

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/415

A61P 25/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97197794.1

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105560C

[22] 申请日 1997.8.12 [21] 申请号 97197794.1

[30] 优先权

[32] 1996.8.12 [33] FR [31] 96/10118

[86] 国际申请 PCT/FR97/01480 1997.8.12

[87] 国际公布 WO98/06393 法 1998.2.19

[85] 进入国家阶段日期 1999.3.10

[71] 专利权人 皮埃尔法博赫药品公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 M·马里安 J·C·马泰尔

F·科帕尔特 T·伊姆伯特

[56] 参考文献

CN1097006A 1995.01.04 C07D221/22

US4889855A 1989.12.26 C07D487/04

US5273989A 1993.12.28 A61K31/42

审查员 王 宏

[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

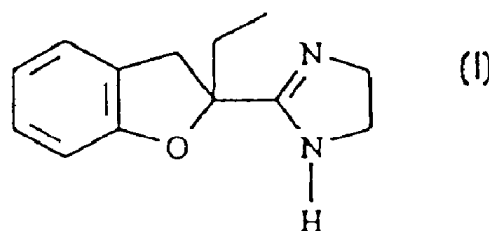
代理人 陈文平

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 依法克生用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的药物的应用

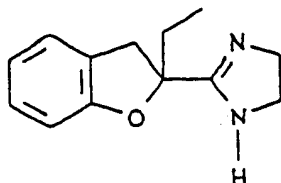
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物依法克生以及其治疗学上可接受的盐, 其外消旋形式或其旋光异构体用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的药物的应用。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 下式的化合物依法克生：



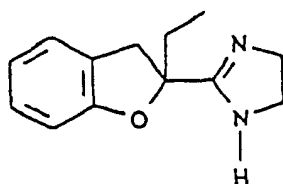
以及其治疗学上可接受的盐，其外消旋混合物或其旋光异构体用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的药物的应用。

2. 根据权利要求1的用途，其中所述药物包含7-40mg 依法克生。

依法克生用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的 药物的应用

发明领域

本发明涉及下式的化合物依法克生 (Efaroxan) :



以及其治疗学上可接受的盐, 其外消旋形式或其旋光异构体用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的药物的应用。

本发明的主题是用依法克生获得用于治疗亨廷顿舞蹈病和控制其发展的神经保护药物的应用。

发明背景

亨廷顿舞蹈病被认为是纹状体中 γ -氨基丁酸能和胆碱能系统受到损伤的病理结果, 这种损伤是由于兴奋毒性物质对复合物: 离子通道-NMDA受体的作用产生的。

亨廷顿舞蹈病的临床表征为运动病, 尤其是异常的舞蹈样运动, 其逐渐加剧并随后伴随言语徐缓和肌肉强直以及神经精神问题, 例如抑郁、自杀倾向及人格和识别障碍。这些疾病很早期表现为视觉性空间敏锐性丧失, 几年之后可发展为舞蹈样运动, 并有在额叶受损的患者中观察到的识别能力的丧失。

该种疾病的一个特别方面是记忆丧失, 尤其是回忆功能丧失。从神经病理学角度来说, 该种疾病的一个特征是纹状体明显萎缩, 其中传出系统和中间神经元受损, 并伴随明显的神经胶质增生。在苍白球、丘脑、黑质、蓝斑和皮层中也观察到了相同的现象, 只是程度较轻。

目前还没有可用来治疗或延缓亨廷顿舞蹈病发展的治疗方法。

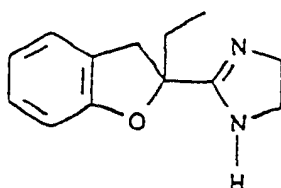
已知依法克生：2-[2-(2-乙基-2,3-二氢苯并呋喃基)]-2-咪唑啉，对 α_2 -肾上腺素能受体具有拮抗作用。该化合物和其作为抗抑郁剂和抗偏头痛药物的治疗应用公开于专利申请 GB 2102422。该化合物还记载于专利申请 WO 92/05171，其中还揭示了其左旋对映体作为钾通道阻断剂治疗糖尿病的作用。

我们的专利 WO 94/00715 和 WO 94/00841 还涉及了依法克生在治疗巴金森氏病和阿尔茨海默氏病中的应用。

发明的详细描述

本发明涉及依法克生用于制备治疗亨廷顿舞蹈病的药物的应用。

术语依法克生是指下式化合物：



其治疗学上可接受的盐，其外消旋混合物或其旋光异构体。

药理学研究：

喹啉酸，色氨酸的一种内源性代谢产物，作为 NMDA 受体的有力激动剂（欧洲药理学杂志(Eur. J. Pharm(1981), 72, 411)。当注入大鼠和猴子的纹状体时，它引起的神经化学和形态学变化类似于在亨廷顿舞蹈病中观察到的变化（生命科学(Life Sci.), (1984), 35, 19)，并且还表现出空间敏锐性、识别能力和回忆功能的缺陷。这种对纹状体的损害解释了亨廷顿舞蹈病（行为与脑研究(Behav. Brain Res.), (1978), 24, 125)。

在患有该病的大脑中，合成喹啉酸的酶 3-羟基氨基葡萄糖加氧酶(3-HAO)的水平增高了。此外，犬尿喹啉酸（另一种色氨酸代谢物和喹啉酸拮抗剂）的水平降低了，这暗示了在患有亨廷顿舞蹈病的大脑中这两种酸 - 喹啉

酸和犬尿喹啉酸之间的平衡较差（药理学综述(Pharmacol. Rev.), 1993, 45, 309）。

能恢复该模型纹状体的功能的药理学方法可用于治疗人亨廷顿舞蹈病的运动和识别症状（神经科学杂志(J. Neuroscience), (1988), 8, 3901 和药理学综述(Pharmacol. Rev.) (1993), 45, 309）。

测量的参数是：

- 1) 纹状体中胆碱乙酰转移酶(ChAT)的活性是大脑该部分中胆碱能神经元的标志。在纹状体内注射喹啉酸后，ChAT 活性的降低是纹状体胆碱能神经元丧失的定量量度，并与大脑该部分中神经中毒性损伤程度有关。在该模型中，药物减低由喹啉酸诱导的 ChAT 活性丧失的能力被认为是对纹状体胆碱能系统完整性的保护或恢复作用的指示。T. W. Stone(药理学综述 (Pharmacol. Rev.), 1993, 45, 309) 、M. F. Beal 等(神经科学杂志(J. Neurosci.), 1988, 8, 3901)及 M. Miyamoto 和 J. T. Coyle(Exptl. Neurol. 1990, 108, 38)描述了所用的这种模型。
- 2) 由阿朴吗啡诱导的旋转行为，是传出纹状体系统失调的指示，C. J. Pycock(神经科学(Neuroscience), 1980, 5, 461)描述了该模型。该出版物概述了一些证据，说明动物的纹状体受兴奋毒素（例如喹啉酸）单侧损伤，使接受了阿朴吗啡的动物产生旋转（同侧的）行为并且其旋转的程度与损伤的程度相关。药物降低阿朴吗啡所诱导旋转次数的能力被认为是对纹状体传出神经元功能完整性的保护和恢复作用的指示。

附图简述

图 1 表明在大鼠纹状体中由喹啉酸诱导的 ChAT 活性的丧失，和所达到的保护效果。

图 2 表明了在被喹啉酸损伤的大鼠中阿朴吗啡诱发的旋转，还表明依法克生减弱了该作用。

具体实施方式

结果如下：

1) ChAT 活性：

大鼠纹状体单侧注射喹啉酸(150 nmol)两周后，ChAT 降低为正常活性(在纹状体未受损伤下测定)的 $26 \pm 8\%$ (平均值 $\pm$ SEM)。

从注射喹啉酸的当天开始，每天给药 3 次，每次 0.63 mg/kg 依法克生，给药 7 天，部分减少了 ChAT 活性的丧失。从附图 1 可以看出，此处该活性仅降低为正常活性的 $56 \pm 7\%$ (平均值 $\pm$ SEM)，该附图中表明在大鼠纹状体中由喹啉酸诱导的 ChAT 活性的丧失，和所达到的保护效果。

2) 旋转行为试验：

在如上注射了喹啉酸的动物中，注射 0.63 mg/kg 阿朴吗啡，两周后诱发了单侧旋转(256 ± 29 转/小时，平均值 $\pm$ SEM)。如上给药 0.63 mg/kg 依法克生，每天 3 次，给药 7 天，单侧旋转的次数降低到 43% (达 147 ± 24 转/小时，平均值 $\pm$ SEM)，正如附图 2 所示，图中表明了在被喹啉酸损伤的大鼠中阿朴吗啡诱发的旋转，还表明依法克生减弱了该作用。

上面的结果表明依法克生有益于降低喹啉酸在纹状体中的有害兴奋毒性作用，并且有益于预防其中涉及谷氨酸受体的神经毒性疾病。

因此，依法克生可用作治疗、延缓或预防亨廷顿舞蹈病发展的药物。

药物研究：

构成本发明一部分的药物组合物是以明胶胶囊或片剂形式对人口服给药的，每天给药一次或多次，每剂含 1-200 mg，更优选 7、20、30 和 40 mg 活性成分；或者以注射液的形式静脉内给药，每剂注射液含

有 0.1-10 mg 依法克生。

临床研究：

对一组表现出亨廷顿舞蹈病症状的患者以 30 mg 每剂给予依法克生，每天 3 次。结果表明有约 30 % 病例改善了行为。

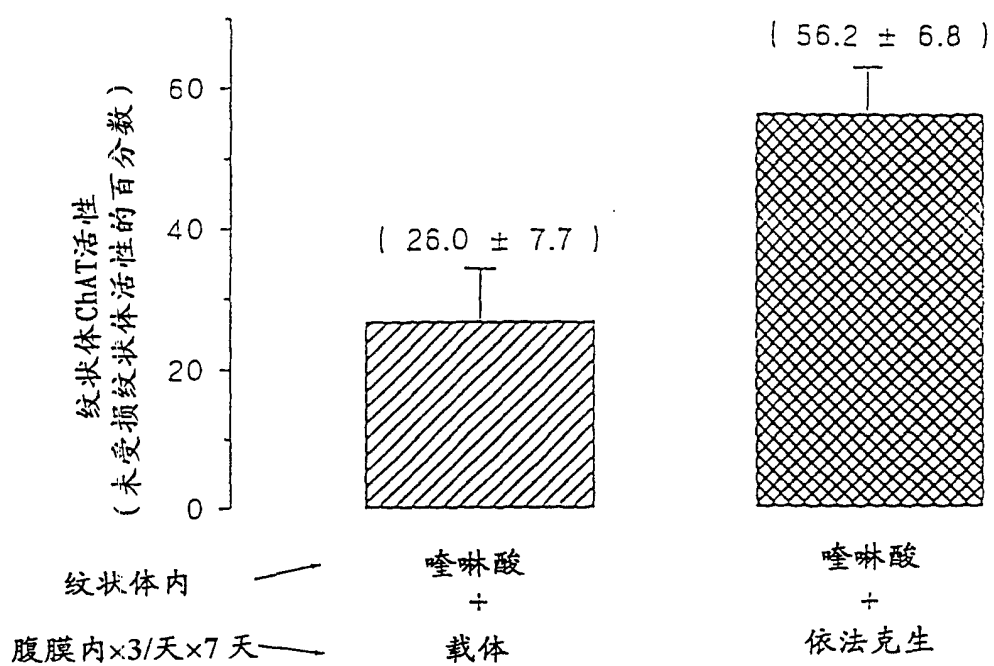


图1

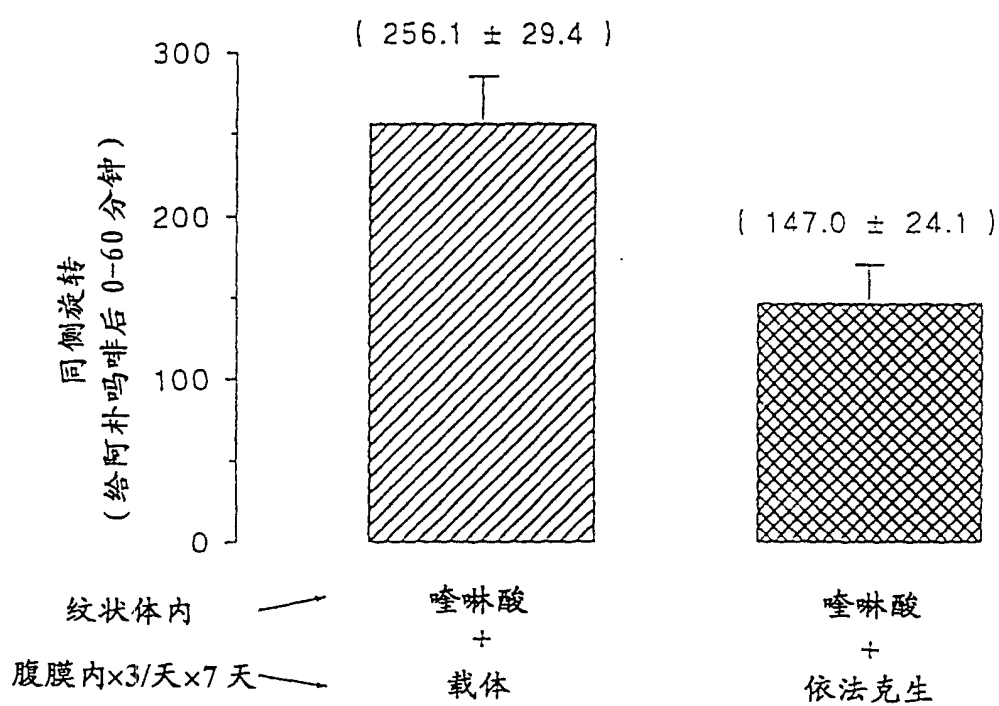


图 2