

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/655 (2006.01)

A61P 7/12 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812968.7

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1234367C

[22] 申请日 2002.6.7 [21] 申请号 02812968.7

[30] 优先权

[32] 2001.6.8 [33] GB [31] 0114008.6

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002635 2002.6.7

[87] 国际公布 WO2002/100414 英 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.26

[71] 专利权人 阿瑞科诺沃治疗有限公司

地址 英国泽西

共同专利权人 苏词有限公司

[72] 发明人 R·W·格里斯特伍德 D·卡瓦拉

审查员 陈晏晏

[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 唐晓峰

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

用于压迫性尿失禁治疗的芳基偶氮 - 取代的
咪唑

[57] 摘要

具有肾上腺素能 α 刺激活性的芳基偶氮取代
的咪唑用于治疗压迫性尿失禁。

1. 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑在制造用于压迫性尿失禁治疗的药物中的应用。

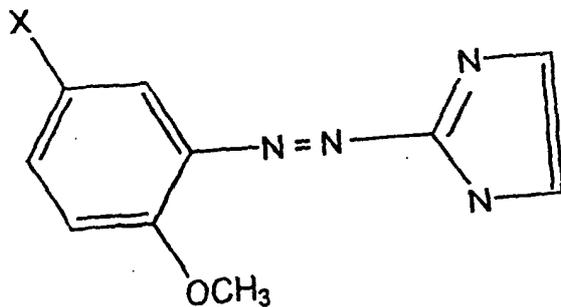
用于压迫性尿失禁治疗的芳基偶氮-取代的咪唑

发明领域

本发明涉及一种已知化合物的新的应用。

发明背景

芳基偶氮-取代的咪唑是已知的。例如，US-A-4315003 公开了下式的 2-[(2-甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑



其中 X 是 H 或卤素，及它们在水肿、低血压、心功能不全和黏膜 hypermia 中的治疗应用。Ohnishi et al, *Arzneim. Forsch/Drug Research* 31(ii):1425-1429, 公开了这样一种化合物，即，2-[(5-氯-2-甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑。它被描述为一种产生直接的肾上腺素 α 刺激的拟交感神经药，且 Ohnishi et al 总结它具有对低血压疾病的潜在应用价值。

2-[(5-氯-2-甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑被普遍认为是一种非亚型选择性的 α_1 肾上腺素能受体激动剂(此后称“ α 激动剂”，参见 Tocris catalogue 2001 of Tocris Cookson Ltd., Bristol, UK, Table 1, page 20)。在该目录中，该化合物被称为一种高血压药(243页)，且作为一种研究工具可从 Tocris 购得。关于化合物的选择性的考虑是基于已公布的使用实验动物的研究。

α_1 激动剂通常引起平滑肌收缩并因而增加平滑肌紧张性，例如，在脉管中或下泌尿道中。 α_1 受体通常分为 4 个亚型，它们是 α_{1A} 、

$\alpha 1L$ (可能的一种相关受体)、 $\alpha 1B$ 和 $\alpha 1D$ 。在一个物种中,不同的组织可以显现一种特别的 $\alpha 1$ 受体亚型的优势。还知道,在肾上腺素能的 $\alpha 1$ 亚型的组织分布中有一种显著的种族依赖性。

对于压迫性尿失禁的临床治疗,需要有效的药物,它们对增加下泌尿道肌肉的紧张性有选择性,且对心血管系统没有相关作用。近期科学研究指出,这要在临床中实现,一种化合物需要对存在于下泌尿道(LUT)的 $\alpha 1A$ (和或 $1L$) 受体的选择性超过对 $\alpha 1B$ 受体(存在于人的血管中)的选择性。非选择性的激动剂会有副作用(特别是心血管的),由于 $\alpha 1B$ 受体的激活,导致血管紧张性的增加和不希望有的血压的增高。

因为上面谈到的种族差异,普遍需要用人类组织的研究以观察一种化合物是否有效的对抗人 LUT 平滑肌且在此作用中,与对人的血管的作用相比,是否有选择性。就从已得到的数据能够或应该得出的任何一种结论来说,2-[(5-氯-2 甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑对人 LUT 组织的任何功效将与一种不希望有的血压升高相关联。

本发明的概要

使人吃惊地,现在发现 2-[(5-氯-2 甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑具有所需要的选择性活性,因为它在增加人 LUT 紧张性方面是活跃的,同时在增加人动脉血管的紧张性方面非常不活跃。这些数据指出该化合物会对人类压迫性尿失禁的治疗有帮助。更普遍地说,根据本发明,具有肾上腺素能 α 刺激活性的芳基偶氮-取代的咪唑在压迫性尿失禁的治疗中是有帮助的。

本发明的说明

任何一种芳基偶氮-取代的咪唑可用于本发明中,假如它具有需要的活性。其肾上腺素能 α 刺激活性可以用已知的方法确定,且优选地,至少实质上是关于去甲肾上腺素的。此活性优选是 2-[(5-氯-2 甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑显示活性的至少 50%。

本发明中使用的优选药物具有上面所示式的一个或多个特征。最优选地,该化合物是 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基)偶氮]-1H-咪唑($X=Cl$)。

依靠本发明，人们的压迫性尿失禁能够被治疗，例如，被控制或防止。为此目的，该活性化合物可以被制备成任何合适的形式（与常规的稀释剂或载体一起），例如，作为片剂或胶囊，或作为持续释放剂型。该活性化合物可以通过任何合适的途径给药，例如阴道内的给药（为此，可使用阴道药栓或环状装置），且优选通过口服给药。

适合于口服的组合物包括片剂、锭剂、糖锭、水或油的混悬液、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂和酏剂。合适的添加物包括甜味剂、增香剂、着色剂和防腐剂。片剂包含该活性成分和无毒的药学可接受的赋形剂，例如，惰性的稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；粒化和崩解剂，例如玉米淀粉或褐藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯树脂，和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是无涂覆的，或可以是利用已知技术涂覆的以延迟在胃肠道内的崩解和吸收，且因而提供经历较长时期的持续作用。例如，时间延迟物质如硬脂酸甘油酯或甘油二硬脂酸酯可被使用。它们还可以是涂覆的，以形成用于控制释放的渗透性的治疗片剂。硬的明胶胶囊可包括一种惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土；软的明胶胶囊可包括水或一种油性介质，例如椰子油、液体石蜡或橄榄油。

技术人员能容易地确定将要给予的活性剂的量，其依赖于通常的因素，如给药频率、患者的年龄和病情、主诉的性质和程度、给药进度、联合用药等。典型的日剂量可以是 0.1-1000，例如 1-100mg。

现在将说明本发明所依据的资料。

测试系统

测定由对人 LUT 和血管平滑肌的激动剂效力组成。组织来源：经用于良性前列腺肥大的前列腺手术的经尿道的切除术，从患者得到的人下泌尿道平滑肌条（前列腺的/尿道的）。从因癌行肠切除术的患者得到的人肠系膜动脉（内部直径 500-700 μm ）。组织保存于 4 $^{\circ}\text{C}$ Kerbs-碳酸氢盐溶液中，自手术时间至用于功能实验不超过 24 小时。

方案

肠系膜动脉片段(长 5 mm)在以轻柔地擦拭去掉内皮后架在不锈钢灯之间。前列腺的/尿道的平滑肌条(3 ×10 mm)和肠系膜动脉在 1g 静止拉力下架起在组合物(mM)(NaCl 118.4; KCl 4.7; CaCl₂ 1.9; NaHCO₃ 25.0; MgSO₄ 1.2; KH₂PO₄ 1.2; 葡萄糖 11.7)的 Krebs 溶液中, 通入含 5%CO₂的 O₂, 并在 37℃ 维持。所有组织发生的拉力利用等量的力传感器(Lectromed UF1 57G sensitivity)来测量, 通过 Cambridge Electronic Design 1401 模拟-数字转换器用 CHART 软件记录于计算机。在开始给药前, 组织用更换几次洗涤介质来平衡 60 分钟。所有实验在可卡因(10 μM)和肾上腺酮(10 μM)存在下操作, 以防止药物的神经元的和神经元外的摄取, 并要有 propanolol(1 μM)的存在, 以阻断 B 肾上腺素受体。

激动剂反应

得到对 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑累积浓度-反应曲线和作为对比的去甲肾上腺素的累积浓度-反应曲线。

对于记录对去甲肾上腺素或 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑的最终药物反应后的 LUT 组织, 加入 100 μM KCl 以显示组织反应的最大能力。

对于记录对 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑的最终药物反应后的肠系膜动脉制备物, 加入超大的浓度的去甲肾上腺素作为对部分激动作用的进一步测试。

数据分析

将发生的拉力的增加对激动剂绘图, 且测定单独的 EC₅₀ 的值。从这些数据, 对每个实验确定 pEC₅₀ (EC₅₀ 的负对数) 值, 并从中计算其适当的伴有这些均数的标准误差的均数值。

2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑对 LUT (与去甲肾上腺素相比表现出完全的激动作用) 组织有活性和对血管 (与去甲肾上腺素相比表现出部分的激动作用) 的较小活性。

对 LUT, 两药物都产生浓度-相关的拉力的增加, 表明组织的收缩。去甲肾上腺素的 pEC₅₀ 为 5.4 ±0.39, 并产生等同于对 100mM 氯化

钾的反应的 $63.7 \pm 4.8\%$ 的最大反应 ($n=3$)。2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑的 pEC_{50} 为 5.7, 有同于对 100mM 氯化钾的反应的 62.5% 的最大反应。这些数据说明对于人 LUT, 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑至少具有与去甲肾上腺素一样的有效, 伴随相似的最大效应。

对于肠系膜动脉, 两药物产生浓度-相关的拉力增加, 表明组组的收缩。去甲肾上腺素的 pEC_{50} 为 6.18 ± 0.32 , 伴平均最大收缩为 $4.22 \pm 2.21g$ ($n=10$)。2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑的 pEC_{50} 为 5.3 ± 0.1 , 伴平均最大收缩 (发生于 20 微摩尔) 为 $1.1 \pm 0.7g$ ($n=3$)。在较高浓度 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑时没有进一步的平均拉力的增加发生。这些数据显示 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑弱于去甲肾上腺素对血管的作用, 且具有非常低的最大效应, 与 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑作为该组织的部分激动剂一致。进一步得到与去甲肾上腺素相比 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑是一种部分增进剂的证据。一旦给予了最高浓度的 2-[(5-氯-2-甲氧基苯基) 偶氮] -1H-咪唑并定义了最大效应, 就向器官浴中加入已知能产生最大反应的一定浓度的去甲肾上腺素 ($160-210 \mu M$)。在全部实验例中, 去甲肾上腺素产生拉力的另外的大的增加, 伴平均再增加 $2.7 \pm 0.9g$ ($n=3$)。