



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109937037 A

(43)申请公布日 2019.06.25

(21)申请号 201880003982.6

(22)申请日 2018.01.02

(30)优先权数据

17150176.0 2017.01.03 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/050009 2018.01.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/127469 EN 2018.07.12

(71)申请人 东佩制药股份公司

地址 意大利,米兰

(72)发明人 M·阿莱格雷蒂 A·阿拉米尼

M·C·切斯塔 G·比安基尼

L·布兰多利尼

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 韩文华

(51)Int.Cl.

A61K 31/255(2006.01)

A61K 31/421(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

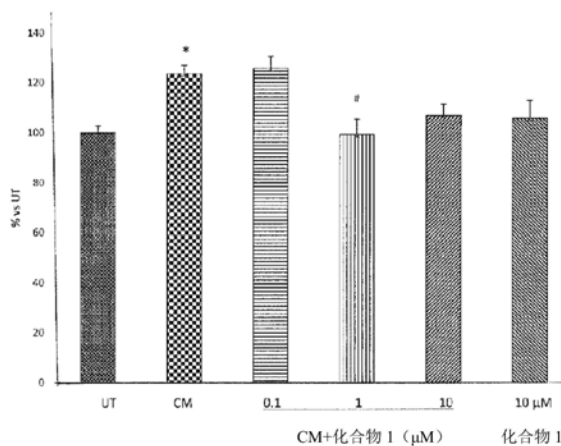
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗某些泌尿疾病的IL-8抑制剂

(57)摘要

本发明涉及用于治疗慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPSP)和良性前列腺增生的IL-8抑制剂化合物。

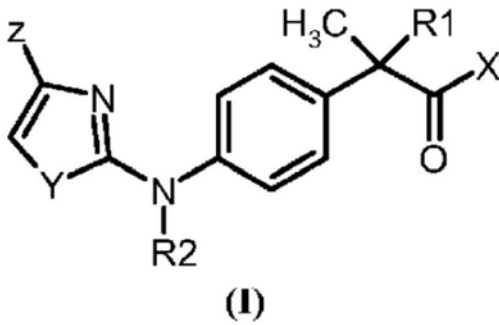


1. IL-8抑制剂用于治疗和/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (CP/CPPS) 和良性前列腺增生的用途。

2. 根据权利要求1所述的IL-8抑制剂的用途,所述IL-8抑制剂是CXCR1抑制剂、或CXCR1和CXCR2的双重抑制剂。

3. 根据权利要求1或2所述的IL-8抑制剂的用途,所述IL-8抑制剂选自小分子、抗体或肽。

4. 根据权利要求1至3所述的IL-8抑制剂的用途,所述IL-8抑制剂具有式(I)



及其药学上可接受的盐,

其中,

R1是氢;

X是OH;

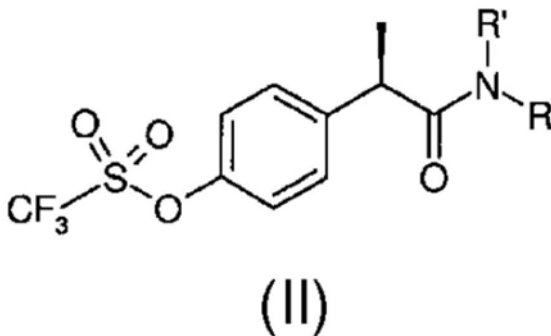
R2是氢或直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

Y是选自S、O和N的杂原子;

Z选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

5. 根据权利要求1至4所述的IL-8抑制剂的用途,其中所述IL-8抑制剂选自:(R,S)-2-(4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基]苯基)丙酸和(2S)-2-(4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基]苯基)丙酸,优选其钠盐。

6. 根据权利要求1至3所述的IL-8抑制剂的用途,其中所述IL-8抑制剂具有式(II)



及其药学上可接受的盐,

其中,

R'是氢;

R是式SO<sub>2</sub>Ra的残基,其中Ra是直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

7. 根据权利要求1至3和6所述的IL-8抑制剂的用途,其中所述IL-8抑制剂是R(-)-2-

[(4'-三氟甲磺酰氧基)苯基]-N-甲磺酰丙酰胺,优选其钠盐。

8. 一种包含IL-8抑制剂的药物组合物,其用于前述权利要求中任一项所述的用途。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,还包含至少一种其他药学活性化合物。

10. 一种用于权利要求1至7中任一项所述的用途的产品或试剂盒,其包含:

A) 权利要求1至7中任一项所述的IL-8抑制剂,或权利要求8所述的药物组合物,以及

B) 至少一种其他药学活性化合物,

A) 和B) 是用于同时、分开或顺序使用的两个分开的制剂。

11. 根据权利要求9所述的药物组合物、或者根据权利要求10所用的试剂盒,其中所述其他药学活性化合物是用于预防和治疗慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的活性化合物。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物或所用试剂盒,其中所述其他药学活性化合物选自抗生素、抗炎剂、 $\alpha$ -阻断剂和5- $\alpha$ 还原酶抑制剂。

## 用于治疗某些泌尿疾病的IL-8抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (CP/CPPS) 和良性前列腺增生的IL-8抑制剂化合物。

### 背景技术

[0002] 前列腺炎是前列腺的炎症,核桃大小的腺体位于男性膀胱下方。前列腺分泌与精子一起形成精液的液体。有不同类型的前列腺炎,其中之一是慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (CP/CPPS)。这是最常见的类型。年轻和中年男性更有可能发展为CP/CPPS,但它可以发生在任何年龄。基于前列腺分泌物、尿液或精液中是否存在白细胞,CP/CPPS可分为炎性或非炎性。在炎性病例中,尿液、精液和前列腺分泌的液体含有抗感染细胞,但这些液体不含细菌。

[0003] 慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (CP/CPPS) 是50岁以下 (minor of 50years) 男性中最常见的泌尿疾病,但其原因尚无法解释。对这种疾病知之甚少,并且是引起男性严重发病的高度普遍状况。其特征在于在没有明显的泌尿或生殖道感染的情况下生殖器或骨盆疼痛,并且与泌尿症状和性功能障碍相关 (Luzzi GA, J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 253)。在约95%患有前列腺炎综合征的患者中诊断出CP/CPPS (Brunner H等人, J Infect Dis 1983; 147: 807; Pontari MA等人 J Urol 2004; 172: 839)。

[0004] 有证据表明促炎和抗炎细胞因子在病症发展中的作用。

[0005] 良性前列腺增生是人类前列腺常见的年龄相关的增殖性异常。它是一种泌尿道慢性炎症疾病,影响尿道周围区域,在过渡区内诱发腺体和间质结节,导致尿路梗阻 (Lee KL等人 J Urol 2004; 172: 1784)。

[0006] 良性前列腺增生 (BPH) 经常对患者的生活质量产生显著不利影响。如果疾病未得到治疗,其严重程度可能会进展,导致复发的膀胱感染、膀胱结石和急性尿潴留 (AUR),而需要进行手术治疗。大约14%的40至50岁的男性患有BPH,并且这个百分比在60岁以上的男性中增加到43%。在寻求治疗勃起功能障碍的患者中,BPH几乎与高血压和糖尿病一样普遍。BPH对生活质量的影響包括睡眠不足、焦虑、活动减少、干扰休闲活动和日常活动、以及幸福感受损。有三种症状与患有BPH的男性的AUR风险增加有关:尿流力降低、膀胱排空不完全感、以及直肠指检时的前列腺腺体增大 (Kirby RS等人, Urology, 2000; 56: 3)。

[0007] 已经研究了多种药理学和非药理学疗法,但大多数疗法的疗效有限 (Strauss AC等人, Nat Rev Urol, 2010; 7: 127)。长期使用抗生素是CP/CPPS治疗的主要基础,尽管普遍认为不到10%的有症状患者在泌尿道中有可培养的细菌。具有局部前列腺炎的患者受益于基于环氧合酶 (COX) 抑制剂的抗炎治疗,而在存在自身免疫机制的情况下,使用皮质类固醇治疗是一种有吸引力的选择,例如强的松与左氧氟沙星的组合。在大多数情况下,观察到CP/CPPS症状的改善。其他药物如 $\alpha$ 阻断剂和5- $\alpha$ 还原酶抑制剂通常用于治疗BPH患者,因为其能够抑制膀胱平滑肌的过度激活并增加尿流量,最近还指出其阻断增殖和诱导前列腺细胞凋亡 (Yun AJ等人, Med Hypotheses, 2006; 67: 392; Anglin IE等人, Prostate Cancer

Prostatic Dis, 2002;5:88)。在CP/CPPS和BPH患者中已经研究了许多其他疗法,其中大多数具有不同的结果。

[0008] 趋化因子构成一大类趋化细胞因子,其通过与受体相互作用而发挥其作用,所述受体属于七个跨膜G蛋白偶联受体(7TM-GPCR)家族。趋化因子系统对于调节和控制基础稳态和炎性白细胞运动至关重要。除造血细胞外,许多细胞类型表达趋化因子受体;它们包括内皮细胞、平滑肌细胞、基质细胞、神经元和上皮细胞。

[0009] 在趋化因子中,白细胞介素-8(IL-8;CXCL8)被认为是PMN(多形核中性粒细胞)募集的主要介质,并且涉及多种病理,包括牛皮癣、类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病和移植器官中的再灌注损伤(Griffin等人,Arch Dermatol 1988,124:216;Fincham等人,J Immunol 1988,140:4294;Takematsu等人,Arch Dermatol 1993,129:74;Liu等人,1997,100:1256;Jeffery,Thorax 1998,53:129;Pesci等人,Eur Respir J.1998,12:380;Lafer等人,Br J Pharmacol 1991,103:1153;Romson等人,Circulation 1993,67:1016;Welbourn等人,Br J Surg 1991,78:651;Sekido等人,Nature 1993,365,654)。

[0010] 白细胞介素-8的生物活性是通过与CXCR1和CXCR2受体的相互作用介导的,CXCR1和CXCR2受体属于7TM-GPCR家族,其在人PMN表面上表达。两种人受体高度同源(77%氨基酸同一性),最大的多样性集中在三个区域:N末端(配体结合区域)、第四跨膜结构域和C末端(Lee等人,J Biol Chem 1992,267:16283)。

[0011] 虽然人CXCR1具有很强的选择性,只与两种趋化因子IL-6和IL-8高亲和力结合,对IL-8具有更高的亲和力(Wolf等人,Eur J Immunol 1998,28:164),人CXCR2a是一种更加混杂的受体,除了上述两种之外还结合许多不同的细胞因子和趋化因子,例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-5和IL-7(Chapman等人,Pharmacology&Therapeutics 121(2009)55)。因此,CXCR2介导许多不同介质的活性。

[0012] 对于这两种受体,在激活后,响应受到C末端特定残基的磷酸化调节,这导致与异源三聚体G-蛋白复合物的结合,其分解成刺激效应分子的亚基,从而引起磷脂酶C的激活,导致产生细胞内信使二酰基甘油和肌醇1,4,5-三磷酸。

[0013] 在CXCL8激活后,CXCR1和CXCR2脱敏,并通过受体的内化而下调(Richardson等人,J Biol Chem 1998;273:23830;Richardson等人,J Immunol.2003,170:2904;Premont等人,Annu Rev Physiol 2007,69:511)。

[0014] CXCR1和CXCR2通过两种主要机制进行磷酸化:蛋白激酶C依赖性机制和GRK(GPCR激酶)依赖性机制。例如,CXCR1的C末端尾部磷酸化是某些过程所必需的,例如趋化性和受体内化。已经显示,两种受体CXCR1和CXCR2通过与不同GRK同种型相互作用而与不同的细胞内途径关联。特别地,CXCR1主要与GRK2关联,而CXCR2与GRK6相互作用以负调节受体致敏和运输,从而影响细胞信号传导和血管生成(Raghuwanshi等人,J Immunol 2012,189:2824)。在IL-8激活后,在细胞表面CXCR1缓慢内化(60分钟后45%),但迅速恢复(90分钟后100%),而CXCR2快速内化(10分钟后95%),但缓慢恢复(90分钟后35%)(Richardson等人,J Immunol 2003,170:2904;Chuntharapai等人,J Immunol 1995,195,155:2587)。这种区别似乎对两种受体激活特定白细胞响应的能力至关重要,包括呼吸爆发和内吞后信号。尽管有证据表明这两种受体通过相似的G蛋白发出信号,但CXCR1和CXCR2之间信号传导级联的激活存在显著差异,这确定了不同的功能。例如,抑制CXCR1但非CXCR2导致PMN产生的超氧

阴离子减少,表明CXCR1在氧化爆发中的关键作用(Jones等人,J Biol Chem 1997,272:16166;Jones等人,PNAS USA 1996,93:6682)。另外,CXCR1激活PLD1(磷脂酶D1),而CXCR2介导PLD2(磷脂酶D2)的激活,其催化磷脂酰胆碱水解为磷脂酸和胆碱(Palicz等人,J Biol Chem 2001,276:3090)。

[0015] 许多研究调查了IL-8在泌尿疾病中的作用。

[0016] W02010/078403公开了在受泌尿疾病影响的患者尿液中许多细胞因子、趋化因子和生长因子(包括IL-8)的增加,并且假设鉴定尿液中这些蛋白的浓度升高可以用作诊断工具。在文献中将多个蛋白鉴定为泌尿病理学的潜在生物标志物,所有这些都是众所周知的炎症介质。

[0017] Jiang等人公开了,与对照相比,IC/PBS患者中促炎细胞因子和趋化因子水平增加,包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-8,以及血清C-反应蛋白(CRP)、神经生长因子(NGF)(PlosOne 2013,10:e76779)。上述文献教导,IC/PBS与患者尿液或血清中多种炎症介质(包括IL-8)的存在有关,但没有提供任何关于这些介质中的每种介质在疾病发作和进展中特定作用的教导。此外,文献缺乏任何关于抑制所鉴定的潜在标志物对泌尿疾病发作和/或进展的影响的信息。

[0018] 一些出版物披露的数据表明IL-8和CXCR1在维持泌尿道健康方面具有重要作用。

[0019] 事实上,已经证明IL-8对尿路上皮发挥保护作用,并且泌尿膀胱中较低的IL-8表达水平可能导致不同泌尿疾病的病理生理学(Tseng-Rogenski等人,Am J Physiol Renal Physiol 2009,297:F816-F821)。

[0020] 关于IL-8,上述文献表明该趋化因子,特别是其通过CXCR1受体的活性,在正常尿路上皮细胞存活中起关键作用,并且泌尿膀胱中IL-8或CXCR1的表达水平降低,对泌尿疾病的病理生理学发挥作用。

## 发明内容

[0021] 令人惊讶的是,申请人现已发现,与现有技术的教导相反,IL-8抑制剂可用于治疗和/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生。因此,本发明的第一个目的是IL-8抑制剂,优选抗体或小分子,其用于治疗和/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生。

[0022] 本发明的第二个目的是如上定义的所述IL-8抑制剂在制备用于治疗和/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的药物中的用途。

[0023] 本发明的第三个目的是一种治疗和/或预防受试者中慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的方法,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的所述IL-8抑制剂的步骤。

[0024] 本发明的第四个目的是用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的药物制剂,其包含(a)如上定义的IL-8抑制剂,以及(b)一种或多种其他药学活性化合物。

[0025] 本发明的第五个目的是用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的试剂盒,其包含如上定义的IL-8抑制剂和一种或多种药学活性化合物,用于同时、分开或顺序使用。

## 附图说明

[0026] 图1显示以0.1、1和10 $\mu$ M的剂量,用化合物1处理24小时的RWPE-1细胞中氧化应激的测量,然后如实施例1中所述用条件培养基(CM)饲育(fed)。该图报告了在不同处理条件下总ROS和RNS的产生水平。数据表示为与未处理组相比的百分比平均值(%相对于UT)  $\pm$  SEM。 $*p < 0.05$ ,相对于UT;  $\#p < 0.05$ ,相对于CM(带有Bonferroni事后检验的单因素ANOVA)。

[0027] 图2显示以20mg/kg的剂量施用,口服施用空载体(vehicle) (A)和化合物1(化合物1, B)对腹部机械性阈值的影响,以克表示,如实施例2中所述。该图报告了三个不同时间点测量的值:免疫前的值(PRE);免疫后16天的值(D16);免疫后26天的值(D26)。数据显示为平均值 $\pm$ SE。 $***p < 0.001$ 相对于PRE(非参数Kruskal-Wallis检验,接着是Dunn氏多重比较后检验);  $\#p < 0.05$ ,相对于空载体(带有Welch校正的未配对t检验)。

[0028] 图3显示以20mg/kg的剂量施用,在免疫后16天(D16)和免疫后26天(D26)口服施用空载体和化合物1(化合物1)对腹部机械性阈值的影响,以克力表示,如实施例2中所述。对于每只动物,已从相应的免疫前基线阈值中减去D16和D26免疫后躲避(withdrawal)阈值。数据表示为平均值 $\pm$ SE。 $*p < 0.05$ ,相对于空载体(未配对的学生T检验)。

[0029] 图4显示以20mg/kg的剂量施用,口服施用空载体和化合物1(化合物1)对以mL表示的残余尿体积(PVR)的影响,如实施例3中所述。数据代表对照、空载体和化合物1组的残余尿体积。数据表示为平均值 $\pm$ SD。 $*p < 0.05$ ,相对于对照(带有Tukey多重比较后检验的单因素ANOVA)。

[0030] 图5显示以20mg/kg的剂量施用,口服施用空载体和化合物1(化合物1)对压力/时间曲线下面积(AUC)测量的逼尿肌过度活性定量的影响,以cmH<sub>2</sub>O/sec表示,如实施例3中所述。数据表示对照、空载体和化合物1的AUC值。数据表示为平均值 $\pm$ SD。 $**p < 0.01$ ,相对于对照(带有Tukey多重比较后检验的单因素ANOVA)。

## 具体实施方式

[0031] 如将在实验部分中详细公开的,抑制IL-8活性的小分子令人惊讶地显示出在慢性前列腺炎和良性前列腺增生的实验动物模型中的体内治疗功效。因此,本发明的第一个目的是用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的IL-8抑制剂。

[0032] 根据本申请的术语“IL-8抑制剂”是指能够部分或全部抑制IL-8生物活性的任何化合物。这种化合物可以通过降低IL-8的表达或活性或通过抑制由IL-8受体激活触发的细胞内信号传导来起作用。在后一种情况下,这种化合物优选是CXCR1的变构抑制剂或拮抗剂、或CXCR1和CXCR2受体两者的变构抑制剂或拮抗剂。优选地,所述IL-8抑制剂能够抑制PMN中由IL-8诱导的趋化性,其浓度在低微摩尔或纳摩尔范围内。

[0033] 根据本发明的优选实施方案,所述IL-8抑制剂是CXCR1抑制剂,更优选它是CXCR1/CXCR2双重抑制剂。

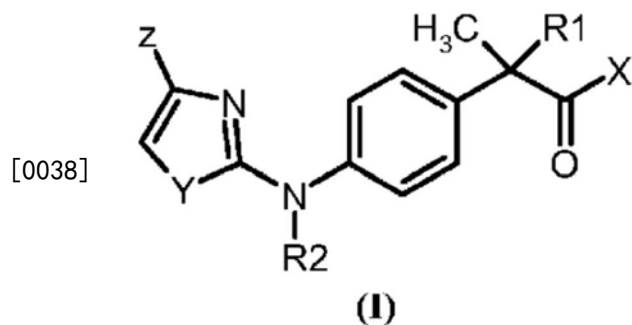
[0034] 根据本发明进一步优选的实施方案,还与前述实施方案组合,所述IL-8抑制剂是抗体、肽或小分子抑制剂。

[0035] 迄今为止,已经公开了几种IL-8抑制剂,例如小分子、肽和抗体,其中许多目前正在临床进行试验或用于治疗,即SK&F 83589、SB225002(Jie Jack, Expert Opinion

Ther. Patents, 2001, 11 (12), p1905-1910)、C(4)-烷基取代的咪唑基环丁烯二酮(Chao J. 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, p3778-3783)以及来自 GlaxoSmithKline、Astra Zeneca、Pfizer 和 Schering-Plough 的不同小分子 (Busch-Petersen J. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, p1345-135 和 Allegretti 等人, Immunology Letters 2012, Vol. 145, p68-78)。

[0036] 在 IL-8 的小分子抑制剂中, 根据本发明的优选化合物是 1,3-噻唑-2-基氨基苯基丙酸衍生物、2-苯基-丙酸衍生物及其药学上可接受的盐。

[0037] 根据一个优选的实施方案, 所述 2-苯基-丙酸衍生物是式 (I) 的化合物:



[0039] 其中,

[0040] R1 是氢;

[0041] X 是 OH;

[0042] R2 是氢或直链 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基;

[0043] Y 是选自 S、O 和 N 的杂原子;

[0044] Z 选自直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基。

[0045] 优选地, Z 是 CF<sub>3</sub>。

[0046] 更优选地, 所述式 (I) 的化合物具有 S 构型的苯丙基手性碳原子。

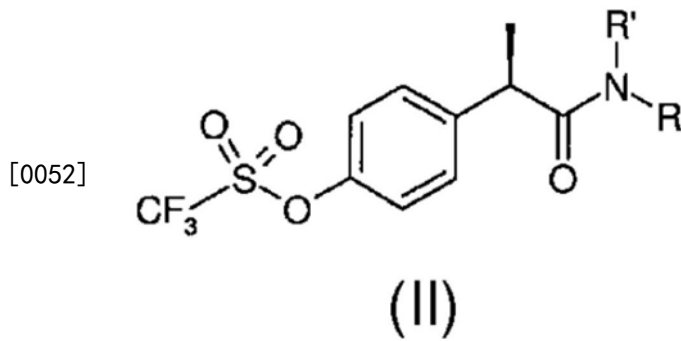
[0047] 根据本发明的式 (I) 的特别优选化合物选自: (R, S)-2-(4-{{4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}氨基}苯基)丙酸或 (2S)-2-(4-{{4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}氨基}苯基)丙酸及其药学上可接受的盐, 优选其钠盐。根据本发明, 最优的 2-芳基-丙酸衍生物是 (2S)-2-(4-{{4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}氨基}苯基)丙酸的钠盐 (以下表示为化合物 1)。

[0048] 在 W02010/031835 中公开了式 (I) 的化合物, 其也公开了它们的合成方法、它们作为 IL-8 抑制剂的活性以及它们在治疗 IL-8 依赖性病理 (如短暂性脑缺血、大疱性类天疱疮、类风湿性关节炎、特发性纤维化、肾小球肾炎、以及缺血和再灌注引起的损伤) 中的用途。化合物 1 也在其中具体公开, 并且对应于该文献的化合物 (3a)。

[0049] 本发明人已经研究了化合物 1 的药代动力学特征, 并且已经发现这对于在泌尿疾病 (如慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (CP/CPPS) 和良性前列腺增生) 中的用途特别有利。

[0050] 事实上, 正如将在实验部分中说明的那样, 化合物 1 显示出快速吸收并且达到血浆中的最大浓度 (C<sub>max</sub>)。

[0051] 根据另一个优选的实施方案, 所述 2-苯基-丙酸衍生物是式 (II) 的化合物:



[0053] 或其药学上可接受的盐，

[0054] 其中，

[0055] R' 是氢；

[0056] R是式SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>的残基，其中R<sub>a</sub>是直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0057] 更优选地，所述式(II)的化合物具有R构型的苯丙基手性碳原子。

[0058] 甚至更优选地，所述式(II)的化合物是R(-)-2-[4'-三氟甲磺酰氧基]苯基]-N-甲磺酰丙酰胺或其药学上可接受的盐，优选其钠盐。最优选地，所述式(II)的化合物是R(-)-2-[4'-三氟甲磺酰氧基]苯基]-N-甲磺酰丙酰胺的钠盐(下文表示为化合物2)。

[0059] W02005/090295中公开了式(II)的2-(R)-苯基-丙酸衍生物；以及其中公开了它们的合成方法、它们作为IL-8抑制剂的活性、以及它们在治疗病理(如牛皮癣、溃疡性结肠炎、黑色素瘤、慢性阻塞性肺病(COPD)、大疱性类天疱疮、类风湿性关节炎、特发性纤维化、肾小球肾炎、以及缺血和再灌注引起的损伤)中的用途。

[0060] 化合物2也在其中具体公开，并且对应于上述文献的化合物(1a)。化合物2是一种有效的和选择性的CXCR1/CXCR2双重非竞争性变构抑制剂(Bertini R.等人, Br J Pharmacol 2012, 165 (2): 436-54)。

[0061] 本发明的第二个目的是如上所定义的IL-8抑制剂在制备用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的药物中的用途。

[0062] 本发明的第三个目的是治疗和/或预防受试者中慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的方法，该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的上述定义的IL-8抑制剂的步骤。

[0063] 如本文所用，“治疗有效量”是指足以实现疾病的治疗或预防的量。基于实现期望的效果，确定有效量完全在本领域技术人员的能力范围内。有效量将取决于多种因素，包括但不限于受试者的体重和/或受试者患病的疾病或不期望病症的严重程度。本文所用的术语“治疗”和“预防”分别指，待治疗的病症或其一种或多种其相关症状的根除/改善或预防/延迟发作，尽管患者可以仍然受到潜在疾病的折磨。

[0064] 本发明的第四个目的是包含如上定义的IL-8抑制剂的药物组合物，其用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生，所述IL-8抑制剂与药学上合适的赋形剂相结合。

[0065] 优选地，所述药物组合物还包含至少一种其他药学活性化合物。

[0066] 本发明的第五个目的是一种产品或试剂盒，其包含：

[0067] A) 如上定义的IL-8抑制剂，其用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生；或如上定义的药物组合物，以及

[0068] B) 至少一种其他药理学活性化合物,

[0069] A) 和B) 是用于同时、分开或顺序使用的两个分开的制剂。

[0070] 根据本发明第四或第五个目的的一个优选实施方案,所述药物组合物或试剂盒的所述其他药理学活性化合物是用于预防和治疗慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的活性化合物。

[0071] 优选地,根据该实施方案,所述其他药理学活性化合物选自抗生素、抗炎剂、 $\alpha$ -阻断剂和5- $\alpha$ 还原酶抑制剂。

[0072] 在一个优选的实施方案中,所述抗生素选自:抗生素环丙沙星、米诺环素、左氧氟沙星(levaquin)、洛美沙星、红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、喹诺酮和大环内酯,更优选米诺环素、洛美沙星、红霉素和环丙沙星、左氧氟沙星、洛美沙星。

[0073] 在进一步优选的实施方案中,所述抗炎剂选自NSAID,例如酮洛芬、布洛芬和尼美舒利;或皮质类固醇,例如泼尼松龙,更优选酮洛芬、尼美舒利和泼尼松龙。

[0074] 优选地,所述 $\alpha$ -阻断剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、坦索罗辛和阿夫唑啉,更优选多沙唑啉和特拉唑啉。

[0075] 优选地,所述5- $\alpha$ 还原酶抑制剂是非那雄胺。

[0076] 根据另一个目的,用于治疗 and/或预防慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(CP/CPPS)和良性前列腺增生的本发明药物组合物与非药物治疗法相结合,非药物治疗法选自:筋膜触发点疗法和经尿道微波热疗(Chery née King N, J Ass Chartered Physiotherapists Women's Health 2013, 112:41-4; Furuya R等人, Urology, 2007, 70: 922-6)。

[0077] 为了本发明的目的,根据本发明的IL-8抑制剂,被制剂成适合通过口服制剂使用(例如片剂、胶囊、糖浆,优选以控释制剂的形式)或者通过肠胃外施用(优选以适于静脉内或肌肉内施用的无菌溶液的形式)的药物组合物。

[0078] 药物组合物可根据常规方法制备,例如Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 第21版(Lippincott Williams和Wilkins)中所公开的。

[0079] 优选地,在每一上述施用形式中化合物1或其药学上可接受的盐的量将提供10至30mg化合物或盐/kg体重,而化合物2或其药学上可接受的盐的量将提供200至300mg化合物或盐/kg体重。在任何情况下,将由医师根据人体药代动力学确定待施用的药物方案和量。

[0080] 在以下实验部分中将更详细地进一步说明本发明。

[0081] 实验部分

[0082] 实施例1

[0083] 在前列腺炎的体外炎症模型中表征化合物1

[0084] 为了在体外炎性前列腺炎模型中表征化合物1,将人前列腺正常细胞RWPE-1(ATCC,批号61840713)与激活的巨噬细胞进行接触;因此诱导炎性微环境以增强活性氧和氮物质的产生(Debelec-Butuner等人, Mol. Carcinogen. 2014, 53:85-97)。

[0085] 以50,000细胞/ml接种的人U-937单核细胞(ATCC,批号61795631)用佛波醇乙酸盐(16mM)分化16小时。为了刺激细胞因子的产生,加入脂多糖(LPS)(10ng/ml,持续24小时),收集条件培养基(CM)。

[0086] 培养24小时后,用化合物1(0.1、1和10 $\mu$ M)处理RWPE-1细胞,然后从激活的U-937中

暴露于CM。3小时后,通过2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)测定法定量测量活性氧物质(ROS)和活性氮物质(RNS)。扩散到细胞内后,DCFH-DA被细胞酯酶脱乙酰化成非荧光化合物(DCFH),后来被ROS和RNS氧化成2',7'-二氯荧光素(DCF)。DCF是一种高度荧光的化合物,可以通过荧光光谱检测,最大激发和发射光谱分别为495nm和529nm(Gomes等人, J.Biochem.Biophys.Methods 2005,65:45-80)。

[0087] 结果清楚地表明CM显著诱导ROS和RNS的产生。当以1 $\mu$ M施用化合物1时,完全回转过CM效果;当浓度为10 $\mu$ M时,与1 $\mu$ M浓度相比,化合物1显示出更温和的效果,可能是由于该化合物单独在该剂量时的轻微不利影响(图1)。

[0088] 实施例2

[0089] 口服化合物1在实验性自身免疫性慢性前列腺炎(EACP)中的作用

[0090] 通过用同系大鼠前列腺匀浆进行特异性免疫,可以在大鼠中容易地产生实验性自身免疫性慢性前列腺炎(EACP)。如已经描述的,由于强烈的炎症反应,产生骨盆疼痛(Zhang等人, Scand J Immunol 2011,73:546-553; Zhang等人, Prostate 2012,72:90-99; Wang等人, Int Urol Nephrol 2015,47:307-316; Rudick等人, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008,294:R1268-1275)。

[0091] 根据动物伦理委员会(IACUC n.631)的规定,将来自意大利查尔斯河的总共36只Lewis雄性大鼠(250-270g)用于该研究。

[0092] 将大鼠在12:12光/暗循环下保持在标准实验室条件下,自由获取食物粒和自来水。

[0093] 最初,用盐水稀释的2mg同系前列腺蛋白,用含2mg/ml H37a分枝杆菌(BD)的完全弗氏佐剂进行乳化,来免疫每只动物。通过将混合物涡旋15分钟或直至获得合适的粘度,来制备乳液。在两个部位,0.2mL总体积注入每只麻醉大鼠的背部尾侧部。然后在第一次注射后13天重复加强免疫。

[0094] 大鼠随机分配,接受口服管饲(1mg/kg)化合物1(20mg/kg;n=12)或空载体(单独盐水;n=13),每日两次,间隔6小时,包括16次连续施用,加上清洗期后5次额外的施用(从第1天到第16天和第22天到第26天)。

[0095] 通过用Von Frey试验测试机械性触摸痛,在免疫后16和26天评估骨盆疼痛的效果。使用不同规格或硬度的Von Frey细丝,来确定引起腹部躲避反应的阈值。机械性躲避阈值定义为引起躲避反射的最小规格Von Frey细丝。

[0096] 机械性触摸痛的定量表明,与免疫前状态相比,在第16天和第26天EACP诱导骨盆躲避阈值的显著降低(图2A,空载体);在同一时间点,化合物1部分地降低了机械性超敏性,当与空载体的值比较时,触摸痛在第26天达到统计学显著性(图2B)。

[0097] 在Von Frey试验中,用19g的力刺激空载体组动物;用化合物1治疗的大鼠对施加的力作出响应,其与正常感觉条件下的有效刺激相比,显著高2.8倍(图3)。

[0098] 实施例3

[0099] 口服化合物1对睾酮诱导的前列腺肥大(TBPH)大鼠尿动力学参数的作用

[0100] 进行该研究旨在测试在涉及雌激素相关炎症的TBPH实验模型中,在膀胱功能失调的大鼠中慢性口服施用化合物1的作用(Tatemichi等人, J Urol 2006,176:1236-1241)。

[0101] 根据动物伦理委员会(IACUC n.631)的规定,将总共26只Sprague-Dawley雄性大

鼠 (250-270g) 用于该研究。将大鼠在12:12光/暗循环下保持在标准实验室条件下, 自由获取食物粒和自来水。

[0102] 每周一次, 通过肌肉内激素 (对应于芝麻油中的庚酸睾酮 (Geymonat, 12.5mg) + 17 $\beta$ -雌二醇-velerate (SIGMA, 0.125mg)) 持续4周对动物进行处理, 来诱导BPH。对照初始动物 (n=6) 仅接受芝麻油注射。

[0103] 在第一次激素治疗后, 将大鼠随机分配为通过管饲法接受口服 (1ml/kg) 化合物1 (20mg/kg; n=10) 或空载体 (n=9), 每日两次, 每周5天。

[0104] 如已经描述的, 初始治疗后4周, 植入膀胱导管 (Gratzke等人, Eur Urol 2010, 57: 1093-1100; Streng等人, Eur Urol 2008, 53: 391-399)。在导管植入后两天进行膀胱测压。

[0105] 将清醒的大鼠无限制地置于代谢笼中, 并将膀胱导管通过T形管连接至压力传感器 (P23DC; Statham Instruments Inc., Oxnard, CA, USA) 和微注射泵 (CMA 100; Carnegie Medicine AB, Solna, 瑞典)。用连接到力位移传感器 (force displacement transducer) (FT 03D, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA) 的流体收集器记录排尿量。将室温盐水以10mLh<sup>-1</sup>的速度连续注入膀胱。使用Acq Knowledge 3.8.1软件和连接到Grass多导生理记录仪 (Model 7E, Grass Instrument Co) 的MP100数据采集系统 (Biopac Syst. Inc. Santa Barbara, CA), 连续地记录压力和排尿量。

[0106] 睾酮处理引起膀胱压、排尿 (数据未显示) 和残余体积都显著变化 (图4)。化合物1显示出降低所考虑的一些参数的数值趋势, 包括残留尿体积 (PVR) 和压力/时间曲线下面积的定量 (AUC, 指示逼尿肌过度活性), 这可能是由于更低地暴露于局部作用的炎症刺激的结果 (分别见图4和图5)。

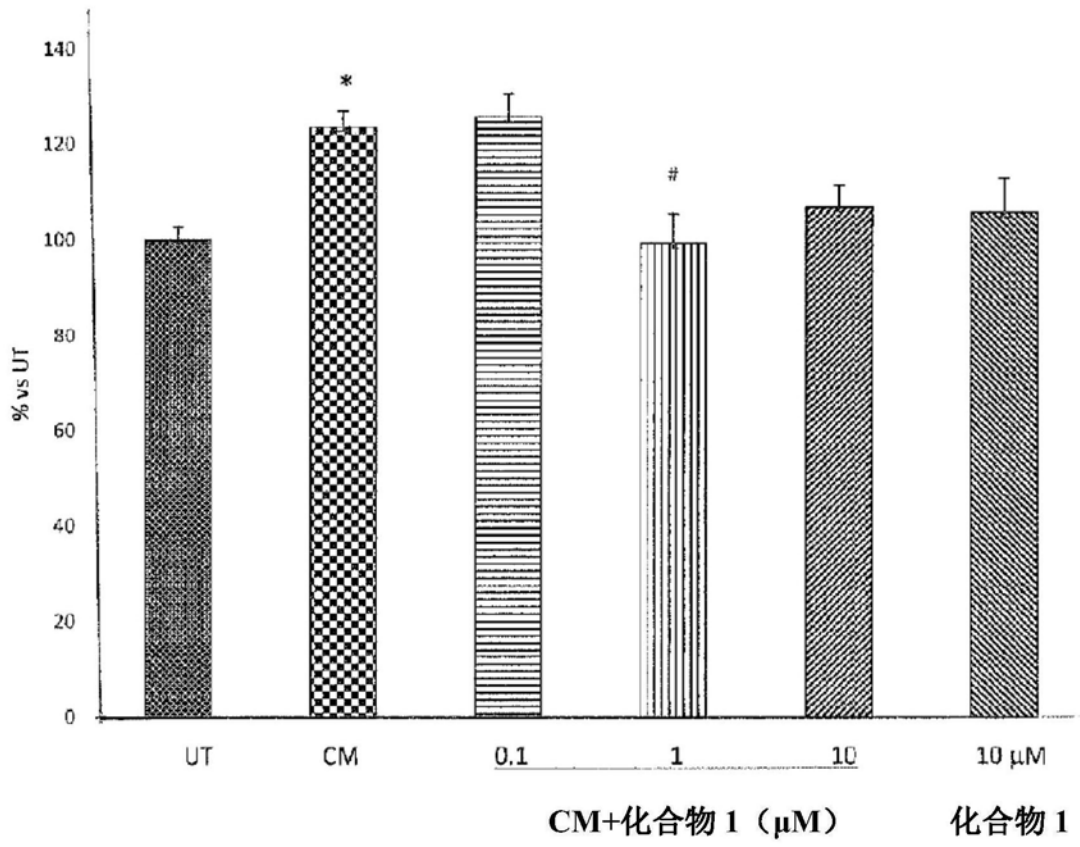


图1

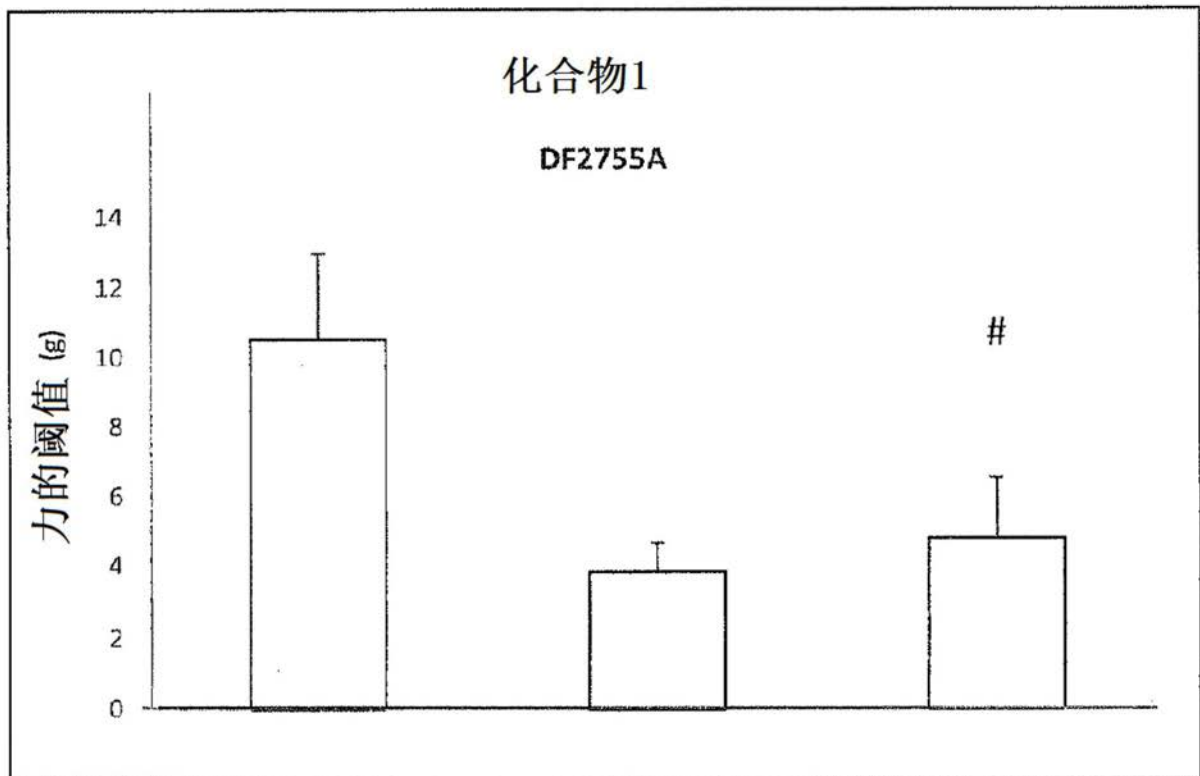
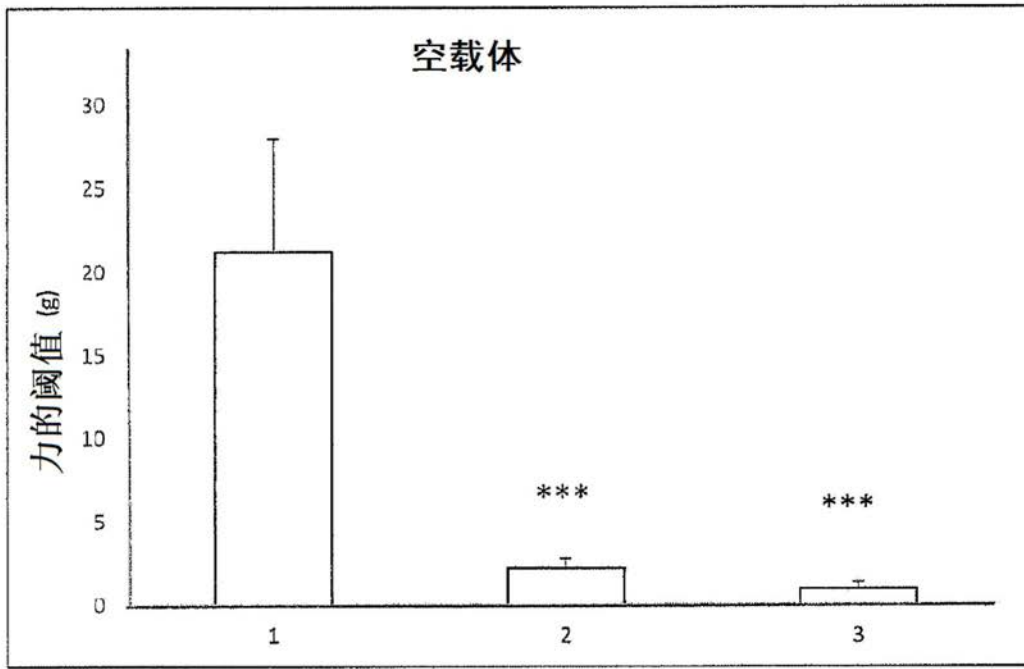


图2 (A,B)

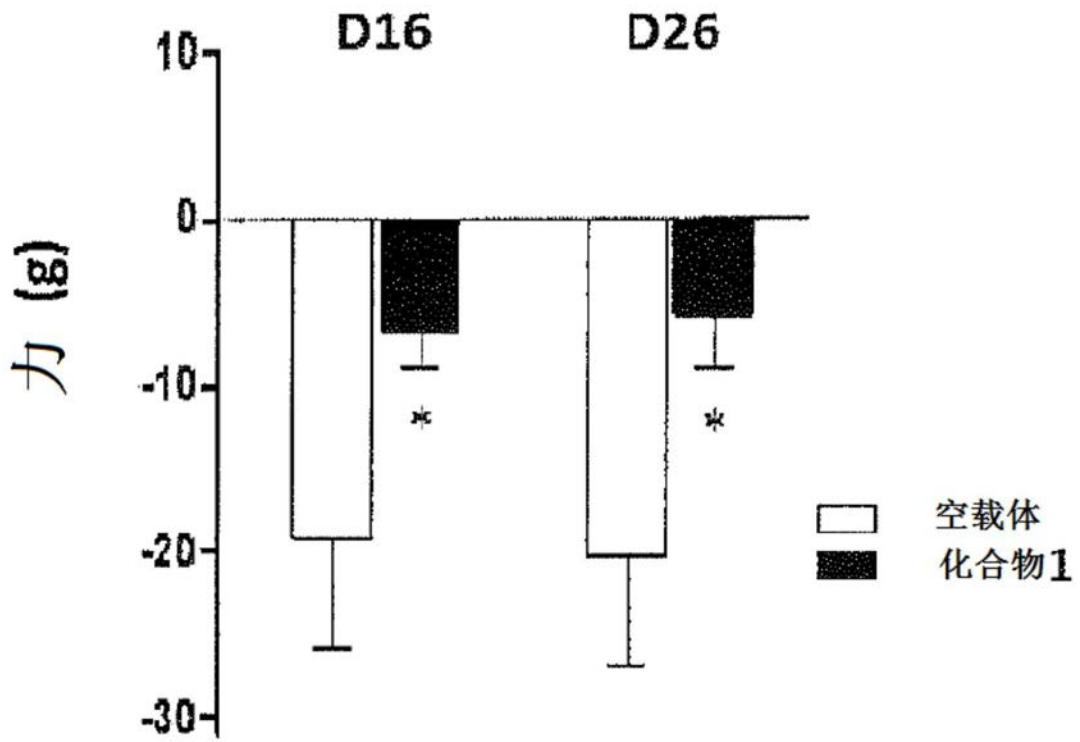


图3

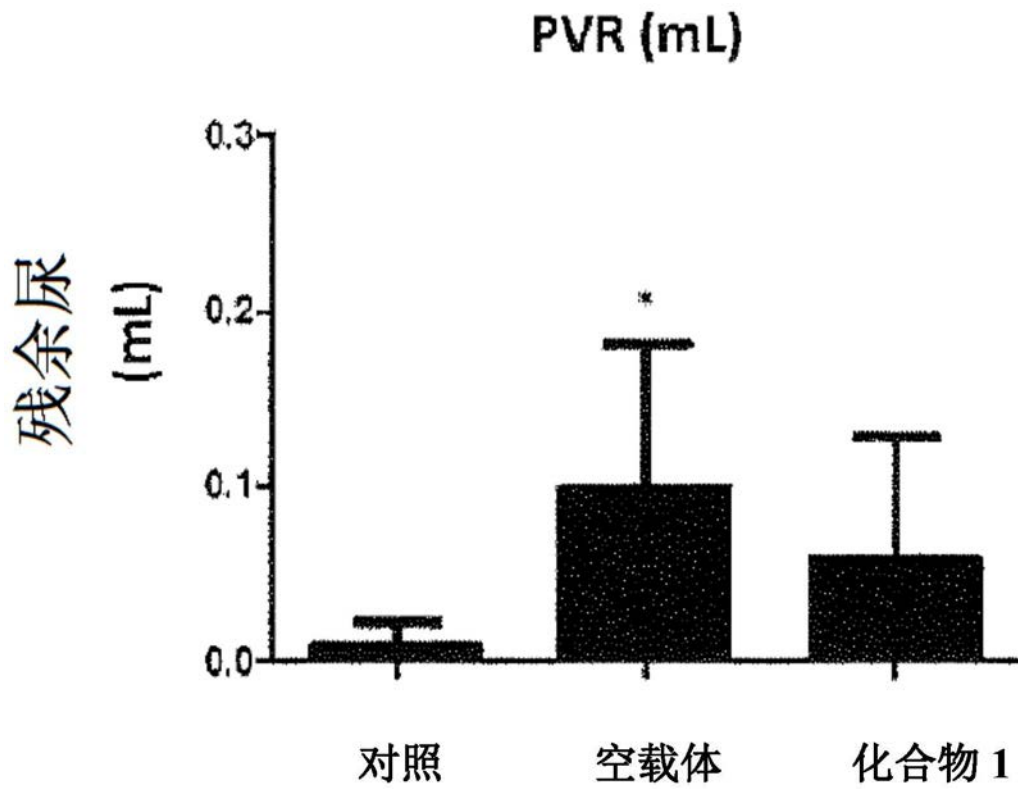


图4

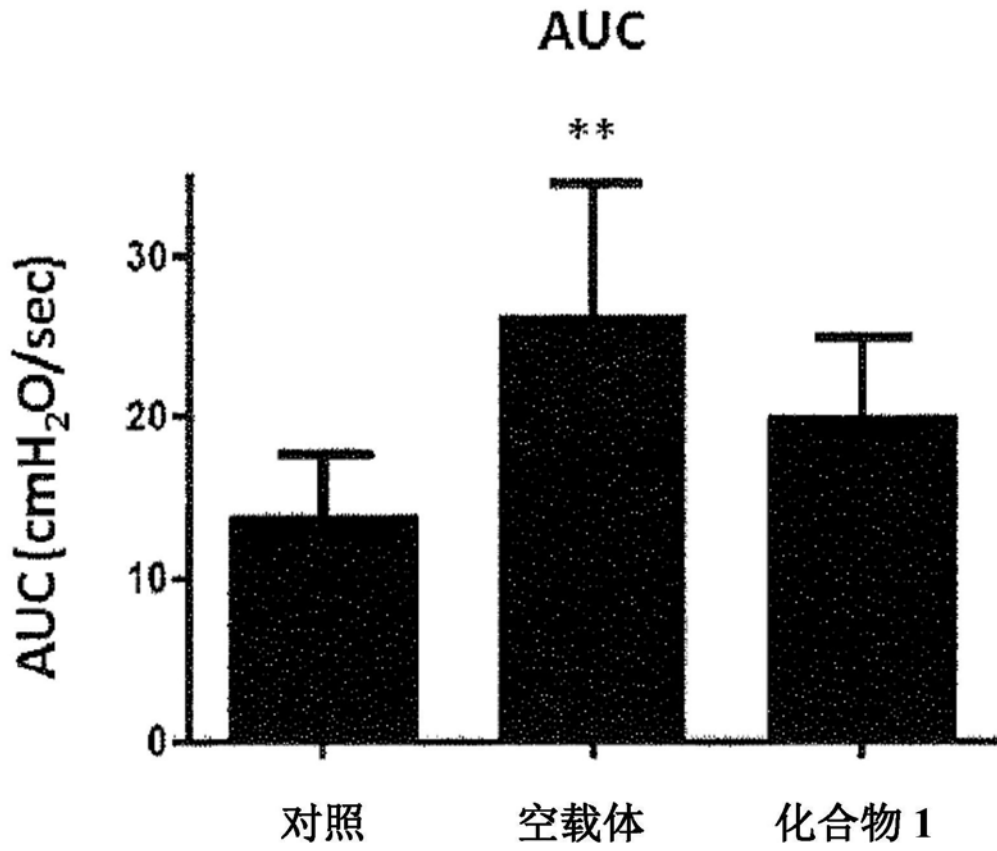


图5