

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A01N 43/54

A61K 31/505 C07C 69/96



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00819623.0

[43] 公开日 2003 年 11 月 5 日

[11] 公开号 CN 1454054A

[22] 申请日 2000.6.7 [21] 申请号 00819623.0

[86] 国际申请 PCT/US00/15515 2000.6.7

[87] 国际公布 WO01/93683 英 2001.12.13

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.6

[71] 申请人 沃特森药物公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 A·K·G·阿伯格

[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 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 用(R)-奥昔布宁和(R)-去乙基奥昔布宁治疗平滑肌机能亢进

[57] 摘要

基本不含对应的 S(+)-异构体的光学纯的奥昔布宁 R(-)-异构体和光学纯的去乙基奥昔布宁 R(-)-异构体, 是有效的抗胆碱能解痉药, 能有效减轻与膀胱平滑肌机能亢进相关的症状 - 例如尿失禁, 和与胃肠平滑肌机能亢进相关的症状 - 例如过敏性肠综合征。公开了使用光学纯的奥昔布宁和去乙基奥昔布宁的 R(-)-异构体治疗胆碱能介导的平滑肌机能亢进, 并减少与服用外消旋奥昔布宁或外消旋去乙基奥昔布宁相关的副作用的方法。

ISSN 1008-4274

1. 一种治疗尿失禁和其他涉及尿道的自主机能失调,同时减少伴随的与外消旋奥昔布宁相关的不利效应的倾向的方法,包括给需要此治疗的人服用治疗有效量的 R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中基本不含其相应的 S-对映体。

2. 治疗过敏性肠综合征(IBS)和其他涉及肠道的自主机能失调,同时降低或消除伴随的与母体化合物相关的不利的心脏副作用的方法,包括给需要这种治疗的哺乳动物服用治疗有效量的 R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中基本不含其相应的 S-对映体。

3. 一种治疗尿失禁和其他涉及尿道的自主机能失调,同时减少伴随的与外消旋奥昔布宁相关的不利作用的倾向的方法,包括给需要此治疗的人服用治疗有效量的 R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中基本不含其相应的 S-对映体。

4. 治疗过敏性肠综合征(IBS)和其他涉及肠道的自主机能失调,同时降低或消除伴随的与母体化合物相关的不利的心脏副作用的方法,包括给需要这种治疗的哺乳动物服用治疗有效量的 R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中基本不含其相应的 S-对映体。

5. 权利要求 1 和 2 所述的方法,其中 R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过吸入或通过胃肠外、透皮、直肠、舌下或口服给药。

6. 权利要求 3 或 4 所述的方法,其中 R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过吸入或通过胃肠外、透皮、直肠、舌下或口服给药。

7. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中 R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过口服给药。

8. 权利要求3或4所述的方法, 其中R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过口服给药。

9. 权利要求1或2所述的方法, 其中R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物以延长释放的制剂口服给药。

10. 权利要求3或4所述的方法, 其中R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物以延长释放的制剂口服给药。

11. 权利要求1或2所述的方法, 其中R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物透皮给药。

12. 权利要求3或4所述的方法, 其中R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物透皮给药。

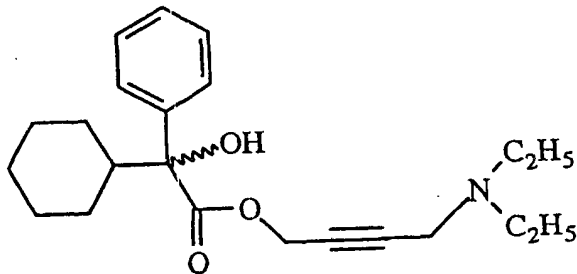
13. 权利要求1或2所述的方法, 其中R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物按约1mg至约200mg/日的剂量给药。

14. 权利要求3或4所述的方法, 其中R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物按约1mg至约200mg/日的剂量给药。

用(R)-奥昔布宁和(R)-去乙基  
奥昔布宁治疗平滑肌机能亢进

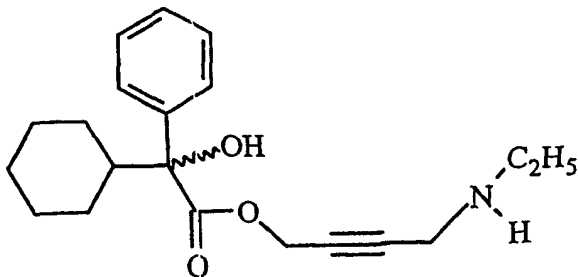
技术领域

本发明涉及4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯的旋光性R(-)-异构体及其称为R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯的旋光性的代谢产物。化合物4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯的通用名为奥昔布宁(oxybutynin)(OXY),是被批准的治疗尿失禁的药物,治疗胃肠平滑肌机能亢进也是有效的。



奥昔布宁(OXY)

化合物4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羟乙酸酯被称为去乙基奥昔布宁(DEO), 并有以下化学结构:



去乙基奥昔布宁(DEO)

背景技术

外消旋奥昔布宁(OXY)治疗性地用于治疗平滑肌机能亢进,例如尿失禁。OXY通过抑制平滑肌上的乙酰胆碱受体发挥解痉功效。OXY对于毒蕈

碱的乙酰胆碱受体有超过烟碱受体的选择性，结果，骨骼神经肌肉接点未观察到阻滞效果。

对于病情以非自主膀胱收缩为特征的病人，临床研究证实 OXY 增加膀胱容量、减少逼尿肌的非自主收缩的频次，并延迟初期的排尿欲望。OXY 因此在治疗和预防失控的和频繁的自主排尿方面是有效的。因为追求治疗性的抗毒蕈碱的效果，用此药物不能避免 OXY 的抗毒蕈碱的副作用，例如瞳孔放大、口腔干燥和心动过速(Lish 等, 1965)。

外消旋奥昔布宁由 50%R(-)-奥昔布宁和 50%S(+)-奥昔布宁的混合物构成。已显示 OXY 的几乎所有抗胆碱能活性存在于 R(-)-异构体中，而 S(+)-异构体仅携带少部分药物的抗胆碱能活性(Noronha-Blob 等, 1991 和 Smith 等, 1998.)

临床上，已在服用 OXY 后的人体中鉴别出 OXY 的重要代谢产物，并称为去乙基奥昔布宁(DEO)。第二代谢产物，被称为 N-氧化-奥昔布宁。N-氧化-奥昔布宁是治疗活性的化合物，但可能不是化学稳定的(Lindeke 等, 1981)。

### 发明概述

现在意外地发现奥昔布宁和去乙基奥昔布宁的 S(+)-异构体携带奥昔布宁的重要的血管抑制活性。所有接受外消旋奥昔布宁的病人，特别是上年纪的病人或以前有心血管疾病的病人，均涉及这种不需要的副作用。当给予实验动物时，已发现奥昔布宁的 R(-)-异构体完全意外地比 S(+)-异构体能更好地被承受。现在已进一步发现，当与其相应的外消旋体和光学对映体比较时，奥昔布宁和去乙基奥昔布宁的 R(-)-异构体提供更优的治疗效果。因此，本发明的活性化合物是奥昔布宁的 R(-)-异构体和去乙基奥昔布宁的 R(-)-异构体。

### 化学性质

外消旋奥昔布宁是 4-二乙氨基-2-丁炔基-环己基-羧基-苯乙酸酯, 也称为 4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯, 此处又称为 OXY. USAN 委员会 (USAN Council) 给外消旋奥昔布宁盐酸盐的通用名是氯化奥昔布宁; 它以 Ditropan<sup>®</sup> 的名称销售。

R(-)-奥昔布宁是 R(-)-4-二乙氨基-2-丁炔基-环己基-羧基-苯乙酸酯, 此处也称为 R-OXY. 此化合物及其任何盐没有通用名。

外消旋去乙基奥昔布宁是 4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯, 已知是奥昔布宁的代谢产物 (Hughes K.M. 等 1992)。本文将此化合物称为 DEO. 此化合物及其任何的盐没有通用名。

R(-)-去乙基奥昔布宁是 R(-)-4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯, 本文也称其为 R-DEO. 此化合物及其任何的盐没有通用名。

制备 R-OXY 的全部过程包括:

- (a) 从二氯丁炔制备 4-二乙氨基-2-丁炔基氯,
- (b) 用标准的酯化技术, 使环己基苯乙醇酸的单一 R-对映体与制备的 4-二乙氨基-2-丁炔基氯反应产生 4-二乙氨基-2-丁炔基环己基苯基羧乙酸酯的 R-对映体。

制备 R-DEO 的过程包括:

- (a) 从二氯丁炔制备 4-乙氨基-2-丁炔基氯的侧链
- (b) 用标准的酯化技术, 使环己基苯乙醇酸的 R-对映体与选择的侧链反应, 产生 4-乙氨基-2-丁炔基环己基苯基-羧乙酸酯的 R(-) 对映体。

制备本发明的化合物的另一种方法包括制备羧基化的侧链代替上述

卤化的侧链。

外消旋环己基苯乙醇酸能商业化地得自 SIPSY 化学公司, 2137 Route 33, Suite 2, Hamilton Square, NJ08690.

通过拆分外消旋环己基苯乙醇酸或通过手性合成可以得到环己基苯乙醇酸的 R-对映体。

用常规方法, 例如用手性酸对非对映体盐进行分步结晶, 也可以通过拆分外消旋材料制备 R-OXY 和 R-DEO。本领域技术人员已知的其他拆分的标准方法包括但不限于手性反应物的简单结晶和色谱法, 也可以采用。

#### 剂量、剂型、药物组合物

将根据被治疗的疾病的严重程度和性质及给药途径而改变本发明的化合物在疾病的急性和慢性处理中预防性或治疗性给药剂量的大小。也将根据病人个体的年龄、体重和反应改变给药的剂量和频率。一般地, 本发明的化合物对于本文所述的疾病的每日总剂量从约 1mg 至约 100mg, 可以是单次剂量或分次剂量, 优选分次的剂量。在病人的治疗中, 治疗应从较低剂量开始, 大概为约 0.5mg 至约 25mg, 根据病人普遍的反应可以增加到约 200mg。还进一步建议: 大于 65 岁和肾或肝功能受损的病人开始接受低剂量, 根据他们的个体反应和血浆药物浓度逐渐递增给药 (be titrated)。如对本领域技术人员显而易见的, 可能必需使用在此范围之外的剂量。另外, 显然临床医师或主治医师结合个体病人的反应将知道如何和在何时中断、调整或终止治疗。术语“治疗有效量”和“足以治疗尿失禁但不足以引起不利效应的量”包含在上述剂量和给药频次的计划中。

可以采用任何适宜的给药途径为病人提供本发明化合物的有效剂量。例如, 可以采用口服、舌下、直肠、胃肠外(皮下、肌内、静脉内)、

眼内、透皮、气雾剂和类似的给药形式。剂型包括片剂、锭剂、分散液、悬浮液、溶液、胶囊、微囊系统、喷雾剂、透皮释放系统及类似剂型。

本发明的药物组合物含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分，还可以含有药学上可接受的载体，及可选的其他治疗性成分。

术语“药学上可接受的盐或溶剂化物”或“其药学上可接受的盐或溶剂化物”指从药学上可接受的无毒的酸制备的盐或溶剂化物。对本发明的化合物而言适宜的药学上可接受的酸加成盐包括醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对-甲苯磺酸盐及类似的盐。特别优选盐酸盐。

本发明的组合物包括悬浮液、溶液、酏剂或固体剂型。载体，例如淀粉、糖和微晶纤维素、稀释剂、制粒剂 (granulating agents)、润滑剂、粘合剂、崩解剂及类似物适于口服固体制剂 (例如粉末、胶囊和片剂)，与口服液体制剂相比，更优选口服固体制剂。

由于给药方便，片剂和胶囊代表有利的口服单位剂量剂型，在这种情况下，使用固体药物载体。如果需要，可以用标准的水性和非水性技术对片剂包衣。

除上述通常的剂型外，本发明的化合物也可以通过控制释放工具和传递装置 - 例如美国专利:3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 和 4,008,719, 以及 PCT 申请 W092/20377 记载的进行给药，将其公开的内容结合于此作为参考。

适于口服给药的本发明的药物组合物可以是分散的单位剂量剂型，例如每个含有预定量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂，还可以是粉末或颗粒，或水性液体、非水液体、水包油乳剂或油包水液态乳剂中的溶液或悬浮液。可以用任何药剂学方法制备这些组合物，但所有方法包括使活性成分与构成一或多种必需成分的载体结合在一起的步骤。一般地，如下制备组合物：通过将活性成分与液态载体或微细分散的固态载体或同时与二者均匀而密切地混合，然后如果需要将产品制成需要的形状，如在外消旋混合物中已知的那样。

例如，可以通过例如压缩或模塑，可选地，与一或多种附加成分制成片剂。可以在适宜的机械中压缩自由流动状态—例如粉末或颗粒态的活性成分，可选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂活性成分混合，制备压缩片剂。可以将惰性液体稀释剂湿润的粉末化的化合物的混合物在适宜的机械中模塑而制备模塑片剂。所有上述技术对药物领域的技术人员而言都是已知的。每个片剂可以含有约 0.5mg 至约 25mg 活性成分。

## 实施例

### 实施例 1

#### 口服单位剂型的配方

片剂：

成分	每片	每批 10,000 片
R-OXY 或 R-DEO	5mg	50g
微晶纤维素	30mg	300g
乳糖	70mg	700g
硬脂酸钙	2mg	20g
FD&C 兰色#1 Lake	0.03mg	300mg

本发明所选择的化合物与乳糖和纤维素混合，直至形成均匀的混合物。加入色淀 (lake) 并进一步混合。最终混入硬脂酸钙，用 9/32 英寸 (7mm) 浅凹冲头将产生的混合物压缩成片剂。可以改变活性成分与赋形剂或与片剂最终重量的比例制备具有其他强度的片剂。

通过以下研究确认了本发明化合物意外的用途。

## 例 2

### 药理学研究

#### 材料和方法

##### 1. 大鼠的急性毒性

对通过静脉或口服接受逐渐增大剂量的实验化合物的清醒的白变种小鼠进行实验。

##### 2. 配体结合研究: 毒蕈碱的受体

在从感染杆状病毒并表达人重组的毒蕈碱受体亚型的 SF9 细胞制备的细胞膜上进行本实验。在与试验药品和适当的放射性配体共同孵育并洗涤后，使用市售的闪烁鸡尾酒合剂 (scintillation cocktail)，用液体闪烁计数器测定结合的放射性。结合到每个受体上的特定的放射性配体定义为在存在过量的非标记配体的条件下测得的总结合与非特异结合之间的差值。用竞争曲线的非线性回归分析确定  $IC_{50}$  值 (抑制 50% 特异性结合需要的浓度)。用 Sigmaplot™ 软件通过曲线拟合得到这些参数。

##### 3. 心脏副作用研究

用新制备的 dialurethane sodium 麻醉雄性豚鼠 (450-600g)。在颈静脉插入导管进行实验药物的静脉给药，并暴露气管和插入导管。放置皮下电极进行 Lead II 心电图记录，在 Grass Polygraph 多波记录仪上监测，纸速为 50mm/秒。完成手术后使动物稳定 30 分钟，然后以 10 分钟间隔制备 3 个基线 EKG 记录。然后给动物一个剂量的实验化合物或载体，

作为持续 30 分钟的静脉输注。用 EKG 记录测定 QT 间隔和心率。为补偿心率的差异，按本领域技术人员已知的方法从 QT-和 RR-间隔计算 QTc。QTc 的延长指示由延迟的校正钾通道的抑制引起的延长的动作电位。QTc 延长是药物-例如特罗地林、特非那定和阿司咪唑(现在已从市场上撤回)引起 Torsades de Pointes 心室纤颤的已知原因。

#### 4. 抗毒蕈碱/解痉活性方面的功能特征

从重 400-600g 的雄性 Hartley 豚鼠体中取出膀胱平滑肌或肠平滑肌组织条。用类似于 Kachur 等, 1988 及 Noronha-Blob 和 Kachur, 1991 记载的方法进行实验。从重 400-600g 的雄性 Hartley 豚鼠的膀胱体取出膀胱平滑肌组织条(约 10mm 长, 1.5mm 宽)。按本领域已知的方法制备豚鼠结肠的纵平滑肌(Acta Physiol Scand64:15-27, 1965)。将组织悬浮在以下组成(以 mM 计)或类似组成的用氧处理的缓冲液中: NaCl, 133; KCl, 4.7; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; MgSO<sub>4</sub>, 0.6; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.3; NaHCO<sub>3</sub>, 16.3 和葡萄糖, 7.7。将其保持在 37.5℃。在墨水打印的多波记录仪上用等距传感器(isometric transducers)(Model FT-10)记录收缩。

在每个实验中, 从同一动物最多取得 7 条膀胱平滑肌条或最多 4 条肠平滑肌条, 悬浮在组织腔中, 在进行实验前使其与温育溶液(bathing solution)平衡 1 小时。

为评价各组织的活力并作为参考, 用 KCl 代替组织介质中的 NaCl 而使介质中 KCl 的浓度达到 137.7mM, 初始性地记录每个组织条对暴露于组织介质产生反应而导致的收缩。随后回到标准介质中, 再暴露于逐渐增加的碳酸胆碱浓度中, 分别暴露 在每个浓度中直到记录下反应峰即可。然后将一个未处理的条和/或一个暴露于测试溶液中的条作为对照组织, 其余每个条在拮抗剂的一个浓度中暴露 1 小时。最后, 第二次记录暴露于 137.7mM KCl 后对碳酸胆碱增加的浓度的反应。为确定是否拮抗剂降低了对激动剂的反应峰, 将每个组织条在第二次测定中产生的峰值张力(the peak tension)表示为第一次浓度-效应测定中产生的峰值张力的百分数。然后, 对于每个拮抗剂, 用标准的统计学方法分析产生的数

据。

### 等同方案

仅通过常规试验，本领域的技术人员将认识到或能确定本文记载的本发明的特定实施例的许多等同方案。这些等同方案包括多种药学上可接受的盐或溶剂化类型，例如硫酸盐、富马酸盐、氢溴化物、盐酸盐、二盐酸化物、甲磺酸盐、羟基萘甲酸盐、氯代茶碱或它们的水合物形式中的适当的一或其他种，见默克索引 (Merck Index)，11 版(1989)，条款 9089、209、3927、4628、8223、5053、5836、8142、2347、7765、1840、9720、7461、1317、4159 和 963，和结合在本文中的参考文献，和 Am. Rev. Resp. Dis. 1988, 137: (4;2/2) 32。如本文所述，这些等同方案也包括本发明的至少一种化合物与用于对抗哺乳动物疾病的任何其他药物共同给药。这些等同物也包括本发明的至少一种化合物与任何其他可以用于治疗尿失禁或肠机能亢进的药物联用的化合物或药物共同给药。医药领域的技术人员也将认识到可以优选比所指剂量高或低的剂量，这些剂量可以按比本文建议的多或少的频次给药。

本领域的技术人员将认识到平滑肌机能亢进可以表现在各种类型的平滑肌中，即膀胱平滑肌、胃肠道平滑肌、肾和胆囊平滑肌。

本领域的技术人员将认识到，肠机能亢进性疾病包括过敏性肠综合征 (IBS)，泌尿膀胱机能亢进性疾病包括尿失禁，肾和胆囊、胆管机能亢进包括引起肾和胆结石疼痛的疾病。

药学领域的技术人员将认识到，本发明有确定的药理学性质(例如作用于各种类型受体的抗毒蕈碱的活性、钙拮抗剂活性、对各种类型平滑肌的解痉活性，等)的化合物对于除本文所列之外的其他适应症也是有效的。这些适应症等同于本文所述的本发明的特定实施方案。

所有的等同方案都包含在本发明的范围内。