

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037070.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 10 日

[11] 公开号 CN 101052386A

[22] 申请日 2005.10.26

[21] 申请号 200580037070.3

[30] 优先权

[32] 2004.10.27 [33] IT [31] FI2004A000221

[86] 国际申请 PCT/EP2005/055575 2005.10.26

[87] 国际公布 WO2006/045820 英 2006.5.4

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.27

[71] 申请人 圭多提实验室有限公司

地址 意大利比萨

[72] 发明人 阿尔波特·阿罗蒂

玛芮拉·奥特缪拉

卡罗·阿尔波特·麦琪

[74] 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司

代理人 郑小粤 常 慧

权利要求书 5 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

儿科使用的基于 NK2 拮抗剂的药物组合物

[57] 摘要

本发明公开了含有 NK2 拮抗剂的药物组合物，
用于治疗婴儿腹痛。

- 1.速激肽拮抗剂在制备用于治疗儿科婴儿腹痛的药物配方的用途。
- 2.根据权利要求1所述的用途，其特征在於，所述的配方是适合口服的形式。
- 3.根据权利要求1或2所述的用途，其特征在於，所述的口服形式包含儿科滴剂。
- 4.根据权利要求1或2所述的用途，其特征在於，所述的口服形式是糖浆。
- 5.根据权利要求1-4中任一项所述的用途，其特征在於，所述的速激肽拮抗剂是NK2拮抗剂或者NK2/NK3，NK1/NK2或NK1/NK2/NK3的混合拮抗剂。

6.根据权利要求5所述的用途，其特征在於，所述的NK2拮抗剂从包括下列的组中选择：

- N^α [N^α (苯并[b]噻吩-2-基羧基)-1-氨基环戊烷-1-羧基]-D-苯丙氨酸-N-[3(吗啉基-4-基)丙基]酰胺，
- 6-溴代-苯并[b]噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺 三氟乙酸盐，
- 6-溴代-萘-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺，
- 5-碘代-苯并呋喃-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺，
- 6-甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺。

7.根据权利要求5所述的用途，其特征在於，所述的NK2拮抗剂从包括下列的组中选择：

- 环(天门冬氨酸(β-D-2-脱氧-2-乙酰胺基-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β)) (奈帕坦特)，
- 环(天门冬氨酸(β-D-吡喃型半乳糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β))，
- 环(天门冬氨酸(4-O-(α-D-葡萄糖基)-β-D-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β))，
- 环(二氨基庚二酰(乳糖醛酸酰基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β))。

8. 根据权利要求7所述的用途，其特征在於，所述的NK2拮抗剂是奈帕坦特。

9. 根据权利要求5所述的用途，其特征在於，所述的NK2拮抗剂从包括下列组中

选择:

- 环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-基哌啶-1-基)乙酰氨基]-色氨酰-苯丙氨酰-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-},

- 环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-哌啶-1-基)乙酰氨基]-色氨酰(5-氟)-苯丙氨酰-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-}。

10. 根据权利要求2所述的用途,其特征在于,所述NK2拮抗剂或NK2/NK3, NK1/NK2或者NK1/NK2/NK3的混合拮抗剂从包括下列组中选择:

(S)-N-[4-(4-乙酰氨基-4-苯基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)-丁基]-N-甲苯酰胺(沙瑞度坦),

4-[1-[2-[1-环丙基甲基-3(S)-(3,4-二氟苯基)-6-氧-哌啶-3-基]乙基]氧杂环丁基-3-基]哌嗪-1-磺胺,

(+)-(R)-N-1-[2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-基]-N',N'-二甲基尿素,

5(S)-(3,4-二氟苯基)-1-(4,4-二氟环己基甲基)-5-[2-[3-(4-氟哌啶-1-基)氧杂环丁基-1-基]乙基]哌啶-2-酮,

N-[2-(3,4-二氟苯基)-4-[螺环[苯并_b噻吩-1(3H),4'-哌啶]-1'-基]丁基]-N-甲基苯酰胺 硫-氧,

N-[2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基)丁基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺 延胡索酸盐,

2-苯基-3-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-基甲基]-N-[1(S),2,2-三甲基丙基]喹啉-4-甲酰胺,

2-苄基-4-(2-苄氧乙基)-1-(N-叔丁基氨甲酰基-L-谷氨酰-L-色氨酰基)氨基脲,

5-(3,4-二氟苯基)-4(R)-[N-甲基-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺基]-N-[2-氧全氢氮杂卓-3(R)-基]-2(E)-二乙烯丙醋酰胺,

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氟苯基)-4-[4-[4-甲氧基-2-[[S(S)]-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基茶-1-甲酰胺 柠檬酸盐,

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氟苯基)-4-[4-[2-[(S)-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基茶-1-甲酰胺延胡索酸盐,

N-[2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基)丁基]-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺,

1'-[2-[2(R)-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4,5--三甲氧基苯甲酰基)-吗啉-2-基]乙基]螺环[苯并[c]噻吩-1(3H)-4'-哌啶]2(S)-氧 盐酸盐,

N-[3(R)-(3,4-二氯苯基)-5-[4-[3(R)-(N-甲基氨基甲酰甲基)-2-氧哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2(Z)-(甲氧亚胺基)基-戊基]-N-甲基-3,5-二氯苯甲酰胺。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的用途, 其特征在于, 所述的速激肽拮抗剂浓度为 0.01-50mg/ml。

12. 根据权利要求 11 所述的用途, 其特征在于, 所述的速激肽拮抗剂浓度为 0.1-10 mg/ml。

13. 一种儿科用口服药物组合物, 其特征在于, 含有速激肽拮抗剂。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物, 其特征在于, 该药物组合物形式为儿科滴剂或者糖浆。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的速激肽拮抗剂是 NK2 拮抗剂或者 NK2/NK3, NK1/NK2 或 NK1/NK2/NK3 混合拮抗剂。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的拮抗剂从包括下列的组中选择:

- N^α [N^α (苯并[b]噻吩-2-基羧基)-1-氨基环戊烷-1-羧基]-D-苯丙氨酸-N-[3(吗啉基-4-基)丙基]酰胺,

- 6-溴代-苯并[b]噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺 三氟乙酸盐,

- 6-溴代-苯-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺,

- 5-碘代-苯并呋喃-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺,

- 6-甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺,

- 环(天门冬氨酸(β-D-2-脱氧-2-乙酰胺基-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β)) (奈帕坦特),

- 环(天门冬氨酸(β-D-吡喃型半乳糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2β-5β)),

- 环(天门冬氨酸(4-O-(α-D-葡萄糖基)-β-D-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸

酰-苯丙氨酰-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β)),

-环(二氨基庚二酰(乳糖醛酸酰基)-天门冬氨酰-色氨酰-苯丙氨酰-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β))

-环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-基哌啶-1-基)乙酰氨基]-色氨酰-苯丙氨酰-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-},

-环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-哌啶-1-基)乙酰氨基]-色氨酰(5-氟)-苯丙氨酰-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-},

(S)-N-[4-(乙酰氨基-4-苯基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)-丁基]-N-甲基苯甲酰胺(沙瑞度坦),

4-[1-[2-[1-环丙基甲基-3(S)-(3,4-二氯苯基)-6-氧-哌啶-3-基]乙基]氧杂环丁基-3-基]哌嗪-1-磺胺,

(+)-(R)-N-1-[2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-基]-N',N'-二甲基尿素,

5(S)-(3,4-二氯苯基)-1-(4,4-二氟环己基甲基)-5-[2-[3-(4-氟哌啶-1-基)氧杂环丁基-1-基]乙基]哌啶-2-酮,

N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-[螺环[苯并[b]噻吩-1(3H),4'-哌啶]-1'-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺 硫-氧,

N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基)丁基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺 延胡索酸盐,

2-苄基-3-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-基甲基]-N-[1(S),2,2-三甲基丙基]喹啉-4-甲酰胺,

2-苄基-4-(2-苄氧乙基)-1-(N-叔丁基氨甲酰基-L-谷氨酰-L-色氨酰基)氨基脲,
5-(3,4-二氯苯基)-4(R)-[N-甲基-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺基]-N-[2-氧全氢氮杂卓-3(R)-基]-2(E)-二乙烯丙醋酰胺,

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[4-甲氧基-2-[[S(S)]-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基萘-1-甲酰胺 柠檬酸盐,

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[2-[(S)-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基萘-1-甲酰胺延胡索酸盐,

N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基)丁基]-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺,

1'-[2-[2(R)-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰)-吗啉-2-基]乙基]螺环[苯并[c]噻吩-1(3H)-4'-哌啶] 2(S)-氧 盐酸盐,

N-[3(R)-(3,4-二氯苯基)-5-[4-[3(R)-(N-甲基氨基甲酰甲基)-2-氧哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2(Z)-(甲氧亚氨基)基-戊基]-N-甲基-3,5-二氯苯甲酰胺。

17. 根据权利要求 13-16 中任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的速激肽拮抗剂浓度为 0.01 - 50mg/ml。

18. 根据权利要求 13-16 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的速激肽拮抗剂浓度为 0.1 - 10mg/ml。

19. 婴儿食品, 其特征在于, 含有权利要求 17 或 18 所述的药物组合物。

20. 根据权利要求 19 所述的食品, 其特征在于, 所述的食品是牛奶。

儿科使用的基于 NK2 拮抗剂的药物组合物

发明领域

本发明涉及含速激肽,特别是神经激肽 A 拮抗剂的药物组合物,用于治疗婴儿腹痛。

现有技术

速激肽是一个神经肽家族,包含 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB),其受体广泛存在于中枢和外周神经系统。

特别是神经激肽 A 受体 (NK2) 在哺乳动物的外周神经系统中被广泛表达。在由 NK2 受体的选择性刺激所产生的各种作用中有调节平滑肌收缩和内脏对疼痛敏感度的作用。在炎症,痉挛等病症条件下,速激肽的释放加剧了病症的发展,此时可以考虑用 NK2 拮抗剂来控制平滑肌的过分收缩。特别是,哮喘、咳嗽等气管痉挛,肺部刺激、肠内刺激、肠痉挛,以及膀胱炎引起的膀胱与输尿管局部痉挛,肾脏感染与腹痛等都被认为是施用 NK2 拮抗剂有效的 (AL Magan 等, *Neuropeptides*,1993,24,199) 的情况。近来,肠易激综合症 (IBS) 也被考虑是速激肽拮抗剂可能的治疗目标 (M Camilleri, *Gastroenterology*, 2001, 120,652)。临床上,IBS 的特征是急性腹部疼痛,与肠道习性受到破坏 (便秘或腹泻) 有关。IBS 患者表现为对内脏疼痛敏感阈值降低,这意味着健康人察觉不到疼痛的低强度内脏刺激 (如: 直肠膨胀) IBS 患者 (内脏痛觉过敏) 却感到疼痛并且身体变得虚弱。

过去,IBS 患者缓解疼痛的治疗方法是使用抗痉挛药物、轻泻药和促胃肠蠕动药或者抗腹泻药物来改变肠道运动。近来,内脏痛觉过敏被认为是 IBS 症候学方面基本的病理学问题 (EA Mayer & FG Gebhart, *Gastroenterology*, 1994,107,271)。这暗示,能够校正内脏痛觉过敏的药物将大大改善对 IBS 的治疗。

在动物模型中,NK2 拮抗剂已经被证明能够降低由各种刺激引起的内脏痛觉过敏 (PM Anton 等, *Pain*, 2001, 92, 219; PG McLean 等, *Eur J Pharmacol*,1997,337,279)。

过去的几年中,专利文献中描述了对一般的速激肽以及特别是对 NKA 有拮抗活性的各种化合物。还有很多以 NK2/NK3, NK1/NK2, NK1/NK2 /NK3 混合拮抗剂为特征的混合物的例子。

在专利 WO 93/21227 中,报道了具有双环结构的 NK2 拮抗剂,直到现在其低水溶性仍然阻碍着其可能的医药应用,尽管它们有让人感兴趣的体外活性。

在 EP815126 中，报道了与 WO 93/21227 具有一样的双环结构的 NK2 拮抗剂，但是其还具有一个亲水部分，这让它更适宜于医药开发。在 EP815126 所描述了的分子中，一种称为奈帕坦特 (nepadutant) 分子可以校正 IBS 动物模型的痛觉过敏 (M Toulouse, Br J Pharmacol, 2000, 129, 193)。

尽管如此，在 EP815126 中描述的 NK2 拮抗剂的口服生物利用度证实仍然很低，这这使得这种给药途径不能让人完全满意。尤其是，不管是作为溶液给老鼠给药 (A Lippi 等 Drug Metab Disp, 1998, 26, 1077)，还是以干粉胶囊给人志愿者给药，奈帕坦特都表现出极低的口服生物利用度 (1%)。

我们能引用的关于 NK2 拮抗剂的众多的专利文献例子中，WO0129066 中描述了单环结构的 NK2 拮抗剂，并且 WO03037916 中描述了具有碱性性质的线性 NK2 拮抗剂。

婴儿腹痛 (IC) 是婴儿的常发病，它的发病原因还没有被准确阐明。在以肠道的敏感度暂时增加为特征的胃肠道生理成熟期间，婴儿过度哭闹似乎是对肠道收缩疼痛的反应，这可能与牛奶过敏，乳糖不耐或者肠胃胀气有关。婴儿腹痛不但影响母乳喂养的婴儿而且影响人工喂养婴儿。尽管婴儿腹痛是一个有利的短期临床过程，但它会给婴儿父母造成压力，许多父母会选择就医。

人们没有或至少没有考虑过通过改变药效将成人腹痛推荐使用的常用药用于治疗婴儿腹痛。这是由于婴儿腹痛发病机理不是成人的任何肠胃失调；以及由于在儿科水平上使用成人允许的药物，而同时确保安全和耐受，这是不可能的。因为会产生副作用，所以不能用抗胆碱药治疗婴儿腹痛 (J. Williams 等 British Med. J. 1984, 288: 901)，而各种出于治疗的目的干涉婴儿饮食的尝试也没有取得很好的临床效果 (S. Wade 等, British Med. J. 2001, 323: 437)。用于吸收肠道气体的药 (聚硅氧烷，西甲硅油) 由于缺乏临床证据也被质疑 (其药效与安慰剂一样: TJ Metcalf 等, Pediatrics, 1994, 94: 29-34; B Danielsson 等 Acta Paediatr. Scand. 1985, 74: 446-450)。

从前述的成人肠道失调与婴儿腹痛间的区别来看，迄今为止，速激肽拮抗药，尤其是 NK2 拮抗药或 NK2/NK3, NK1/NK2 或者 NK1/NK2/NK3 混合拮抗剂都没有被推荐用于治疗婴儿腹痛。

发明详述

尽管缺乏明确的结论解释婴儿腹痛的原因，人们惊奇地发现一种药物可以成功用于

治疗婴儿腹痛。这种药物可以阻止疼痛症状和肠道的过度运动，而不改变婴儿肠道的基本功能。就活性而言，速激肽拮抗剂特别是 NK2 拮抗剂或者 NK2/NK3, NK1/NK2 与 NK1/NK2/NK3 混合拮抗剂可以用于制备有效治疗婴儿腹痛的药物组合物来。

给幼鼠口服 NK2 拮抗剂后，证明 NK2 拮抗剂确实具有阻止服用 NK2 选择性激动剂诱导增加的肠道运输的能力，而不影响肠道的基础运动。幼鼠中证明的活性可以用作治疗一般哺乳动物幼儿期腹痛，尤其是婴儿腹痛的预测指标。

在专利 EP815126 中，描述了一系列 NK2 拮抗剂，尤其是奈帕坦特，可以作为治疗成人病症的潜在药物。

但是值得注意的是这些拮抗剂包括奈帕坦特，不管动物还是人口服给药测试吸收时，都有生物利用度极低的问题。

当将含有这些活性成分的配方给幼鼠给药时，我们惊奇地发现这些化合物（包括奈帕坦特）的生物利用度会大大增加。这使得这些产品特别适用于哺乳动物幼儿期腹痛，其中口腔给药是最简便的给药方式。

优选的一组 NK2 拮抗剂是在专利 EP815126 中所描述的那些，特别是权利要求 1-10 定义的式 (I) 的产品，更优选的产品是含有下面成分：

- 环(天门冬氨酸(β -D-2-脱氧-2-乙酰胺基-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β))(奈帕坦特, 例 4)
- 环(天门冬氨酸(β -D-吡喃型半乳糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β))(例 12)
- 环(天门冬氨酸(4-O-(α -D-葡萄糖基)- β -D-葡萄糖基)-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β))(例 17)
- 环(二氨基庚二酰(乳糖醛酸酰基(lactobionyl))-天门冬氨酸-色氨酸-苯丙氨酸-二氨基庚二酰-亮氨酸)环(2 β -5 β))。

根据本发明，更优选的一组 NK2 拮抗剂化合物是专利 W003037916 中所描述的化合物，特别是权利要求 1-8 中定义的式 (I) 的产品更优选的化合物含有下列成分：

- N^o[N^o(苯并[b]噻吩-2-基羰基)-1-氨基环戊烷-1-羰基]-D-苯丙氨酸-N-[3(吗啉基-4-基)丙基]酰胺(例 1)
- 6-溴代-苯并[b]噻吩-2-羰基 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基]氨基甲酰}-乙基氨基甲酰)环戊基]-酰胺三氟乙酸盐(例 69)

- 6-溴代-萘-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基] 氮甲酰}-乙基氮甲酰) 环戊基]-酰胺 (例 72),

- 5-碘代-苯并呋喃-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基] 氮甲酰}-乙基氮甲酰) 环戊基]-酰胺 (例 127)

- 6-甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1(R)-{[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-哌啶-4-基甲基] 氮甲酰}-乙基氮甲酰) 环戊基]-酰胺 (例 139)

以及专利 WO0129066 中描述的化合物, 特别是权利要求 1-3 中描述的式 (I) 的产品, 更优选的化合物含有下列成分:

- 环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-基哌啶-1-基) 乙酰氨基]-色氨酸-苯丙氨酸-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-} (例 2)

- 环{-琥珀酰[1-(R)-2(4-吗啉基-4-哌啶-1-基) 乙酰氨基]-色氨酸(5-氟)-苯丙氨酸-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]-} (例 4)

对本发明的目的而言, 更优选的一组物质是从包括如下的组中选择的 NK2 拮抗剂化合物或者 NK2/NK3, NK1/NK2 与 NK1/NK2/NK3 混合拮抗剂混合物:

(S)-N-[4-(乙酰氨基-4-苯基哌啶基-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)-丁基]-N-甲基苯甲酰胺 (沙瑞度坦 (saredutant), SR48968, 赛诺菲-安万特公司)

4-[1-[2-[1-环丙基甲基-3(S)-(3,4-二氟苯基)-6-氧-哌啶-3-基] 乙基] 氮杂环丁基-3-基] 哌嗪-1-磺胺 (UK224671, 辉瑞)

(+)-(R)-N-1-[2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基) 吗啉-2-基] 乙基]-4-苯基哌啶-4-基]-N',N'-二甲基尿素 (SR144190, 赛诺菲-安万特公司)

5(S)-(3,4-二氟苯基)-1-(4,4-二氟环己基甲基)-5-[2-[3-(4-氟哌啶-1-基) 氮杂环丁基-1-基] 乙基] 哌啶-2-酮 (UK290795, 辉瑞)

N-[2-(3,4-二氟苯基)-4-[螺环[苯并[b]噻吩-1(3H),4'-哌啶]-1'-基] 丁基]-N-甲基苯甲酰胺 硫-氧 (YM38336, 山内制药株式会社)

N-[2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基) 丁基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺 延胡索酸盐 (YM44781, 山内制药株式会社)

2-苯基-3-[4-(1-哌啶基) 哌啶-1-基甲基]-N-[1(S),2,2-三甲基丙基] 喹啉-4-甲酰胺 (SB414240, 兰素史克公司)

2-苄基-4-(2-苄氧乙基)-1-(N-叔丁基氮甲酰基-L-谷氨酰-L-色氨酸基) 氨基脲 (TAC363, UCB 公司)

5-(3,4-二氯苯基)-4(R)-[N-甲基-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺基]-N-[2-氧全氢氮杂卓-3(R)-基]-2(E)-二乙烯丙醋胺 (DNK333, 诺华公司)

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[4-甲氧基-2-[[S(S)]-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基茶-1-甲酰胺 柠檬酸盐 (ZD2249, 阿斯利康制药有限公司)

3-氟基-N-[2(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[2-[(S)-甲基亚硫酰基]苯基]哌啶-1-基]丁基]-N-甲基茶-1-甲酰胺 延胡索酸盐 (ZD6021, 阿斯利康制药有限公司)

N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(3-氧-1,2,3,4-四氢螺环[异喹啉-1,4'-哌啶]-1'-基)丁基]-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (YM44778, 山内制药株式会社)

1'-[2-[2(R)-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-吗啉-2-基]乙基]螺环[苯并[c]噻吩-1(3H)-4'-哌啶] 2(S)-氧 盐酸盐 (R113281, 三共公司株式会社)

N-[3(R)-(3,4-二氯苯基)-5-[4-[3(R)-(N-甲基氨甲酰甲基)-2-氧哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2(Z)-(甲氧亚氨基)基-戊基]-N-甲基-3,5-二氯苯甲酰胺 (SCH206272, 先灵公司)

适合治疗婴儿腹痛的药物配方采用口服的形式,特别是:

- 儿科滴剂
- 糖浆。

为制备前述药物形式,以速激肽拮抗剂特别是NK2拮抗剂为主要活性物质,浓度为从0.01-50mg/ml,优选浓度为0.1-10mg/ml。所述配方根据需及医生的建议可以一日一次或一日多次。

也可含有儿科使用的医药上可接受的辅料,如甜味剂(如糖,包括葡萄糖),风味增强剂(如水果味、草莓味、木莓味、奶油味),增溶剂(如聚山梨酯、聚维酮、羧甲基纤维素),防腐剂和抗氧化剂(如山梨酸、抗坏血酸)与其它辅料。

这些辅料也用来掩盖所用活性成分可能有的苦味。

在对患者给药时,可将这些配方加入食物中喂给婴儿,尤其是牛奶。

例子:

下面是本发明的非限制实例。

例1

儿科用滴剂配方 (/100ml 水溶液)

奈帕坦特	0.20 克
聚山梨酯 80	1.25 克

葡萄糖	40 克
山梨酸	0.10 克
羧甲基纤维素钠	2.0 克
木莓香料	0.0035 克
奶油香料	0.0015 克

例 2

儿科用滴剂配方 (/100ml 水溶液)

奈帕坦特	0.20 克
聚山梨酯 80	1.25 克
葡萄糖	25 克
山梨酸	0.10 克
羧甲基纤维素钠	2.0 克
木莓香料	0.0035 克
奶油香料	0.0015 克

例 3

儿科用滴剂配方 (/100ml 水溶液)

奈帕坦特	0.20 克
聚山梨酯 80	1.0 克
葡萄糖	40 克
山梨酸	0.10 克
羧甲基纤维素钠	2.0 克
聚维酮 F12	2.0 克

例 4

儿科用滴剂配方 (/100ml 水溶液)

奈帕坦特	0.20 克
聚山梨酯 80	0.5 克
葡萄糖	40 克
山梨酸	0.10 克
羟丙基- β -环糊精	10 克

例 5

儿科用滴剂配方

6-甲基-苯并噻吩-2-羧酸 [1-(2-苯基-1R-{[1-(四氢吡喃-4基甲基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酰)-乙基氨基甲酰]-环戊基]-酰胺 10 毫克

二乙烯甘油单乙酯 250 毫克

聚山梨酯 20 250 毫克

柠檬酸 10 毫克

生物活性

在新出生老鼠体内检测本发明药物配方生物活性的方法如下:

a) 按 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量, 分别向 7-10 天的雌, 雄幼鼠腹腔注射 NK2 选择性激动剂 β -丙氨酸⁸-神经激肽 A (4-10)。然后, 按 $15\text{ml}/\text{kg}$ 体积给试验动物口服 10% 碳-1% 甲基纤维素悬浮液。也给没有接受 NK2 激动剂的对照组同样的碳悬浮液。

腹腔注射了 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的 β -丙氨酸⁸-神经激肽 A (4-10) 的幼鼠, 肠道运输显著升高。

b) 在按 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量, 腹腔注射 NK2 选择性激动剂 β -丙氨酸⁸-神经激肽 A (4-10) 之前 2, 4 和 6 小时, 分别给 7-10 天的雌、雄幼鼠口服 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 和 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 的含有奈帕坦特的药物配方 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量为能够诱导肠道运输显著增加的剂量。证实服用奈帕坦特可以显著阻止 β -丙氨酸⁸-神经激肽 A (4-10) 激动剂刺激 NK2 受体产生的肠道运输。

c) 在不给 β -丙氨酸⁸-神经激肽 A (4-10) 的情况下, 按 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量, 给幼鼠服用含奈帕坦特的配方, 6 小时后检测发现, 其对新生老鼠的基础肠道运输没有影响。