



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117157075 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 01

(21) 申请号 202280023976.3

(22) 申请日 2022.03.31

(30) 优先权数据

2021-060178 2021.03.31 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/016648 2022.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/211052 JA 2022.10.06

(71) 申请人 日本新药株式会社

地址 日本京都市

(72) 发明人 村上宏治 南利幸

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 蔡晓茵 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 31/4965 (2006.01)

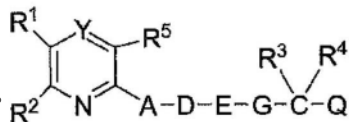
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

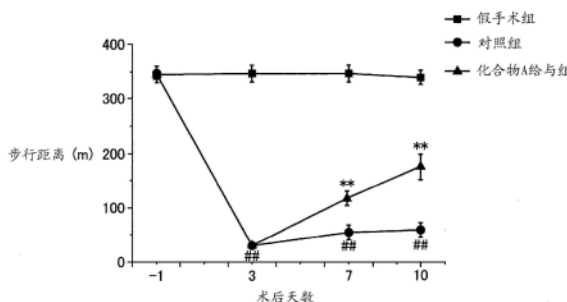
步态障碍治疗剂

(57) 摘要

本发明涉及含有通式(1)所示的杂环衍生物或其可药用盐作为有效成分的伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂。式(1)中,R¹、R²相同或不同,表示任选取代的芳基;R³、R⁴相同或不同,表示氢原子或烷基;R⁵表示氢原子、烷基或卤素原子;Y表示N或N→O;A表示NR⁶,R⁶表示氢原子、烷基等;D表示任选被羟基取代的亚烷基或亚烯基;E表示亚苯基或单键;G表示O、S等;Q表示羧基、烷氧基羰基等。

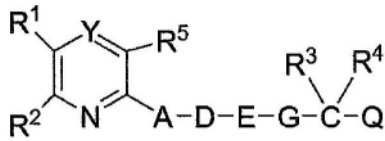


(1)



1. 伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂,其含有下述通式(1)所示的杂环衍生物或其可药用盐作为有效成分;

[化1]



(1)

式(1)中, R^1 、 R^2 相同或不同,表示任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的芳基;

R^3 、 R^4 相同或不同,表示氢原子或烷基;

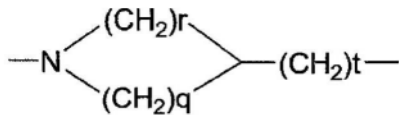
R^5 表示氢原子、烷基或卤素原子;

Y表示N或N→O;

A表示 NR^6 , R^6 表示氢原子、烷基、烯基或环烷基;

D表示任选被羟基取代的亚烷基或亚烯基,或A和D一起表示下式(2)所示的二价基团;

[化2]

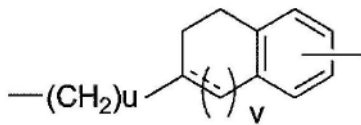


(2)

式(2)中,r表示0~2的整数,q表示2或3,t表示0~4的整数,

E表示亚苯基或单键,或D和E一起表示下式(3)所示的二价基团;

[化3]



(3)

(----表示单键或双键)

式(3)中,u表示0~2的整数,v表示0或1,

G表示O、S、SO或 SO_2 ;

Q表示羧基、烷氧基羰基、四唑基、氨基甲酰基、单烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或下式(4)所示的基团;

[化4]



(4)

式(4)中, R^7 表示氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或者羟基、或任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的下述1)~4)的任一个基团;

- 1) 烷基、
- 2) 芳基、
- 3) 芳基氧基、
- 4) 杂环基。

2. 根据权利要求1所述的步态障碍的治疗剂,其中,杂环衍生物(1)中, R^1 、 R^2 相同或不同,为任选被选自卤素原子、烷基和烷氧基中的1~3个取代基取代的苯基,

R^3 、 R^4 相同或不同,为氢原子或烷基,

R^5 为氢原子,

Y为N,

A为 NR^6 , R^6 为烷基,

D为亚烷基,

E为单键,

G为O,

Q为羧基或式(4)所示的基团, R^7 为氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或者羟基、或任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的下述1)~4)的任一个基团;

- 1) 烷基、
- 2) 芳基、
- 3) 芳基氧基、
- 4) 杂环基。

3. 根据权利要求1所述的步态障碍的治疗剂,其中,伴有缺血性疾病的患者为伴有闭塞性动脉硬化症的患者。

4. 根据权利要求1所述的步态障碍的治疗剂,其中,伴有闭塞性动脉硬化症的患者为被分类为选自Fontaine分类I~IV中的至少一者的患者。

5. 伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂,其含有2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}乙酸或者2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺或其可药用盐作为有效成分。

6. 根据权利要求5所述的步态障碍的治疗剂,其中,伴有缺血性疾病的患者为伴有闭塞性动脉硬化症的患者。

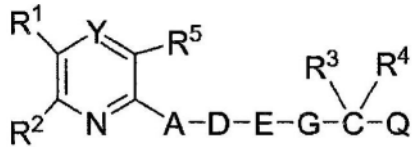
7. 根据权利要求5所述的步态障碍的治疗剂,其中,伴有闭塞性动脉硬化症的患者为被分类为选自Fontaine分类I~IV中的至少一者的患者。

步态障碍治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有下述通式(1)所示的杂环衍生物(以下称为“本杂环衍生物(1)”)或其可药用盐作为有效成分的伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂。

[0002] [化1]



[0003] 式(1)中, R^1 、 R^2 相同或不同,表示任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的芳基;

R^3 、 R^4 相同或不同,表示氢原子或烷基;

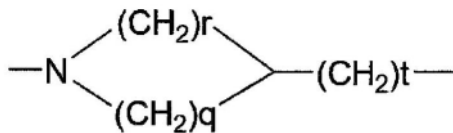
R^5 表示氢原子、烷基或卤素原子;

Y表示N或N→O;

A表示 NR^6 , R^6 表示氢原子、烷基、烯基或环烷基;

D表示任选被羟基取代的亚烷基或亚烯基,或A和D一起表示下式(2)所示的二价基团;

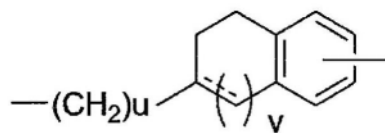
[0004] [化2]



[0005] [式(2)中,r表示0~2的整数,q表示2或3,t表示0~4的整数]

E表示亚苯基或单键,或D和E一起表示下式(3)所示的二价基团;

[0006] [化3]



(==== 表示单键或双键)

[0007] [式(3)中,u表示0~2的整数,v表示0或1]

G表示O、S、S₀或S₀₂;

Q表示羧基、烷氧基羰基、四唑基、氨基甲酰基、单烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或下式(4)所示的基团;

[0008] [化4]
-CONH-SO₂-R⁷
(4)

[0009] [式(4)中,R⁷表示氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或者羟基、或任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的下述1)~4)的任一个基团;

- 1) 烷基、
- 2) 芳基、
- 3) 芳基氧基、
- 4) 杂环基]

背景技术

[0010] 步态障碍是因神经性疾病、缺血性疾病而产生的障碍,显著降低患者的QOL。缺血性疾病的患者因血流的降低而容易形成血栓,特别是如果在足中流动的血流不足,则表现出寒冷感、麻痹、疼痛之类的症状,如果进一步恶化,则步行变得困难。

[0011] 作为PDE3抑制剂的西洛他唑作为用于改善基于慢性动脉闭塞症的溃疡、疼痛和寒冷感等各缺血性症状的医药品,在日本被批准上市(非专利文献1)。

[0012] 作为前列腺素I₂衍生物的贝前列素钠作为用于改善慢性动脉闭塞症所伴随的溃疡、疼痛和寒冷感的医药品,在日本被批准上市(非专利文献2)。

[0013] 然而,两种化合物均未被批准作为用于改善伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的医药品。

[0014] 另一方面,记载了本杂环衍生物(1)或其可药用盐作为前列腺素I₂受体激动剂,对缺血性疾病、例如肺高血压症、慢性动脉闭塞症的治疗是有用的(专利文献1)。然而,本杂环衍生物(1)或其可药用盐未报告改善伴有缺血性疾病的患者的寒冷感、麻痹、疼痛,进一步未报告改善伴有缺血性疾病的患者的步态障碍。

现有技术文献

专利文献

[0015] 专利文献1:国际公开第02/088084号

非专利文献

[0016] 非专利文献1:西洛他唑药品说明书

非专利文献2:贝前列素钠药品说明书

发明内容

发明要解决的课题

[0017] 本发明要解决的课题在于,提供伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的新型治疗剂。

用于解决课题的手段

[0018] 本发明人发现,本杂环衍生物(1)在大鼠中示出抗血栓作用,并且能够改善因缺血

而导致的步态障碍,从而完成了本发明。

[0019] 作为本发明的一个方式,可以举出例如含有本杂环衍生物(1)或其可药用盐作为有效成分的伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂。

发明效果

[0020] 通过本发明,能够提供可以安全使用的伴有缺血性疾病的患者的步态障碍的治疗剂。

附图说明

[0021] 图1示出大鼠缺血步态障碍模型中的2- {4- [N- (5,6-二苯基吡嗪-2-基) -N-异丙基氨基] 丁基氧基} -N- (甲基磺酰基) 乙酰胺 (以下称为“化合物A”) 的步态障碍改善效果。纵轴表示步行距离(m),横轴表示术后天数(天)。图中,圆圈标记表示假手术组,方形标记表示对照组,三角标记表示化合物A给与组。

具体实施方式

[0022] 本杂环衍生物(1)中,优选为例如下述化合物,其中,
R¹、R²相同或不同,为任选被选自卤素原子、烷基和烷氧基中的1~3个取代基取代的苯基,

R³、R⁴相同或不同,为氢原子或烷基,

R⁵为氢原子,

Y为N,

A为NR⁶,R⁶为烷基,

D为亚烷基,

E为单键,

G为O,

Q为羧基或式(4)所示的基团,R⁷为氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、或者羟基、或任选被选自卤素原子、烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基磺酰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基和硝基中的1~3个取代基取代的下述1)~4)的任一个基团。

- [0023] 1) 烷基、
2) 芳基、
3) 芳基氧基、
4) 杂环基。

[0024] 具体而言,优选为例如化合物A和2- {4- [N- (5,6-二苯基吡嗪-2-基) -N-异丙基氨基] 丁基氧基} 乙酸 (以下称为“化合物B”)。

[0025] 作为本发明中的“烷基”,可以举出直链状或支链状的碳原子数1~6的烷基,例如甲基、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、正己基、异己基。尤其优选为碳原子数1~4的烷基。

[0026] 作为本发明中的“卤代烷基”、“芳基烷基”、“烷硫基”、“烷氧基烷基”、“烷基磺酰基”、“单烷基氨基”、“二烷基氨基”、“单烷基氨基甲酰基”和“二烷基氨基甲酰基”的烷基部

分,可以举出与前述的烷基相同的烷基。

[0027] 作为本发明中的“烷氧基”,可以举出直链状或支链状的碳原子数1~6的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊基氧基、异戊基氧基、正己基氧基、异己基氧基。尤其优选为碳原子数1~4的烷氧基。

[0028] 作为本发明中的“烷氧基羰基”和“烷氧基烷基”的烷氧基部分,可以举出与前述的烷氧基相同的烷氧基。

[0029] 作为本发明中的“烯基”,可以举出直链状或支链状的碳原子数2~6的烯基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基。尤其优选为碳原子数3或4的烯基。

[0030] 作为本发明中的“环烷基”,可以举出碳原子数3~8的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。尤其优选为碳原子数5~7的环烷基。

[0031] 作为本发明中的“卤素原子”,可以举出例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0032] 作为本发明中的“芳基”,可以举出碳原子数6~10的芳基,例如苯基、1-萘基、2-萘基。尤其优选为苯基。

[0033] 作为本发明中的“芳基烷基”和“芳基氧基”的芳基部分,可以举出与前述的芳基相同的烷基。

[0034] 作为本发明中的“亚烷基”,可以举出直链状或支链状的碳原子数1~8的亚烷基,例如亚甲基、亚乙基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、七亚甲基、八亚甲基。尤其优选为碳原子数3~6的亚烷基,特别优选为碳原子数4的亚烷基。

[0035] 作为本发明中的“亚烯基”,可以举出直链状或支链状的碳原子数2~8的亚烯基,例如亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、1-亚丁烯基、2-亚丁烯基、3-亚丁烯基、1-亚戊烯基、2-亚戊烯基、3-亚戊烯基、4-亚戊烯基、4-甲基-3-亚戊烯基、1-亚己烯基、2-亚己烯基、3-亚己烯基、4-亚己烯基、5-亚己烯基、1-亚庚烯基、2-亚庚烯基、3-亚庚烯基、4-亚庚烯基、5-亚庚烯基、6-亚庚烯基、1-亚辛烯基、2-亚辛烯基、3-亚辛烯基、4-亚辛烯基、5-亚辛烯基、6-亚辛烯基、7-亚辛烯基。尤其优选为碳原子数3~6的亚烯基,特别优选为碳原子数4的亚烯基。

[0036] 作为本发明中的“杂环基”,可以举出下述(1)或(2)。(1)具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的1~4个杂原子的5或6元的芳香环基、或它们的苯稠合环,所述成环原子为氮原子或硫原子的情况下,所述氮原子、硫原子任选形成氧化物。可以举出例如1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、3-咪唑基、3-苯并咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、3-苯并噁吩基、1,3-噁唑-2-基、4-异噁唑基、2-噁唑基、5-噁唑基、2-苯并噁唑基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、2-苯并咪唑基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-吡唑基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、1,3,5-三嗪-2-基。

(2)作为成环原子任选包含相同或不同的1~4个氮原子、氧原子或硫原子的4~8元环的饱和环基、或它们的苯稠合环基,成环原子为氮原子或硫原子的情况下,所述氮原子、硫原子任选形成氧化物。可以举出例如哌啶子基(piperidino)、哌嗪基、3-甲基哌嗪-1-

基、高哌嗪基、吗啉代基、硫代吗啉代基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2-四氢呋喃基。

[0037] 本杂环衍生物(1)可以通过前述专利文献1(国际公开第02/088084号小册子)所述的方法合成。

[0038] 本杂环衍生物(1)可以直接以游离的碱或酸形式用作医药,也可以通过公知的方法制成可药用盐的形式使用。

[0039] 作为本杂环衍生物(1)示出碱性的情况的“盐”,可以举出例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢氟酸或者氢溴酸的无机酸的盐;或乙酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、丁二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸或者樟脑磺酸的有机酸的盐。

[0040] 作为本杂环衍生物(1)示出酸性的情况的“盐”,可以举出例如钠盐、钾盐等碱金属盐、或钙盐等碱土金属盐。

[0041] 本杂环衍生物(1)中存在几何异构体(Z体和E体),各几何异构体和它们的混合物也包括在本杂环衍生物(1)中。此外,本杂环衍生物(1)中存在具有手性碳的物质,各光学异构体和它们的外消旋体也包括在本杂环衍生物(1)中。光学异构体可以由如上所述得到的外消旋体利用其碱性,使用光学活性的酸(例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、10-樟脑磺酸),通过公知的方法进行光学拆分,或者将预先制备的光学活性的化合物用作原料,从而制造。

[0042] 本发明所涉及的步态障碍的治疗剂能够用于例如患者的步行距离、步行时间的改善。

[0043] 作为本发明的一个方式,患者的步行距离、步行时间的改善可以举出例如最大和/或无痛的步行时间和/或距离的改善。

[0044] 作为本发明的一个方式,患者为例如伴有缺血性疾病的患者,优选为伴有末梢动脉疾病、进一步优选为慢性动脉闭塞症或闭塞性动脉硬化症的患者,进一步优选为伴有闭塞性动脉硬化症的患者。

[0045] 作为本发明的一个方式,伴有缺血性疾病的患者为例如被分类为选自Fontaine分类I~IV中的至少一者的患者,优选为被分类为Fontaine分类II以上的患者,进一步优选为被分类为Fontaine分类II的患者。

[0046] 作为本发明的一个方式,伴有缺血性疾病的患者例如安静时ABI(ankle brachial index:踝肱指数)例如为0.99以下、优选为0.90以下。

[0047] 本发明所涉及的步态障碍的治疗剂可以直接含有本杂环衍生物(1),或在可药用无毒性且不活性的载体中以0.01~99.5%的范围内、优选以0.5~90%的范围内含有。

[0048] 作为上述载体,可以举出固体、半固体或液状的稀释剂、填充剂、其他的处方用的助剂。它们可以使用一种或二种以上。

[0049] 本发明所涉及的步态障碍的治疗剂可以以固体或液状的剂量单位,采取粉末剂、胶囊剂、片剂、糖衣剂、颗粒剂、散剂、混悬剂、液剂、糖浆剂、酏剂、锭剂等经口给与制剂、注射剂、栓剂等非经口给与制剂中任一形态。可以为缓释性制剂。它们之中,特别优选为片剂等经口给与制剂。

[0050] 粉末剂可以通过将本杂环衍生物(1)制成适当细度而制造。

[0051] 散剂可以通过将本杂环衍生物(1)制成适当细度,接着与同样细化的医药用载体、例如淀粉、甘露醇那样的可食用性碳水化合物混合而制造。可以任选添加风味剂、保存剂、

分散剂、着色剂、香料等。

[0052] 胶囊剂可以通过首先将如上所述形成粉末状的粉末剂、散剂或者如片剂的项目中描述的那样颗粒化的物质填充在例如明胶胶囊那样的胶囊外皮中而制造。也可以通过将润滑剂、流化剂、例如胶体状的二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、固体的聚乙二醇与形成粉末状的粉末剂、散剂混合,其后进行填充操作而制造。如果添加崩解剂、增溶剂、例如羧基甲基纤维素、羧基甲基纤维素钙、低取代度羟基丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧基甲基淀粉钠、碳酸钙、碳酸钠,则能够改善摄取胶囊剂时的医药的有效性。此外,也可以将本杂环衍生物(1)的微粉末在植物油、聚乙二醇、丙三醇、表面活性剂中混悬分散,将其用明胶片包裹而制成软胶囊剂。

[0053] 片剂可以通过在粉末化了的本杂环衍生物(1)中添加赋形剂而制作粉末混合物,进行颗粒化或块料化,接着,添加崩解剂或润滑剂后,压片,从而制造。

[0054] 粉末混合物可以通过将经适当粉末化的本杂环衍生物(1)与稀释剂、基剂混合而制造。根据需要,可以添加粘合剂(例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇)、溶解延迟剂(例如石蜡)、重吸收剂(例如季盐)、吸附剂(例如膨润土、高岭土)等。

[0055] 粉末混合物可以首先用粘合剂、例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶、纤维素溶液或高分子物质溶液湿润,搅拌混合,将其干燥,粉碎而制成颗粒。像这样,也可以替代将粉末颗粒化,而首先供于压片机后,将所得不完全形态的块料破碎而制成颗粒。像这样制作的颗粒中添加作为润滑剂的硬脂酸、硬脂酸盐、滑石、矿物油等,由此能够防止彼此附着。

[0056] 此外,片剂也可以不经过上述那样颗粒化、块料化的步骤,通过将本杂环衍生物(1)与流动性的不活性载体混合后直接压片,从而制造。

[0057] 可以对像这样制造的片剂实施膜包衣、糖衣。也可以使用由虫胶的密闭覆膜形成的透明或半透明的保护外皮;糖、高分子材料的外皮;和由蜡形成的抛光外皮。

[0058] 其他经口给与制剂、例如液剂、糖浆剂、锭剂、酏剂也可以以其一定量含有本杂环衍生物(1)的一定量的方式制成剂量单位形态。

[0059] 糖浆剂可以将本杂环衍生物(1)溶解在适当的香味水溶液中制造。酏剂可以通过使用非毒性的醇性载体而制造。

[0060] 混悬剂可以通过使本杂环衍生物(1)分散在非毒性载体中而制造。根据需要,可以添加增溶剂、乳化剂(例如乙氧基化的异硬脂醇类、聚氧乙烯山梨糖醇酯类)、保存剂、风味赋予剂(例如薄荷油、糖精)等。

[0061] 根据需要,可以将用于经口给与的剂量单位处方微胶囊化。该处方此外还可以通过进行包覆、或在高分子·蜡等中包埋,从而延长作用时间、持续释放。

[0062] 非经口给与制剂可以采取制成皮下·肌肉或静脉内注射用的液状剂量单位形态、例如溶液、悬浮液的形态。该非经口给与制剂可以通过将一定量的本杂环衍生物(1)在适合于注射目的的非毒性的液状载体、例如水性、油性的溶媒中混悬或溶解,接着,将该悬浮液或溶液灭菌,从而制造。为了使注射液等渗,可以添加非毒性的盐、盐溶液。此外,也可以添加稳定剂、保存剂、乳化剂等。

[0063] 栓剂可以使本杂环衍生物(1)在低熔点的在水中可溶或不溶的固体、例如聚乙二醇、可可脂、半合成的油脂[例如Witepsol(注册商标)]、高级酯类(例如棕榈酸肉豆蔻基酯)

或它们的混合物中溶解或混悬而制造。

[0064] 本发明所涉及的步态障碍的治疗剂的给与量根据体重、年龄等患者的状态、给与途径、症状的程度等不同,一般而言,对于成人,以本杂环衍生物(1)的量计,每天0.001mg~100mg的范围内是适当的,更优选为0.01mg~10mg的范围内。根据情况,在其以下也足够,或者相反也存在需要其以上的剂量的情况。此外,可以以1日1次至数次给与或间隔1日至数日给与。

[0065] 例如,对成人,可以以本杂环衍生物(1)计1次0.1mg或0.2mg从1日2次餐后经口给与开始,确认受试者的耐受性的同时,以7日以上的间隔以1次量计每次增加0.2mg至最大耐受剂量,确定维持剂量。最高剂量例如为0.8mg~1.6mg,任一剂量下均可以1日2次餐后经口给与。

实施例

[0066] 以下,举出试验例进一步详细说明本发明,但本发明不限于下述示出的范围。

[0067] 试验例1:大鼠FeCl₃诱导血栓模型中的抗血栓作用

(1) 溶媒的配制方法

将甲基纤维素(METULOSE(メトロース)、SM-400、信越化学工业)溶解在蒸馏水中,配制0.5w/v%甲基纤维素水溶液。

[0068] (2) 药液的配制方法

(a) 2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺(化合物A)

在化合物A中添加0.5w/v%甲基纤维素水溶液,配制0.5w/v%甲基纤维素水溶液中的化合物A:10mg/mL悬浮液。

(b) 贝前列腺素钠

在贝前列腺素钠中添加0.5w/v%甲基纤维素水溶液,配制0.5w/v%甲基纤维素水溶液中的贝前列腺素钠:1.0mg/mL水溶液。

(c) 西洛他唑

在西洛他唑中添加0.5w/v%甲基纤维素水溶液,配制西洛他唑:150或50mg/mL悬浮液。

[0069] (3) 试验方法

将氨基甲酸酯(和光纯药)溶解在生理食盐水(大塚制药工场)中,配制为0.3g/mL。将氨基甲酸酯生理食盐水溶液对大鼠的皮下以平均1kg体重4mL(1.2g/kg)给与,进行麻醉。麻醉效果不充分的情况下,以初始的给与量的约10%为单位适当增量。大鼠使用9~10周龄的雄性Wistar大鼠。

[0070] 切开大鼠的腹部,露出十二指肠,在从胃和十二指肠的边界附近起2-3mm下游侧,使用26G注射针和注射筒以化合物A和贝前列腺素钠1mL/kg、西洛他唑2mL/kg的剂量给与药物。

[0071] 切开大鼠的右大腿部的皮肤,露出大腿动脉并剥离静脉和神经。在剥离的大腿动脉下放置Parafilm,完全分离大腿动脉与静脉和神经。在大腿动脉上抵接激光多普勒流量计(ALF21、Advance)的探针,开始测定血流量(mL/min/g)。

[0072] 化合物A给与组在给与60分钟后、贝前列腺素钠给与组在给与30分钟后、西洛他唑

给与组在给与120分钟后,将浸透10w/w%FeCl₃水溶液的滤纸(2mm×5mm)放置在大腿动脉上,使用生物体测量数据处理系统(FLO-WB、Omegawave株式会社)记录血流量的变化。

[0073] (4) 结果

给与溶媒的对照组中,诱导血栓形成后平均约12~15分钟血管闭塞。另一方面,化合物A的10mg/kg给与组中,因诱导60分钟前的给与而使血管闭塞时间显著延长至约22分钟。贝前列素钠的1mg/kg给与组中,因诱导30分钟前的给与,将闭塞时间显著延长至约43分钟。应予说明,贝前列素钠的0.3mg/kg给与组中,未延长闭塞时间,进一步经过长时间观察到血压的降低(25%)。西洛他唑的两剂量均未延长闭塞时间。

[0074] 试验例2:大鼠缺血性步态障碍模型中的步行改善

(1) 试验方法

对Wistar系大鼠(雄性、7周龄)(日本Charles River公司制),使用跑步机(MK-680、室町机械公司制),在手术实施的6天前、5天前、4天前连续3天进行步行训练。手术前一天,测定步行距离的前值,对动物分租,进行假手术或下述i)所述的肠骨动脉结扎手术。

[0075] 手术实施后假手术组和对照组中,使用0.5w/v%甲基纤维素水溶液,药物给与组中,使用以0.6mg/mL含有化合物A的悬浮液(溶媒:0.5w/v%甲基纤维素水溶液),手术实施1天后1日2次反复经口给与化合物A(3mg/kg)9天。

[0076] 手术实施3天后、7天后和10天后,分别测定步行时间。基于所测定的步行时间算出步行距离。

[0077] i) 肠骨动脉结扎手术的方法

对大鼠腹腔内给与50mg/kg的戊巴比妥钠(Somnopentyl(注册商标)、Schering-Plough Animal Health),麻醉。麻醉不足的情况下,每次追加给与0.02~0.03mL(戊巴比妥钠量:1.3~1.9mg)Somnopentyl(注册商标)。麻醉下沿着正中中线切开腹部,露出左右的总肠骨动脉。在两侧的总肠骨动脉上施加缝合线(NESCOSUTURE silk braid 4号、Alfresa Pharma),其中枢侧使用结扎夹(Weck Hemoclip、small、Teleflex Medical)结扎各一个部位。进一步用缝合线在左右的肠骨动脉结扎各一个部位。结扎后对正中开腹的部分的腹膜和肌肉层使用缝合线缝合,缝合皮肤。缝合部适量涂布土霉素软膏(含有土霉素盐酸盐(oxytetracycline hydrochloride)和多粘菌素B硫酸盐(polymyxin B sulfate), pfizer),将注射用Viccillin(注册商标)S(氨苄西林钠50mg效价、氯唑西林钠50mg效价、明治制菓)溶解在1mL的生理食盐水(大塚生食注、大塚制药工场),将其中的0.1mL对大腿部进行肌肉注射。针对假手术组,也同样露出两总肠骨动脉,施加缝合线,不进行结扎,去除缝合线后关腹。肠骨动脉的结扎由数据管理负责人进行,其信息到试验结束为止不对步行试验负责人公开。

[0078] ii) 步行时间的测定方法

将跑步机的带的速度从15m/min起以3分钟单位以5m/min阶段提高速度至35m/min,将大鼠落到带后端的电刺激板上的时间记录为脱落时间,将5次脱落为止的时间记作步行时间。步行试验由步行试验负责人2名进行,跑步机启动的同时,按下每5条道设置的计时器(S058、seiko s-yard)的开始按钮,将脱落时间记录为分段时间。并且测定后将脱落时间记载在步行试验记录书上。测定以步行试验负责人不知道是哪一组的方式在盲测下进行。

[0079] iii) 步行训练的方法

为了使大鼠对跑步机上的步行适应,手术实施的6天前、5天前、4天前进行步行训练,选择该过程中对跑步机上的步行具有适应性的个体。步行训练时抗拒步行的个体、频繁脱落或返回的个体等作为对跑步机上的步行试验不具有适应性的个体,从使用对象中排除。

[0080] (2) 结果

如图1所示,通过给与化合物A,显著改善由于结扎肠骨动脉而产生的缺血所导致的步态障碍。

[0081] 应予说明,评价针对对照组,相对于假手术组利用t检验或Welch检验评价(##: $p < 0.01$)。此外,针对药物给与组,相对于对照组,利用t检验评价(**: $p < 0.01$)。

[0082] 试验例3:伴有闭塞性动脉硬化症的患者步态障碍的改善

作为安慰剂对照双盲对比试验,对日本人闭塞性动脉硬化症的患者(根据安静时ABI等选择),1日2次给与24~36周(剂量调节期:8~20周、剂量维持期:16周)安慰剂或司来帕格0.1~1.6mg。

[0083] 患者的步态障碍的改善使用跑步机确认最大步行时间等(Gartner法)。

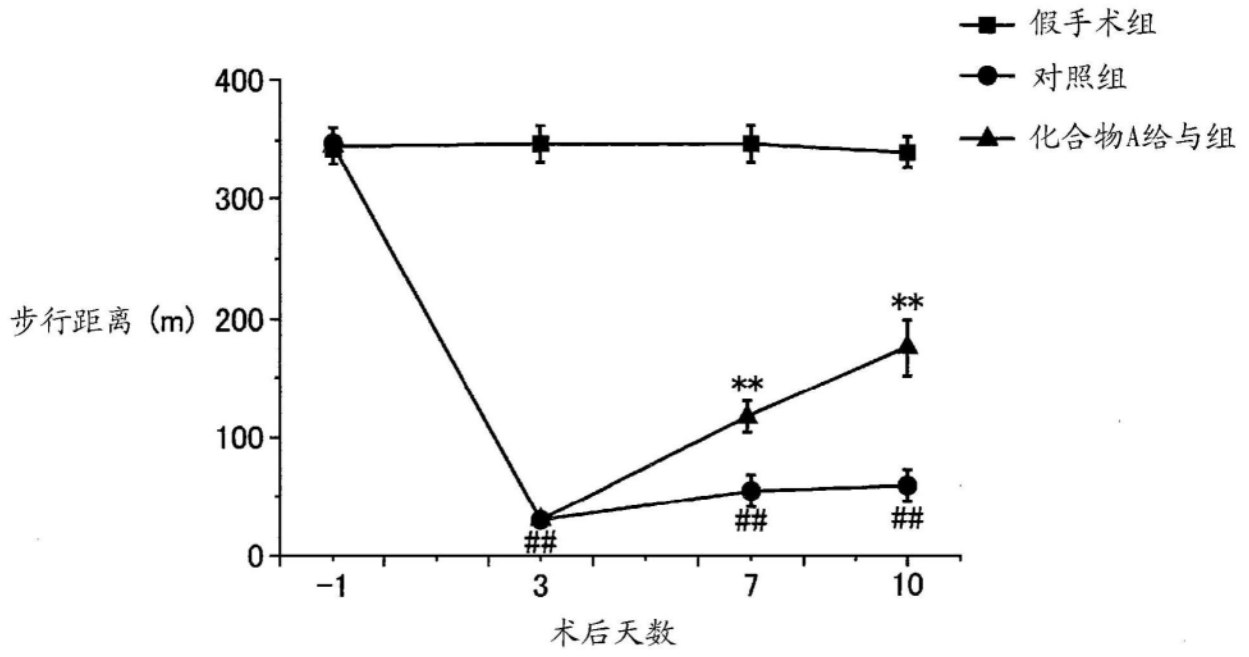


图1