, 和 $[^3\text{H}]$ 蛤蚌毒素和 $[^3\text{H}]$ 树蛙毒素 (分别作为位点 1 和位点 2 的放射性配体) 一起在 37°C 下保温 60 分钟。

体内药理学

可以用一系列抗惊厥的小鼠试验、包括最大电休克癫痫发作试验 (MES) 测试本发明化合物在静脉内、口服或腹膜内注射后的体内抗惊厥活性。通过用 Ugo Basile ECT 装置 (7801 型) 施加电流 (50mA, 60 脉冲/秒, 0.8 毫秒脉冲宽度, 1 秒持续时间, D.C., 小鼠; 99mA, 125 脉冲/秒, 0.8 毫秒脉冲宽度, 2 秒持续时间, D.C., 大鼠) 在体重为 15-20g 的雄性 NSA 小鼠和体重为 200-225g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠中诱发最大电休克癫痫发作。通过抓住小鼠背面松弛的皮肤限制其运动, 然后在两个角膜上轻轻地固定涂有盐水的角膜电极。使大鼠在台顶上自由运动并使用耳夹电极。施加电流并对动物观察长达 30 秒的时间, 以观察强直性后肢伸肌反应的发生。将后肢伸展超过身体平面 90° 定义为强直性癫痫发作。以量的方式处理结果。

可以在 Hunskaar, S., O. B. Fasmer 和 K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985) 中描述的福尔马林模型中测试化合物抗伤害感受的活性。在所有实验中均使用雄性的 Swiss Webster NIH 小鼠 (20-30g; Harlan, San Diego, CA)。在实验的当天停止喂食。将小鼠置于有机玻璃罐内至少 1 小时以适应环境。在适应期后, 将小鼠称

重然后腹膜内或口服给药所研究的化合物或适宜体积的载体(10%吐温80)。腹膜内给药15分钟以及口服给药30分钟后,向小鼠右后爪的背面注射福尔马林(20 μ L 5%甲醛的盐水溶液)。将小鼠转移到有机玻璃罐内,监测舔或咬被注射的爪子所用去的时间量。在注射福尔马林后,以5分钟为间隔记录舔和咬的时间,共记录1小时。所有实验均在光照周期过程中以盲法进行。福尔马林反应的早期以0-5分钟之间的舔/咬来测定,晚期在15-50分钟测定。将载体和药物治疗组之间的差异通过单向方差分析(ANOVA)进行分析。P值<0.05被认为具有显著性。由于具有阻断福尔马林诱导的舔爪活动的急性期和第二期的活性,因此认为该化合物对于急性和慢性疼痛有效。

可在外周神经病的Chung模型中测定化合物用于治疗慢性疼痛的潜力(抗异常性疼痛和抗痛觉过敏活性)。将重量为200-225g的雄性Sprague-Dawley大鼠用氟烷(1-3%,在70%空气和30%氧气的混合物中)麻醉,在麻醉过程中用恒温毛毯控制其体温。然后在L5和L6水平上做一个2cm的背部中线切口并将脊柱旁肌肉群拉回两侧。然后暴露L5和L6脊神经,分离并用6-0丝线缝合线扎紧。进行假手术,暴露对侧的L5和L6脊神经作为阴性对照。

触觉异常性疼痛:将大鼠转移到升高的有金属丝网底的试验笼内并使其适应5至10分钟。向后爪的足底表面施加一系列的Semmes Weinstein单丝以测定动物撤回的阈值。所用的第一个细丝的弯曲重量为9.1g(.96对数值),将其施加5次以观察是否可以引起撤回反应。如果动物有撤回反应,则使用该系列中下一个最轻的细丝,施加5次以测定是否可以引起反应。用下一个较小的细丝重复该过程直至没有反应,并记录可以引起反应的最轻的细丝。如果动物在开始的9.1g细丝下没有撤回反应,则随后使用重量增加的细丝直至细丝可以引起反应并对该细丝进行记录。对于每一动物,在每一时间点进行3次测量以得出平均的撤回阈值测定值。试验在给药前和给药后的1、2、4和24小时进行。触觉异常性疼痛和机械痛觉过敏试验并行地进行。

机械痛觉过敏:将大鼠转移到升高的有金属丝网底的试验笼内并

使其适应 5 至 10 分钟。用有些钝的针接触后爪的足底表面，使皮肤形成凹陷而不会穿透皮肤。用针接触对照爪时通常可以引起迅速的缩回反应，其时间太短，无法用计时表计时，因此随意地给出撤回时间为 0.5 秒。有神经病的动物其手术一侧的爪子对钝针显示过度的撤回反应。用 10 秒的最大撤回时间作为截止时间。在每一时间点对动物两只爪子的撤回时间测定 3 次，在两次测定之间有 5 分钟的恢复期。用这三次测定值得出对于每一时间点的平均撤回时间。触觉异常性疼痛和其痛觉过敏试验并行地进行。

可以按照 Buchan 等 (*Stroke*, 补编 148-152 (1993)) 和 Sheardown 等 (*Eur. J. Pharmacol.* 236: 347-353 (1993)) 以及 Graham 等 (*J. Pharmacol. Exp. Therap.* 276: 1-4 (1996)) 中描述的方法测定化合物在大鼠或沙土鼠中对于局部和全身性缺血后的神经保护活性。

可以按照 Wrathall 等 (*Exp. Neurology* 137: 119-126 (1996)) 和 Iwasaki 等 (*J. Neuro Sci.* 134: 21-25 (1995)) 中描述的方法测定化合物在创伤性脊髓损伤后的神经保护活性。

本发明范围内的组合物包括所有含有可以达到预定目的的有效量的本发明化合物的组合物。虽然个体需要会有不同，但确定各成分有效量的最佳范围是本领域技术人员所熟知的。通常，可将化合物以每天 0.0025 至 50mg/kg 所治疗哺乳动物的体重或相当量的其可药用盐的剂量向哺乳动物、例如人口服给药来治疗癫痫、神经变性疾病、麻醉、心律失常、躁狂抑郁和疼痛。对于肌肉内注射，剂量通常为口服剂量的约一半。

在治疗或预防全身性和局部缺血、脑和脊髓创伤、缺氧、低血糖、癫痫状态和手术中的神经元损失的方法中，可将化合物通过静脉内注射以约 0.025 至约 10mg/kg 的剂量给药。

单位口服剂量可以含有从约 0.01 至约 50mg、优选约 0.1 至约 10mg 化合物。单位剂量可以每天一次或多次以含有约 0.1 至约 10、通常是约 0.25 至 50mg 化合物或其溶剂化物的一个或多个片剂的形式给药。

除了以原料化学品的形式给药外，还可将本发明的化合物作为药

物制剂的一部分来给药，所述药物制剂含有适宜的可药用载体，包括有助于将化合物加工成制剂并且可以药用的赋形剂和辅剂。优选地，制剂、特别是可以口服给药和可以用于优选的给药方式的制剂例如片剂、糖衣丸和胶囊，以及可以直肠给药的制剂例如栓剂，以及用于通过注射或口服给药的适宜的溶液剂，含有赋形剂以及约 0.01 至 99%、优选约 0.25 至 75% 的活性化合物。

本发明还包括本发明化合物的无毒可药用盐。酸加成盐通过将特定的本发明杂芳基化合物的溶液与可药用的无毒酸例如盐酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、草酸、二氯乙酸等的溶液混合而形成。碱盐通过将本发明杂芳基化合物的溶液与可药用的无毒碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠等的溶液混合而形成。

本发明的药物组合物可以向任何可以体验到本发明化合物有益效果的动物给药。在这些动物中，最重要的是哺乳动物、例如人，但本发明仅限于此。

本发明的药物组合物可以通过能够达到其预定目的的任何方法给药。例如，可以通过胃肠外、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、经皮或颊部途径给药。或者，或同时地，可以通过口服途径给药。给药剂量取决于用药者的年龄、健康情况和体重、并行治疗的种类(如果有的话)、治疗的频率和所需效果的性质。

本发明的药物制剂以本身已知的方式生产，例如，通过常规的混合、制粒、制备糖衣丸、溶解或冷冻干燥方法来生产。因此，用于口服使用的药物制剂可以通过如下方法制得：将活性化合物与固体赋形剂混合，选择性地研磨所形成的混合物，并在进入适当的辅剂(如果需要或必需的话)后将颗粒混合物加工得到片剂或糖衣丸芯。

具体地讲，适宜的赋形剂是，填料例如糖类、例如乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨醇，纤维素制品和/或钙的磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，以及粘合剂例如用例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉制成的淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、

羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。如需要，可以加入崩解剂，例如以上提到的淀粉和羧甲基淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸或其盐例如藻酸钠。辅剂是流动调节剂和润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐，例如硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇。如需要，可以对糖衣丸芯进行适当的包衣以抵抗胃液。为此，可以使用浓的糖溶液，其中可以选择性地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产耐胃液的包衣，可以使用适宜的纤维素制品例如乙酸纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。可以向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或色素，用于例如区分或用来表示活性化合物剂量组合的特征。

可以口服使用的其它药物制剂包括由明胶制备的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制备的密封软胶囊。推入配合式胶囊可以含有颗粒形式的活性化合物，可将其与填料例如乳糖、粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁以及选择性的稳定剂混合。在软胶囊中，优选将活性化合物溶解或悬浮在适宜的液体例如脂肪油或液体石蜡中。此外，还可以加入稳定剂。

可以直肠使用的可能的药物制剂包括，例如栓剂，其由一种或多种活性化合物和栓剂基质的混合物组成。适宜的栓剂基质是，例如，天然或合成的甘油三酯或石蜡烃。此外，还可以使用明胶直肠胶囊，其由活性化合物和基质的混合物组成。可能的基质材料包括，例如液体甘油三酯、聚乙二醇或石蜡烃。

用于胃肠外给药的适宜制剂包括水溶性形式的活性化合物、例如水溶性盐的水溶液和碱性溶液。此外，还可以给药适宜的油性注射混悬液形式的活性化合物的混悬液。适宜的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油，例如芝麻油或合成的脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400（化合物可溶于PEG-400）。含水注射混悬液可以含有能够增加混悬液粘度的物质，包括例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖。选择性地，混悬液还可以含有稳定剂。

以下实施例是对本发明的方法和组合物的举例说明而不是限定。对于本领域技术人员显而易见的对临床治疗中经常遇到的各种条件和参数的其它适宜改变和调整也在本发明的实质和范围之内。

1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-甲基吡唑

a). 4-(4-氟苯氧基)苯基胼盐酸盐。将细粉碎的 4-氟-4'-氨基二苯基醚 (2.00g, 9.84mmol) 的 10ml 水悬浮液在冰水浴中冷却然后通过滴液漏斗滴加 19.4ml 浓 HCl。将形成的混合物在丙酮-冰浴中冷却至 -5℃ 然后向反应液中滴加亚硝酸钠 (结晶; 0.714g, 10.3mmol) 的 8ml 冷水溶液, 控制滴加的速度使温度保持在 -5 和 0℃ 之间。向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.66g, 29.5mmol) 的 20ml 浓 HCl 溶液中于 -20℃ 下分批加入反应混合物, 保持温度在 -10℃ 以下。立即形成灰色的沉淀, 将形成的混合物于 -20℃ 搅拌 90 分钟。过滤分离固体并用冷的 EtOH (2 x 10ml) 洗涤。将粗品胼 (2.36g) 不经纯化直接使用。

b). 1-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-甲基吡唑。将胼 (500mg, 2.05mmol) 在 5.5ml 1:1 EtOH/水中的悬浮液用 300 μL (299mg, 2.03mmol) 90% 乙酰基乙醛二甲基缩醛处理并将形成的混合物用加热枪加热 2 分钟。将反应液冷却然后用己烷 (4 x 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 然后浓缩。将残余物进行柱色谱 (硅胶, 10% EtOAc/己烷) 得到 134mg (24%) 白色固体状的标题化合物, mp 80-81℃。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.06-6.95 (m, 6H), 6.23 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

a). 3-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑和 5-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑。向 4-苯氧基苯基硼酸 (1.70g, 7.85mmol)、3-吡唑甲酸乙酯 (0.55g, 3.92mmol)、乙酸铜(II) (1.1g, 5.89mmol) 和

4Å 分子筛(粉碎的并在使用前于 200℃加热 2 小时)的 30ml 无水 THF 悬浮液中加入 0.6ml 吡啶。将反应液在室温下敞口搅拌 2 天, 然后过滤并将滤液浓缩至干。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 15% EtOAc/己烷洗脱, 得到 5-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶($R_f = 0.6$, 55mg, 4.6%)和 3-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶($R_f = 0.5$, 125mg, 10.3%)。

b). 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺。将 3-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶(120mg, 0.39mmol)在 5ml 2N 氨/MeOH 溶液中的溶液室温搅拌 4 小时。TLC 显示反应未完全, 于是将溶液转移到密封管内并于 70℃加热过夜。将反应液浓缩并通过制备 TLC 纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺($R_f = 0.26$, 56mg, 52%), mp 165-167℃。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 吡啶), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 苯基), 7.71 (br, 1H, NH_2), 7.43 (m, 2H, 苯氧基), 7.39 (br, 1H, NH_2), 7.18 (m, 1H, 苯氧基), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 苯基), 7.07 (m, 2H, 苯氧基), 6.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 吡啶)。

用 5-乙氧羰基-1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶(50mg, 0.16mmol)作为原料, 采用上述方法得到 1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(25mg, 55%), mp 142-144℃。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (br s, 1H, NH_2), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 吡啶), 7.54 (br s, 1H, NH_2), 7.42 (m, 2H, 苯氧基), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 苯基), 7.20 (m, 1H, 苯氧基), 7.08 (m, 2H, 苯氧基), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 苯基), 6.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 吡啶)。

1-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-[1, 2, 4]三唑

将 1-氟-4-硝基苯(0.17ml, 1.6mmol)、4-{[1, 2, 4]三唑-1-基}苯酚(0.26g, 1.58mmol)和碳酸钾(1.69g, 12.2mmol)在 DMF 中的混合物回流过夜。将反应液冷却至室温, 然后在水和乙酸乙酯之间进行分配。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用氢氧化钠水溶液(2N)

和水(2次)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤然后减压蒸发得到黄色固体。通过柱色谱纯化(硅胶;1:1己烷/乙酸乙酯)然后用氯仿/己烷重结晶得到165mg(37%)黄色固体状标题化合物,mp 131-132℃。¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.55(s, 1H), 8.25(d, J = 9 Hz, 2H), 8.12(s, 1H), 7.75(d, J = 9 Hz, 2H), 7.24(d, J = 9 Hz, 2H), 7.08(d, J = 9 Hz, 2H)。

本发明化合物的抗惊厥活性

按照以上描述测定本发明化合物阻断最大电休克引起的癫痫发作(MES)的能力。

将本发明的化合物在试验前30分钟向小鼠口服给药。化合物显示对MES的保护作用,ED₅₀(对50%的动物产生保护作用的剂量)优选低于10mg/kg。

1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺作为抗惊厥药的活性,在小鼠中的MES静脉内ED₅₀为0.7mg/kg。1-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-[1,2,4]三唑, MES口服ED₅₀为6.6mg/kg。1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, MES静脉内ED₅₀为10.0mg/kg。

本发明化合物作为钠通道阻滞剂的活性

将本发明的化合物在以上描述的电生理学和结合试验中进行了测试,对在稳定表达Na⁺通道rBIIA同种型的HEK-293细胞中记录到的电压门控钠电流产生了剂量依赖性的抑制作用。优选的化合物对Na⁺电流的阻断作用对于持续电压高度敏感,表明化合物可与未激活状态的电压敏感型Na⁺通道结合,并且对静息状态的Na⁺通道的效力很弱(Ragsdale等, Mol. Pharmacol. 40: 756-765 (1991); Kuo和Bean, Mol. Pharmacol. 46: 716-725 (1994))。优选的化合物对于未激活钠通道的表观拮抗剂解离常数(K_d)小于400nM。将1-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺在Na⁺通道的rBIIA同种型中进行了试验,其K_i值为0.35μM。

以上对本发明进行了完整的描述，本领域普通技术人员可以理解，可以在宽的和等同的条件、制剂和其它参数范围内完成本发明而不影响本发明或其任何实施方案的范围。文中所引用的所有专利和出版物均全文引入本文作为参考。