

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/138

A61P 13/02 A61P 13/10



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94118993.7

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1099284C

[22] 申请日 1994.11.23 [21] 申请号 94118993.7

[30] 优先权

[32] 1993.11.24 [33] US [31] 158121

[71] 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 K·B·托尔

[56] 参考文献

EP0273658 1988.07.06 A61K31/13

US45018895 1977.04.19 A61K31/135

US4761501 1988.08.02 C07C103/84

US5281624 1994.01.25 A61K31/135

审查员 王晶晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

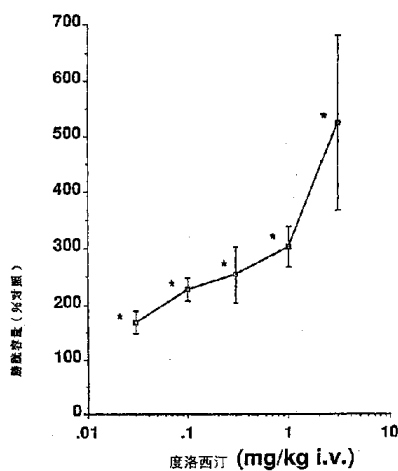
代理人 关立新 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 21 页 附图 5 页

[54] 发明名称 芳氧基丙胺化合物用于治疗尿失禁

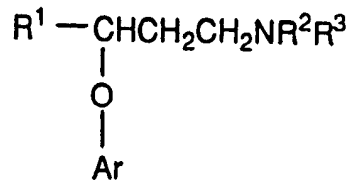
[57] 摘要

本发明涉及在泌尿学技术领域,通过施用文拉法辛或选自芳氧基丙胺系列的化合物或其可药用酸加成盐制成的药物来治疗人类中的尿失禁。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物或其可药用酸加成盐用于制备治疗尿失禁药物的用途

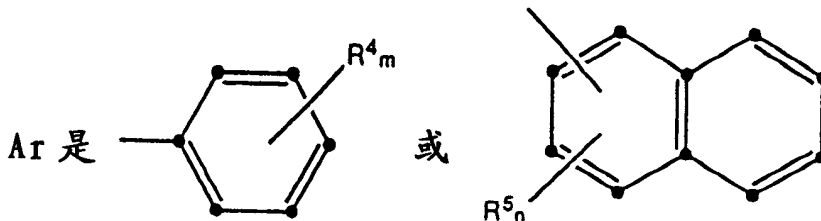


5

I

其中:

R^1 是 $C_5 \sim C_7$ 环烷基、噻吩基、卤代噻吩基、 (C_1-C_4) 烷基噻吩基、
咪喃基、吡啶基或噻唑基;



10

R^2 和 R^3 各自独立是氢或甲基;

每个 R^4 独立地是卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基或三氟甲基;

每个 R^5 独立地是卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基;

m 是 0、1 或 2;

n 是 0 或 1.

15

2. 权利要求 1 的用途, 其中的失禁是紧张性和急迫性失禁两种。

3. 权利要求 1 的用途, 其中失禁是急迫性失禁。

4. 权利要求 1 的用途, 其中失禁是紧张性失禁。

5. 权利要求 1 的用途, 其中化合物是度洛西汀或其可药用盐。

6. 权利要求 2-4 的任一项目的用途, 其中化合物是度洛西汀或其可

20 药用盐。

芳氧基丙胺化合物用于治疗尿失禁

5 本发明属于药物化学和药理学治疗领域，它提供了一种治疗人类失禁的新方法，该方法利用系列的3-芳氧基丙胺，尤其是度洛西汀。

尿失禁是一种常见病，该病症常十分严重以至使人造成窘迫，甚至陷入丧失能力的困境。该症是老年人被关在私人疗养院及其它守护环境的一个常见原因。虽然该种疾病在各年龄段在女性中都较男性更为普遍，但两性中均有为数众多的人受此病折磨。大家熟知许多过了通常的大、小便自觉年龄的儿童患有夜间遗尿病，但很少有患白天尿失禁的，然而随着年龄的增长，老年人很容易发展成尿失禁，这一点也是人们熟知的。不管怎样，某些研究报告有多至17%的表面健康的年轻女性患每日失禁。

15 因此，很明显，治疗尿失禁的可靠和安全方法是十分需要的。而到目前，这种需要还未被充分满足。

尿失禁是一种尿道括约肌和膀胱肌肉失控现象。当该系统正常运行时，这些肌肉处于平衡。除主观上自觉地放松尿道括约肌排尿时，该括约肌应有足够的力量阻挡膀胱肌所产生的压力。

20 当膀胱肌产生过度力量导致膀胱内压力过大时，或者当尿道括约肌无力阻抑通常的膀胱内压力时，产生失禁。失禁可泛泛地分为急迫性失禁(由过度的膀胱内压造成)和紧张性失禁(由尿道括约肌无力造成)。常见患者既患急迫性又患紧张性尿失禁，这种病症称为混合

性失禁。

在不同类型的患者中表现出来的尿失禁有许多不同原因或表现原因，包括帕金森氏症、多发性硬化、脑血管系统损伤、动脉硬化、中枢神经系统损伤及膀胱感染。膀胱肌或尿道肌的不稳定性原因很多，间质性膀胱炎可导致膀胱逼肌的不稳定性及导致特别疼痛和不舒服的急迫性失禁。

神经性疾病，包括帕金森氏症、阿耳茨海默氏病和多发性硬化常导致急迫性失禁，这种情况通过膀胱肌机能亢进而发生。尿失禁是帕金森氏症的一种早期症状，事实上，该症常由于抗帕金森氏症的药物而加剧。

大家都知道儿童常患夜间遗尿症：据报告，夜间遗尿症在4岁儿童中的发病率为30%，在6岁儿童中的发病率为10%。该病症是一种急迫性失禁，它是令儿童及其父母情感不安的广为人知的原因。

许多老年人患失禁，该症可以由多种原因引起并包括急迫性失禁和紧张性失禁，以及由综合性原因引起的混合性失禁。老年人中最常见的是急迫性失禁，它通常由膀胱的异常神经或肌肉反应造成。紧张性失禁在老年男性中相对少见，而在老年人女性中较多见，它可以由骨盆器官的外科手术、肌肉伸缩性降低、和解剖学变化，尿道损伤及尿道的神经肌肉应答的衰退引起。老年性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，也常导致失禁。

因此，尿失禁是当今的一类主要疾病，这一点是清楚的。据信，仅在美国，就有约一千二百万人受该病折磨。在60岁以上的人中发病率为15~30%，目前，对该病的治疗还令人很不满意。

或许大多数患者根本未进行治疗，而只是用尿布和其它辅助物，

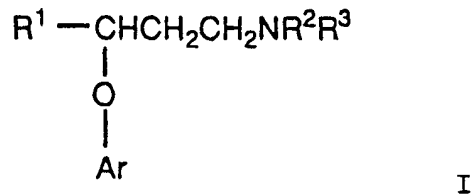
5 大多数仍闭户不出，处于窘迫和孤单状态。某些类型的失禁可通过外科手术来改善，但这样花费高且有一定危险性。这种改善常是暂时的，平均每个患者一生接受 2.3 次手术。有少数药物在使用，尤其包括丙米嗪和其它抗胆碱能及抗痉挛药物。苯并二氮杂革类抗抑郁药、麻黄碱和苯并丙醇胺也在某种程度上使用。

现今，所有治疗尿失禁的药物都有显示多种药理活性的缺点，故会对患者产生有害反应。苯二氮杂革类和丙米嗪的抗胆碱能作用尤其明显，它们可能产生需停止服用这些药物的付作用或致使患者不顺从。

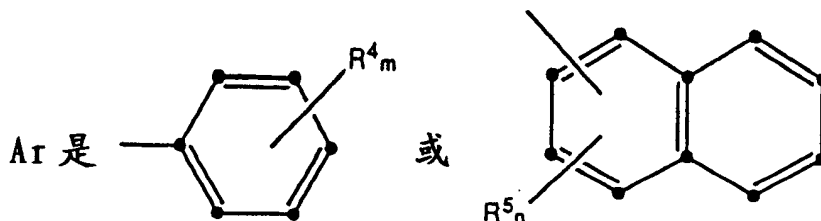
10 因此，显然极其需要对治疗尿失禁有效，而又没有不良副作用的药物。本发明提供了这种药物。

本发明提供了一种治疗尿失禁的方法，它包括给需此治疗的人施用有效减少失禁剂量的文拉法辛或式 I 的化合物或者其可药用酸加成盐

15



其中：R¹ 是 C₅ - C₇ 环烷基、噻吩基、卤代噻吩基、(C₁-C₄ 烷基)噻吩基、咪喃基、吡啶基或噻唑基；



20

R² 和 R³ 各自独立为氢或甲基；

R^4 各自独立为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基或三氟甲基;

R^5 各自独立为卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基;

m 是0、1或2;

n 是0或1。

- 5 本发明还涉及用于治疗人类尿失禁的药物产品，该产品包括文拉法辛或式 I 的化合物，该药剂形式中另外包括可药用的赋形剂与适于该药剂的包装物，所述包装物包括用于治疗尿失禁的该药剂的使用说明。

10 本发明还涉及文拉法辛或式 I 化合物的用于治疗人类患者的尿失禁的使用。

另外，本发明提供了文拉法辛或式 I 化合物用于制备治疗尿失禁药物的用途。

图 1-施用度洛西汀对膀胱容量的影响。

15 图 2-度洛西汀对外部尿道括约肌活性的影响(通过测定 EMG 活性)。

图 3-度洛西汀对腹下部神经活动性、外尿道 EMG、和膀胱压的影响。

图 4-与图 3 比较的 LY53857 的影响;按箭头所示时间施用 LY53857。

20 图 5-与 LY53857 和哌唑嗪比较，度洛西汀对下腹部神经活动性、外尿道 EMG 和膀胱压的影响。

在本申请文件中，除非另有说明，所有的温度均以摄氏度表示，且所有的百分数、比率、浓度等均以重量计。

25 用于本发明的化合物是对血清素和去甲肾上腺素的再摄取都能选择

性抑制的抑制剂，且该化合物基本上没有其它药理作用。也就是说，该化合物只是在其浓度或剂量比其抑制血清素和去甲肾上腺素摄取的有效浓度或剂量大至少 10 倍，通常是 100 倍时才产生任何其它药理作用。因此，这些化合物基本上不会对施用它的患者产生不希望有的副作用。

文拉法辛是一种文献已知的化合物，美国专利 4,761,501 说明了其合成方法及作为血清素和去甲肾上腺素摄取抑制剂的活性。那篇文献中所定义的化合物 A 是文拉法辛，该专利被引入本文作为参考。在那篇专利的第九栏中描述到化合物 A 不具有草毒碱的抗胆碱能作用。

美国专利 4,956,388 提到了式 I 化合物，该专利也被引入本文作为参考。最优选的式 I 化合物是度洛西汀，(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺，常以盐酸盐形式施用。那篇专利的实施例 2 中制备了草酸盐形式的度洛西汀，第 16 栏中记载了该化合物显示很强的抑制摄取血清素和去甲肾上腺素的作用。

由于在美国专利 4,956,388 中全面地说明了式 I 化合物，读者可从中了解该化合物的合成方法及全面描述。其中某些化合物优选用于本公开发明，在此将提及那些优选的化合物组。应清楚的是下述优选的各组可任意结合，描述其它的进一步限定的亚组化合物，它们在本发明的实践中也是特别优选的。

- a) R¹ 是噻吩基；
- b) R¹ 是噻吩基；卤代噻吩基、或 (C₁-C₄ 烷基) 噻吩基；
- c) R¹ 是 C₃-C₇ 环烷基；
- d) R¹ 是咪喃基、吡啶基或噻唑基；

25

- e) Ar 是苯基或取代的苯基;
 f) Ar 是萘基或取代的萘基;
 g) Ar 是未取代的苯基或未取代的萘基;
 h) R^2 是甲基且 R^3 是氢;
 5 i) R^2 和 R^3 均为甲基。

读者应清楚式 I 化合物及文拉法辛具有非对称碳原子, 因此它们以各个立体异构体及消旋混合物形式存在。应清楚, 当本文中未指明化合物的立体异构体形式时, 则意指两种可能的立体异构体形式及消旋体。当表示一种立体异构体时, 如度洛西汀, 该异构体形式将被描述为其名称的一部分。

例如, 下列特定化合物说明了在本发明范围内考虑的式 I 化合物。

- N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸盐
 (+)-N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(环己基)丙胺柠檬酸盐
 (+)-N,N-二甲基-3-(4-氯-1-萘氧基)-3-(3-咪唑基)丙胺盐酸盐
 15 N-甲基-3-(5-甲基-2-萘氧基)-3-(2-噻唑基)丙胺氢溴酸盐
 N-甲基-3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺草酸盐
 (-)-N-甲基-3-(6-碘代-1-萘氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺马来酸盐
 N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(环庚基)-丙胺

20

甲酸盐

(-)-N,N-二甲基-3-(2-萘氧基)-3-(2-吡啶基)-丙胺

(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-咪唑基)-丙胺硫酸盐

(+)-N-甲基-3-(4-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺草酸盐

N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐

(-)-N,N-二甲基-3-(6-碘代-2-萘氧基)-3-(4-溴-3-噻吩基)丙胺丙二酸盐

(-)-N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺盐酸盐

N,N-二甲基-3-(4-甲基-2-萘氧基)-3-(3-咪唑基)丙胺马来酸盐

(+)-N-甲基-3-(2-萘氧基)-3-(环己基)-丙胺癸酸盐

(-)-N-甲基-3-(6-正丙基-1-萘氧基)-3-(3-异丙基-2-噻吩基)丙胺柠檬酸盐

(+)-N,N-二甲基-3-(2-甲基-1-萘氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺磷酸一氢盐

3-(1-萘氧基)-3-(5-乙基-3-噻吩基)丙胺琥珀酸盐

3-[3-(三氟甲基)-1-萘氧基]-3-(吡啶基)丙胺

乙酸盐

(-)-N-甲基-3-(6-甲基-1-萘氧基)-3-(4-氟-2-噻吩基)丙胺酒石酸盐

3-(2-萘氧基)-3-(环戊基)丙胺

(-)-N-甲基-3-(4-正丁基-1-萘氧基)-3-(3-咪喃基)丙胺甲磺酸盐

(+)-3-(2-氟-1-萘氧基)-3-(5-噻唑基)-丙胺草酸盐

(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-咪喃基)-丙胺酒石酸盐

N,N-二甲基-3-(苯氧基)-3-(2-咪喃基)丙胺草酸盐

N,N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(环己基)丙胺盐酸盐

N-甲基-3-(4-甲基苯氧基)-3-(4-氟-2-噻吩基)丙胺丙酸盐

(-)-N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺草酸盐

3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-噻吩基)丙胺

(+)-N,N-二甲基-3-(3-甲氧基苯氧基)-3-(3-溴-2-噻吩基)丙胺柠檬酸盐

N-甲基-3-(4-溴苯氧基)-3-(4-噻唑基)丙胺马来酸盐

(-)-N,N-二甲基-3-(2-乙基苯氧基)-3-(5-甲基-3-噻吩基)丙胺

N-甲基-3-(2-溴苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺琥珀酸盐

(-)-N-甲基-3-(2,6-二甲基苯氧基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)丙胺乙酸盐

3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-咪喃基)丙胺草酸盐

(-)-N-甲基-3-(2,5-二氯苯氧基)-3-(环戊基)丙胺

3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-噻唑基)-丙胺

(+)-N-甲基-3-(苯氧基)-3-(5-甲基-2-噻吩基)-丙胺柠檬酸盐

(+)-3-(4-甲氧基苯氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺盐酸盐

N,N-二甲基-3-(3-甲基-5-溴苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺

N-甲基-3-(3-正丙基苯氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺盐酸盐

(+)-N-甲基-3-(苯氧基)-3-(3-噻吩基)丙胺磷酸盐

(-)-N-甲基-3-(4-甲氧基苯氧基)-3-(环庚基)丙胺柠檬酸盐

3-(2-(氯苯氧基))-3-(5-噻唑基)丙胺丙酸盐

3-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(3-噻吩基)丙胺草酸盐

3-(苯氧基)-3-(4-甲基-2-噻吩基)丙胺

(+)-N, N-二甲基-3-(4-乙基苯氧基)-3-(3-吡啶基)-丙胺马来酸盐

5 (-)-N, N-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-(2-吡啶基)-丙胺。

为确保读者全面地了解，下面给出最优选的化合物度洛西汀的一个特别优选的合成方法。

制备 1 (S)-(-)-N, N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺

10 将 8.18g 的 2-乙酰基噻吩、6.66g 的盐酸二甲胺、2.9g 的仲甲醛和 0.31g 的浓盐酸的混合物于 20ml 丙醇中加热至回流并搅拌 6 小时。然后将该混合物冷却至 0°并再搅拌 1 小时。之后过滤该浆状物，用冷乙醇洗涤该固体。该洗过的固体于 50°干燥 16 小时，得到 12.5g 白色固体 2-噻吩基-2-二甲氨基乙基酮盐酸盐。将一份 12.0g 的该中间产

15 物于室温下在 40ml 乙醇中搅拌，缓慢加入氢氧化钠使溶液的 pH 提高到 11-12。加入一份 1.03g 的硼氢化钠，将该混合物在室温下搅拌 4 小时。然后加入 7.5ml 丙酮，该混合物再搅拌 20 分钟。之后经蒸发将该混合物浓缩成一白色浆状物，并加入 120ml 甲基叔丁基醚。加入浓盐酸将混合物酸化至 pH1~1.5，然后搅拌该溶液 10 分钟。而后慢慢

20 加入氢氧化钠将其 pH 调成碱性(pH12)。

然后分层，水相用 30ml 甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，并用 50ml 水洗涤一次。将该有机相蒸发浓缩至 118ml，并加热至 50°。

在一单独的容器中，将4.18g (S) - (+) - 扁桃酸溶于50℃的12 ml乙醇中，并将该扁桃酸溶液缓慢地加入先有的溶液中。然后将所得浆状物加热至回流并搅拌45分钟。之后冷却至室温，再搅拌1小时，过滤，该固体用甲基叔丁基醚洗。之后，于50°下真空干燥该固体，得到所需产物的扁桃酸盐7.29g，该物质经溶于水，用氢氧化钠碱化，萃取到一有机溶剂中并蒸发除去溶剂，以游离胺形式分离出来。

制备2 (S) - (+) - N,N - 二甲基 - 3 - (1 - 萘氧基) - 3 - (2 - 噻吩基) 丙胺，磷酸盐

将13.5g (S) - (-) - N,N - 二甲基 - 3 - 羟基 - 3 - (2 - 噻吩基) 丙胺于25°溶于80 ml二甲亚砜中。剧烈搅拌下，往该溶液中缓慢加入3g的氯化钠（于矿物油中的60%悬浮液）。搅拌15分钟后，加入1.17g的苯甲酸钾并于大约恒温条件下继续搅拌15分钟。然后，往该反应混合物中缓慢加入12.8g 1 - 氟萘，加完之后，将该反应混合物加热并于60 - 65°搅拌2.5小时。之后，将该反应混合物缓慢倾入190ml冷水中并加入乙酸调pH至4.8。使该混合物温度达25°，加入75 ml的己烷并继续搅拌10分钟。然后分层，水相再次与75 ml己烷一起搅拌，再将两相分离。加入氢氧化钠，将水相pH调至10.2，加入75 ml乙酸乙酯。于25°将该混合物搅拌15分钟，该两相混合物真空滤过一层助滤剂垫。分离滤液两相，水相用75 ml乙酸乙酯萃取。该萃取液与先有的乙酸乙酯层合并，并用100ml水洗该混合物。于25°下搅拌该有机层，并往其中滴加7g 85%磷酸。加完后，该混合物再搅拌20分钟，然后冷却到0°并在该温度下搅拌1小时。之后过滤该浆状物，该固体以20 ml

份冷乙酸乙酯洗涤三次。于60°下干燥该固体，得到白色固体的标题化合物24.19g，纯度98.1%，校正过的收率79.6%，91% EE。

分析方法

该产物通过高效液相色谱进行分析，使用装有SP 4400 积分仪和 Spectroflow 757 检测器的 Spectra Physics SP 8800仪器，波长设置在230nm，灵敏度为0.5个吸收单位，1秒过滤器增加时间。该柱为 Dupont Zorbax Rx C8, 4.6mm×25cm。该洗脱剂是70%乙腈：30% 0.01M pH6的磷酸盐缓冲液，流速为1.0ml/分钟，注射体积为20微升。将0.1~0.3g反应混合物稀释或用1：1的乙腈：水萃取至50ml来制备样品。该产物洗脱峰在1.3~1.7分钟处；起始原料在6~8分钟处；氟萘在5~6分钟处；二甲亚砜在2~3分钟处；苯甲酸钾在2~2.5分钟处。

当进行手性分析时，使用相同的设备，但波长设置在280nm，灵敏度为0.1个吸收单位并使用Chiralcel OD柱。手性分析的洗脱剂是2%异丙醇，0.2%二乙胺和97.8%己烷。使用相同的注射量和流量设定值。通过将0.1~0.3g反应混合物稀释或用二氯甲烷萃取至5ml，用5ml水洗该混合物并用硫酸钠干燥有机层来制备样品。将所得溶液过滤并用洗脱剂稀释至2.5ml。所需对映体洗脱峰在5~5.5分钟处，非所需对映体洗脱峰在6~6.5分钟处，氟萘在3~4分钟处。

制备3-(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺盐酸盐

于40°下，在40ml的甲苯和40ml水的混合物中搅拌5g制备2的产物，并加入2.5ml 30%的氢氧化铵溶液。该混合物在恒温下搅拌10分钟，分层。有机相用水洗并用硫酸镁干燥、过滤。在

真空下将滤液浓缩到一半的体积并加热至 55°。然后加入 0.16g 的二异丙基乙胺，紧接着滴加 2.39g 的氯甲酸苯酯。该混合物于 55°下搅拌 1.25 小时，加入 50ml 1% 碳酸氢钠溶液。该混合物于 40~50°下搅拌 10 分钟，分层，有机相用 0.5N 盐酸洗两次，再用 1% 碳酸氢钠溶液洗。将洗过的有机相分成两等份，一份真空蒸发，并将 26ml 二甲基亚砷加到残余物中。将该混合物加热至 45°，滴加 1g 的氢氧化钠和 6ml 水。该碱性混合物于 50°搅拌 18 小时，用 17ml 水稀释，并加乙酸调 pH 至 5.0~5.5。然后加入 20ml 己烷，该混合物搅拌 10 分钟，分离两相。加入 50% 氢氧化钠水溶液将水相调成碱性 pH10.5，并加入 17ml 乙酸乙酯。搅拌 10 分钟后，分离两相，该水相用另外 17ml 乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机萃取液用水洗并真空浓缩成 10ml。往该残余物中加入 0.46g 浓盐酸，之后加入一晶种和另外的 10ml 乙酸乙酯。再将该混合物搅拌 30 分钟，真空浓缩该溶液至 10ml。该残余物于室温搅拌 1 小时，在 0°搅拌 1 小时，成一浆状物，过滤。用冷乙酸乙酯洗涤该团体，得到 1.32g 所需产物，它是白色固体状度洛西汀，纯度为 99.8%。

疾病及其治疗

本发明的方法是用于对任何年龄的需进行尿失禁治疗的患者治疗和控制，无论是紧张性还是急迫性类型的尿失禁。紧张型、急迫型或混合型尿失禁的原因对于本发明效力的发挥并不重要。由于中枢神经系统、外周神经系统、膀胱或尿道肌肉的衰退及膀胱或尿道的感染引起的尿失禁，用本发明方法进行治疗均有效。

无论是由原发性或继发性的逼肌不稳定性、间质性膀胱炎或夜间遗尿症引起的尿失禁均包括在紧张性或急迫性尿失禁范围内，它们通

过本发明方法均可得到有效治疗。另外，对于由骨盆外科手术、膀胱和尿道形状的解剖学变化，雌激素产生中断造成的尿道衰退及膀胱机能亢进引起的尿失禁的治疗也均是有效的。

5 下面的生物学试验实例将证明本发明的方法能惊人地增加膀胱的有效容积，同时提高控制尿道肌肉的收缩性和神经系统控制。因此，十分清楚，本发明通过增加膀胱的有效容积和减少膀胱周围的不随意肌的活动来控制急迫性尿失禁，通过尿道括约肌的自觉控制和改善尿道肌肉系统的伸缩性控制紧张性尿失禁。

10 因此，本发明的方法通过给需要治疗的患者施用减少失禁剂量的式 I 化合物或者文拉法辛而得以简便地实施。该有效剂量是可变化的，这总是由患者的主治医生来决定。另外，应注意在以盐的形式施药、而成盐部分有相当大的分子量时(例如月桂酸盐)，可能需要调节化合物的剂量。但通常该有效剂量的范围是每位患者每日约 1~约 50mg。优选的范围是约 5~20mg/kg 天，当然，实际上常分几次在不同时间施用日剂量的药物化合物。

15 本发明化合物的施用途径并不重要。该化合物经消化道吸收，故为方便起见，常优选口服施用。但是，如果需要，在一定场合，它们可以任何药学可接受的途径施用。

20 本发明的化合物常作为药物组合物施用，该组合物与合适的服用治疗尿失禁组合物的说明相结合是本发明重要的、新的实施方案。提到了这些化合物的专利也讨论了其药物组合物。可使用所有常见类型的药物组合物，包括片剂、咀嚼片剂、胶囊、溶液、非胃肠道用溶液、悬浮液、栓剂和锭剂。组合物优选配制成一个剂量单位含一日剂量或一日剂量的适宜分数，该剂量单位可以是一完整的固体例如一

片，或者可以是适宜体积的液体或半固体。该化合物的活性不取决于它们于其中施用的组合物或该组合物的浓度，因此仅根据方便和经济的原因选择和配制该组合物。这些化合物中的任何一个均可简便地配制成片剂、胶囊等；十分明显，最好是由该化合物的水溶性盐配制溶液，如用于注射的溶液。

通常，根据药物化学中常见的方法可制备所有的该组合物。下面述及一组典型的组合物配方，但由于这些配制方法的原则是熟知的，就不再详细讨论了。

剂型 I

10 用下列组份制备硬明胶胶囊

	量 (mg/胶囊)
盐酸度洛西汀	5
淀粉，干燥的	445
硬脂酸镁	<u>10</u>
15 总计	460mg

剂型 2

用下列组份制备片剂：

	量 (mg/片)
(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-	
20 3-(2-噻唑基)丙胺草酸盐	10
纤维素，微晶纤维素	640
二氧化硅，雾化的	10
硬脂酸	<u>5</u>
总计	665mg

25

将组份混合并压制成片，每片重665mg。

剂型 3

制备含下列组份的气雾剂溶液

	重量
N-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]	
-3-(2-咪喃基)丙胺马来酸盐	0.25
乙醇	29.75
气雾剂基质22(氯代二氟甲烷)	70.00
总计	100.00

将该活性化合物与乙醇混合，并将该混合物加到部分气雾剂基质22中，冷却至-30℃并转入一填充装置中。然后把需要量的该填充物喂送到一不锈钢容器中并以剩余的气雾剂基质稀释。之后将阀门装置安装在该容器上。

剂型 4

片剂，每片含20mg活性组份，如下制备：

N,N-二甲基-3-(4-甲基)-1-萘	
氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺磷酸盐	20mg
淀粉	85mg
微晶纤维素	35mg
聚乙烯吡咯烷酮(10%的水溶液)	4mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石粉	1mg
总计	150mg

将活性成份、淀粉和纤维素过45目U.S.筛并彻底混合。将含有聚乙烯吡咯酮的水溶液与所得粉末混合，然后将该混合物过14目U.S.筛。如此制得的颗粒于50°下干燥并使其通过18目U.S.筛。之后将预先通过60目U.S.筛的羧甲基淀粉钠硬脂酸镁和滑石粉加到该颗粒中，混合后，在制片机上压制成片，每片重150mg。

剂型 5

(-)-N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(环己基)丙胺草酸盐	5mg
淀粉	134mg
微晶纤维素	59mg
硬脂酸镁	2mg
总计	<u>200mg</u>

活性成份、纤维素，淀粉和硬脂酸镁混合，并使其通过45目U.S.筛，再填充到硬明胶胶囊中，每粒200mg。

剂型 6

栓剂，每枚含10mg活性组份，如下制备：

(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(3-吡啶基)丙胺盐酸盐	10mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg
总计	<u>2,010mg</u>

使活性成份通过60目U.S.筛并将其悬浮于用最少需要的热量熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将该混合物倾入标有2g容量的栓剂模型中，并使之冷却。

剂型 7

悬浮液，每 5 ml 剂量含 10 mg 活性成份，制备如下：

N,N-二甲基-3-(4-甲氧基苯氧基)

-3-(2-噻吩基)丙胺柠檬酸盐	10mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
芳香剂	适量
着色剂	适量
纯水加至	5ml

将活性组份过 45 目 U.S. 筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成一均匀糊状物。用部分水稀释苯甲酸溶液、芳香剂和着色剂并将其加到糊状物中并搅拌。然后加入足量水至所需体积。

剂型 8

如下制备一种静脉用制剂：

(一) -N,N-二甲基-3-(4-氯苯氧基)-

3-(4-氯-2-噻吩基)-丙胺琥珀酸盐	100mg
等渗盐水	1,000ml

通常，以 1 ml/分钟的速率给患者静脉施用上述组成的溶液。

掺入本发明的制剂中的活性成份的量并不关键；只要其浓度在足以使制剂的数量容易服用，而且能释放需要量的活性组份范围内即可。

治疗效果实施例

这里给出了一系列试验，这些试验表明该优选的化合物无论在紧张性还是急迫性尿失禁的治疗中均有很好的疗效。应该理解这里显示

的结果代表了本发明全部范围内的效果。

七只雌性猫(2.5~3.5kg)在诱导吸入异丙氟烷后,用 α -氯醛糖进行麻醉(50~75mg/kg, i.V.)。插入气管插管。将一根导管插入颈动脉用于测量系统性血压,另一根导管插入桡静脉用于注射药物。

- 5 通过一根插入膀胱底部的导管来作膀胱内压测量图(CMGs),该导管用于输注盐水和记录膀胱内压。将EMG(肌电图)电极置于尿道外周的纹状肌上。为在开始输注10分钟内获得排尿收缩,CMG的输注速度范围在0.3ml/min至1ml/min,膀胱内容物的释放伴随着排尿收缩,通过将尿液收集到一连续力传感器的量筒中来测量膀胱内容物的释放。
- 10 达排尿阈值后,继续输注盐水使膀胱保持节律性收缩和释放。在膀胱节律性活动期间施用度洛西汀并注意它对节律性收缩的影响。施用度洛西汀5分钟后,膀胱排空,再作另一个CMG。

- 在7只猫的3只中,用方波脉冲(0.05msec, 10Hz, 次极大强度0.5~8V)电刺激骨盆神经,激活输入到膀胱的传出神经并记录下所得
- 15 压力的增加。

- 为以0.1~0.3ml/kg(静脉施用)的体积进行适当剂量注射,将度洛西汀溶于14%乙醇中(10mg/ml)并用盐水稀释。将哌唑嗪,一种肾上腺素能受体拮抗剂(Sigma, St, Louis, MO)溶于稀HCl成1mg/ml浓度并用盐水稀释到0.1mg/ml浓度。将LY53857(6-甲基-1-(1-甲基
- 20 乙基)麦角灵-8-羧酸, 2-羟基-1-甲基丙基酯(Z)-2-丁烯二酸盐, 一种5HI₂受体拮抗剂)在温热下溶于盐水。

度洛西汀在全部7只猫中都产生了与剂量有关的膀胱容量增加,约增加到对照条件下膀胱容量的5倍。(图1、2、4和5)。10mg

/kg ($n = 3$) 的剂量完全消除了排尿收缩(当 CMG 图达紧张缘时停止输注, 因为表明这时已达到膀胱极限)。到达排尿阈体积的收缩幅度或时间的变化并不伴随着膀胱容量的增加(图 2、3、4 和 5), 类似在, 膀胱的残留体积也没有增加(通过输注量减去释放量算得)。度洛西汀也减少排尿收缩频率(为对照频率的 20%, 3mg/kg 下)并相应增加每次收缩释放的尿量(5 倍, 3mg/kg 下)。施用 4 分钟后, 可以看到度洛西汀对膀胱活动的影响, 但度洛西汀对由最大电刺激骨盆神经的传出神经纤维激发的膀胱收缩没有影响。LY53857 (3mg/kg, i. v.) 单独或与哌唑嗪(300 μ g/kg, i. v.) 结合时不会抵消度洛西汀对膀胱活动的影响。

10 在对照条件下(图 3 和图 5), 在 CMG 的充入阶段, 很少有尿道外周肌肉 EMG 活动。

施用度洛西汀的 4 分钟内, 由连续输注产生的节律性膀胱收缩期间记录下的尿道外周肌肉 EMG 活动是剂量依赖型增长的。剂量为 0.3mg/kg 下, CMG 的充入相阶段期间, 活动增长(图 2、3、4 和 5)至对照水平的 8 倍, 剂量再大时则不产生更大的影响(平均)。排尿收缩后的瞬间阶段, 活动也增强约 8 倍。在排尿收缩期间最初显示尿道外周活动的 4 只猫中维持了周期性静止期(即突发类型)。在对照条件下于膀胱收缩期间没有显示尿道 EMG 活动的那三只猫中, 在膀胱收缩期间观察到了对尿道外周括约肌活动的明显的抑制作用。换句话说, 在这后者的 3 只猫中, 虽然在 CMG 充入相阶段尿道外周 EMG 活动增强了, 但膀胱收缩和括约肌松弛仍保持了协同一致(图 5)。

20 6 只猫中的 4 只中, LY53857 (100 ~ 300 μ g/kg, i. v.), (一种 5HT₂ 受体拮抗剂) 完全消除了尿道外周括约肌 EMG 活动的增

强(图4)。6只猫中的另外2只中,LY53857(100 μ g/kg, i. v.)使尿道外周括约肌EMG活动分别降至度洛西汀诱导的该活动水平的50%和33%,但更大剂量(至3mg/kg, i. v.)则不产生进一步降低作用(图5),紧接着施用哌唑嗪(100 μ g/kg, i. v.)确实消除了尿道外周括约肌EMG活动(图5)。

结果表明度洛西汀增大了膀胱容量并增强了尿道外周(即括约肌的)纹状肌活动。

增强尿道外周EMG活动的同时,度洛西汀还抑制膀胱活动,增大引起排尿所必需的膀胱体积。容量虽然增大了,但对已经开始的收缩幅度和持续时间没有影响。这表明度洛西汀提高了发出排尿收缩所必需的感觉阈,但它并不影响已越过提高的排尿阈的收缩的神经原应答,这一发现,更重要是度洛西汀对于由骨盆神经的外周传出神经轴索激发的膀胱收缩没有影响的发现表明度洛西汀对膀胱活动的抑制作用是中枢介导的。注意虽然度洛西汀增强了尿道括约肌活动,但也保持了膀胱收缩和括约肌活动间的协同相互作用,也是十分重要的。

度洛西汀对膀胱容量的增加表示它可用于治疗急迫性尿失禁,同时,它对紧张性尿道外周括约肌EMG活动的增强表明它可用于治疗紧张性失禁。由于目前还没有单独一个方法对治疗这两类尿失禁都有效,所以这类化合物给这些患者提供了一个重要的医疗进步。因为度洛西汀不会影响一经达到排尿阈的膀胱收缩幅度,所以排尿进行得如同药物治疗前一样有效。鉴于目前的失禁药物(主要是抗胆碱能药物)因对膀胱收缩力的损害会引起排尿效率降低和残余尿液增加的事实,这一点就十分重要。

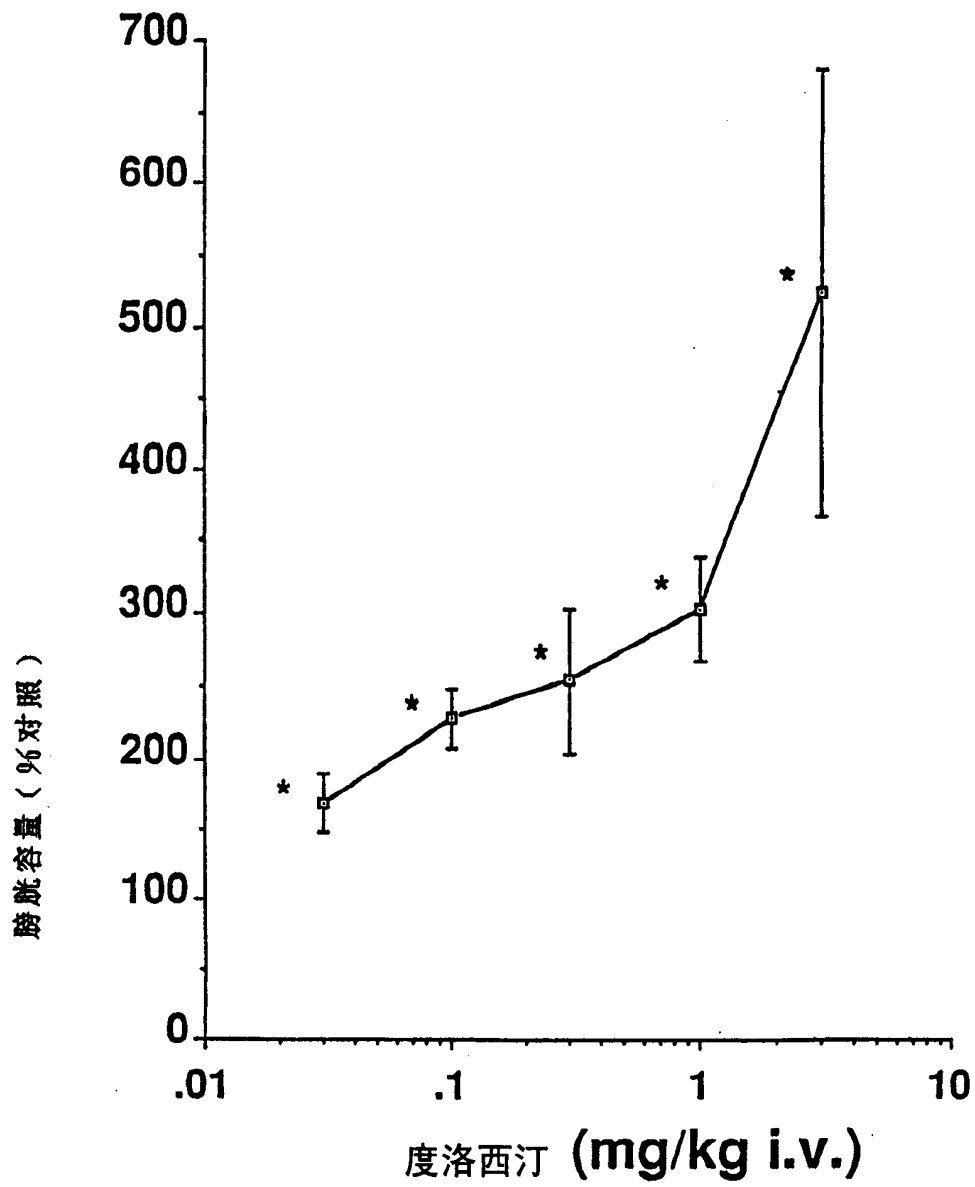


图 1

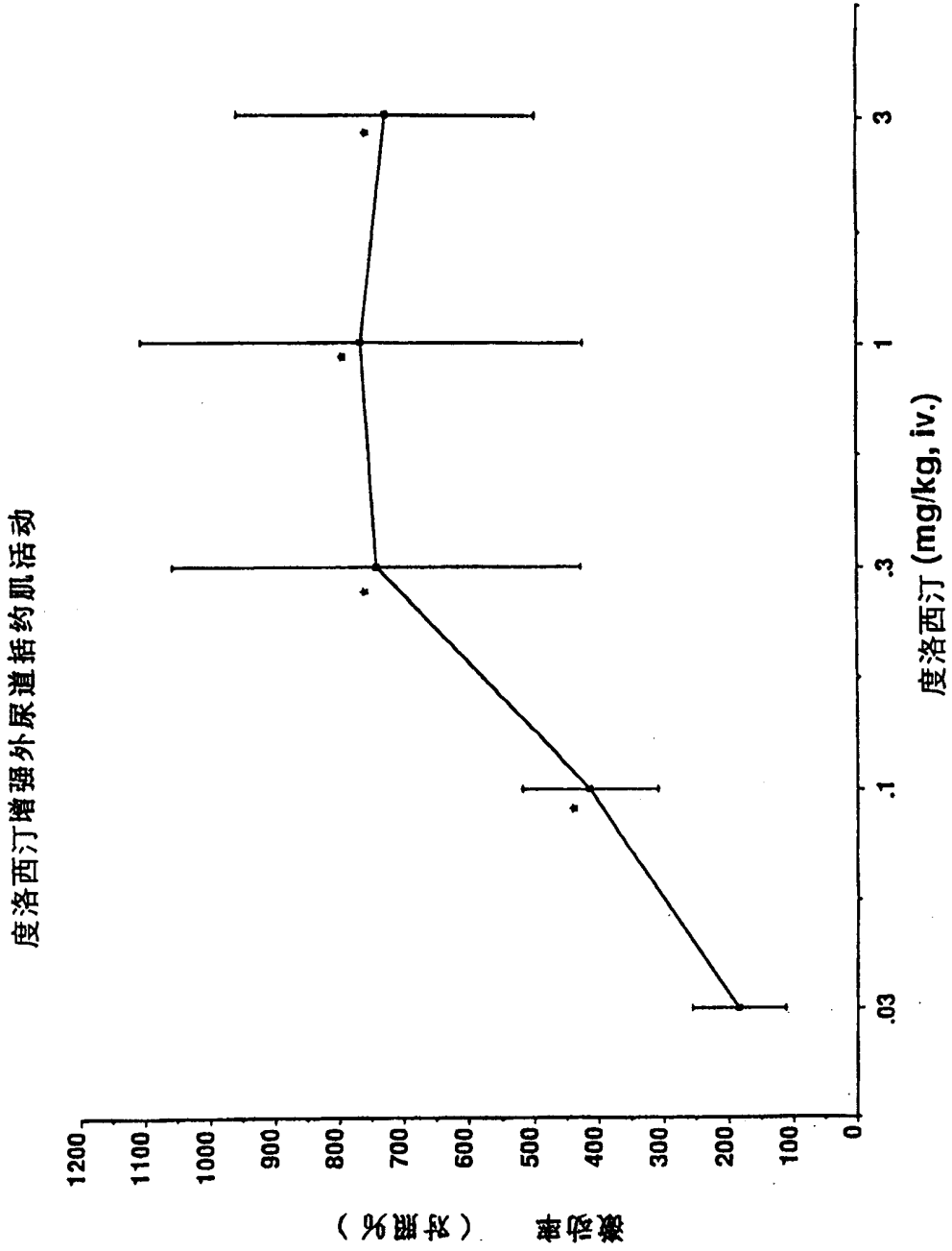


图 2

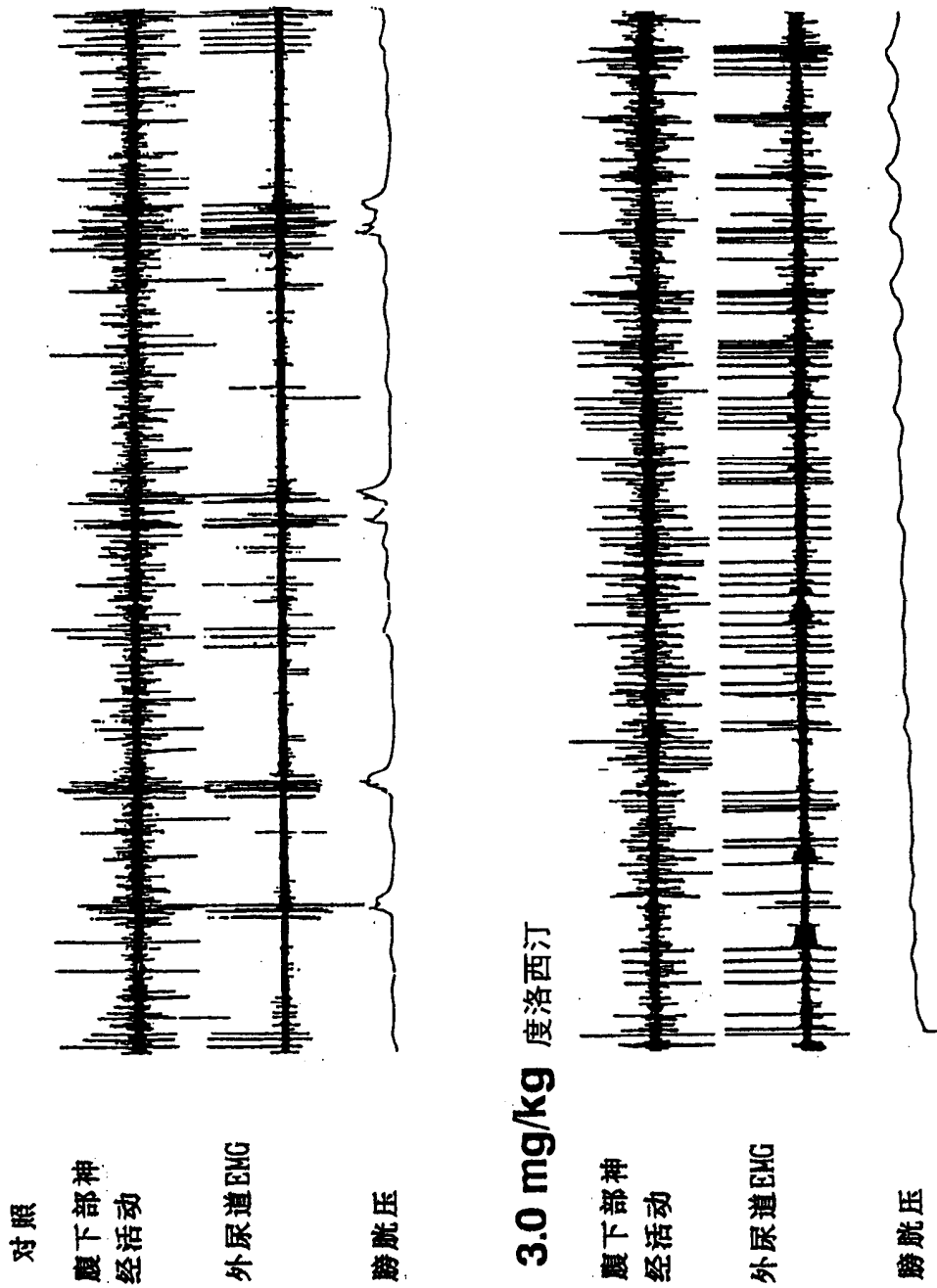
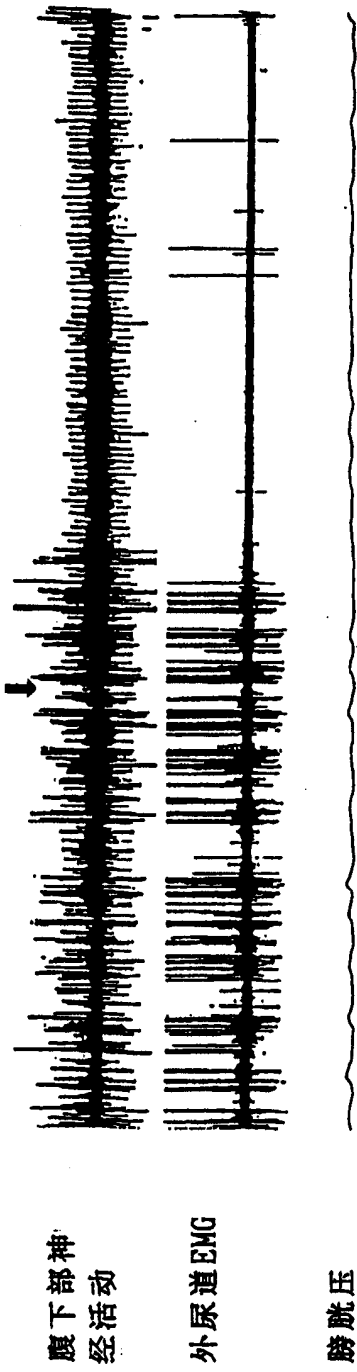


图 3

LY53857 (0.1 mg/kg i.v.)



之后的CNG LY53857

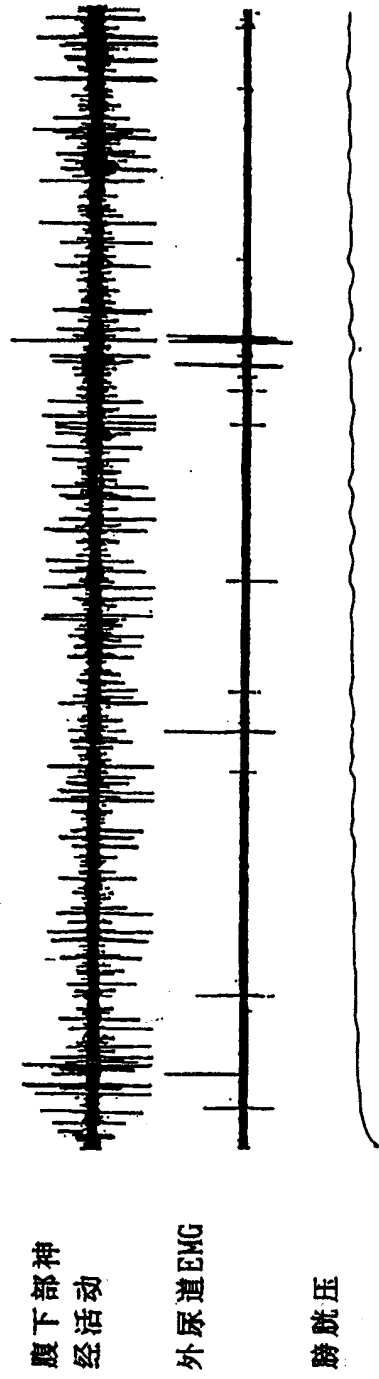


图 4

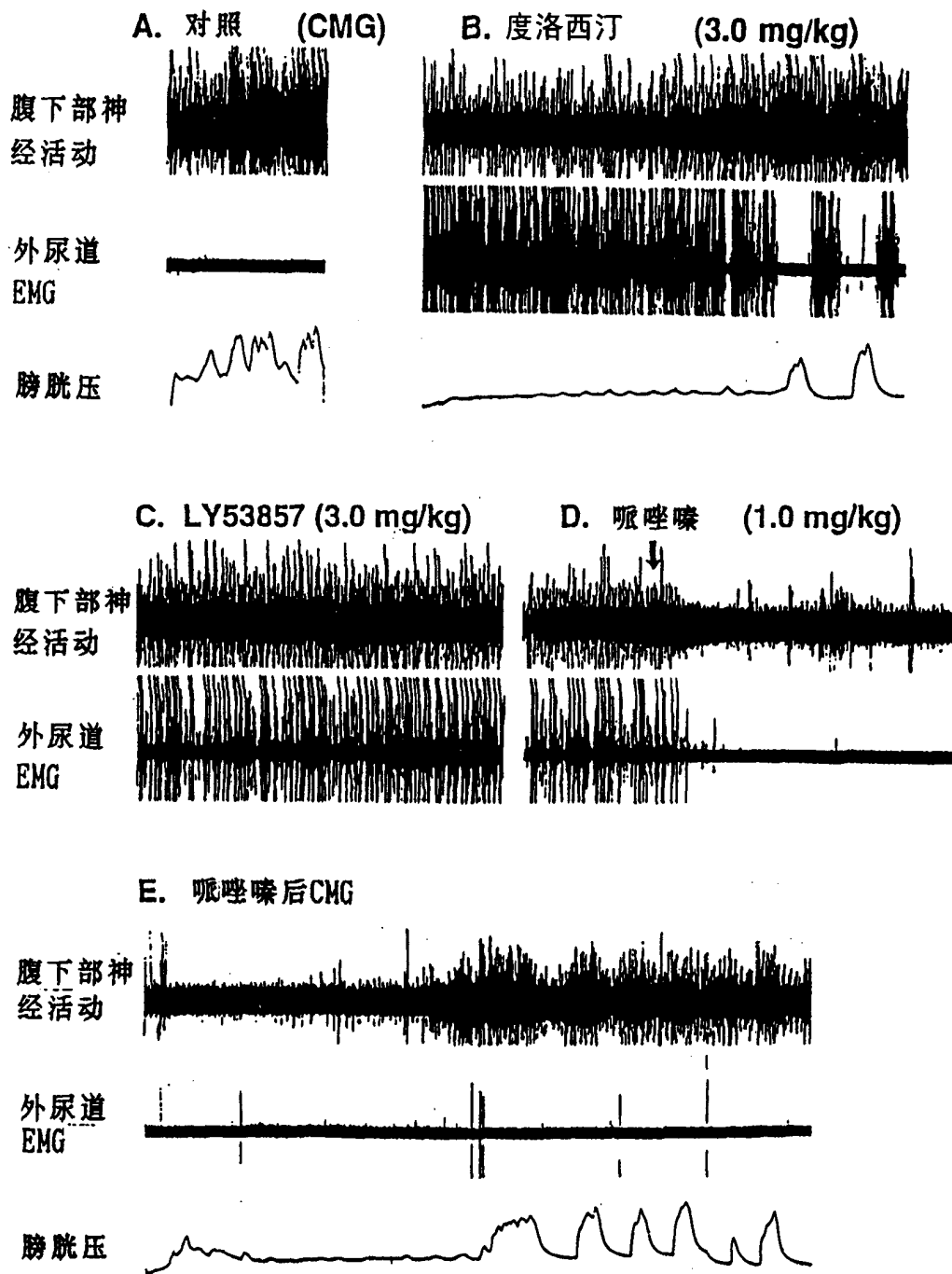


图 5