[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 31/40
A61K 31/35

[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96191416.5

[43]公开日 1997 年 12 月 17 日

[11] 公开号 CN 1168097A

[22]申请日 96.1.10

[30]优先权

[32]95.1.13 [33]DK[31]0042/95

[32]95.6.30 [33]DK[31]0773/95

[86]国际申请 PCT/DK96/00012 96.1.10

[87]国际公布 WO96/21442 英 96.7.18

[85]进入国家阶段日期 97.7.11

[71]申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦巴格斯瓦尔德

[72]发明人 N·克斯加德 M·沙尔米

B·H·古德哈默

[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

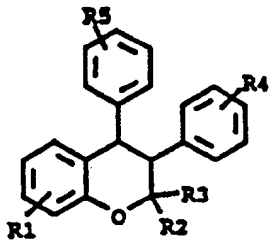
代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3,4-二苯基苯并二氢吡喃在制备治疗或预防自发性或生理性男子女性型乳房药物组合物中的用途

[57]摘要

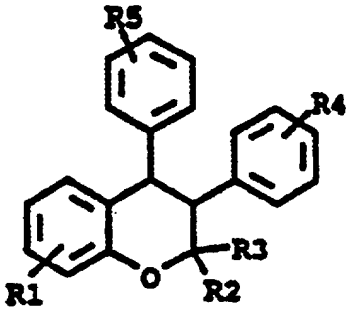
本发明提供了用通式（I）化合物或其药学上可接受的盐，其中 R1，R4 和 R5 分别是氢、羟基、卤素、三氟甲基、低级烷基或（叔氨基）（低级烷氧基）；而 R2 和 R3 分别是氢或低级烷基，与药学上可接受的载体制备治疗或预防自发性或生理性的男子女性型乳房的药物组合物的新用途。



(I)

权 利 要 求 书

1. 用通式（Ⅰ）化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中 R1, R4 和 R5 分别是氢、羟基、卤素、三氟甲基、低级烷基或（叔氨基）（低级烷氧基）；而 R2 和 R3 分别是氢或低级烷基，与药学上可接受的载体制备治疗或预防自发性或生理性的男子女性型乳房的药物组合物的用途。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中化合物中所用的 R1 是低级烷氧基，R2 和 R3 是低级烷基，R4 是氢并且 R5 是叔氨基低级烷氧基。

3. 根据权利要求 1 的用途，其中 R1 是甲氧基。

4. 根据权利要求 1 的用途，其中 R2 是甲基。

5. 根据权利要求 1 的用途，其中 R3 是甲基。

6. 根据权利要求 1 的用途，其中 R4 是氢。

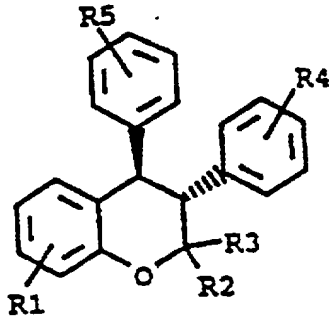
7. 根据权利要求 1 的用途，其中 R5 是如下列通式 II 所述的基团:



(II)

8. 根据权利要求 1 的用途，其中该化合物是可分离的 d-或 L-对应异构体。

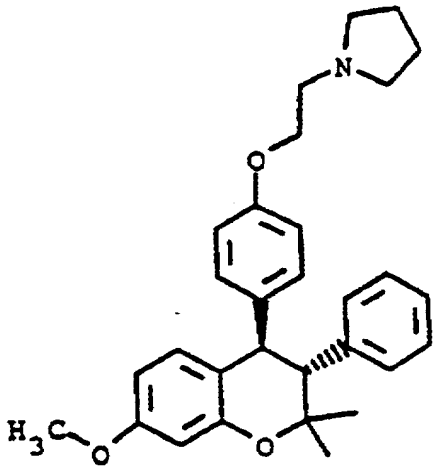
9. 根据权利要求 1 的用途，其中该化合物具有如下所述的通式 III:



(III)

10. 根据上述任何一种权利要求的用途，其中该化合物是可分离的 L-对应异构体。

11. 根据权利要求 1 的用途，其中该化合物是具有如下所述的通式 IV 的星克罗曼:



(IV)

12. 根据权利要求 11 的用途，其中该化合物是可分离的 d-或 L-对应异构体。

13. 根据权利要求 11 的用途，其中该化合物是可分离的 L-对应异构体。

14. 根据权利要求 1 的用途，其中该组合物是适合于口服的形式。

15. 根据权利要求 1 的用途，其中该化合物是以每天从大约 0.001 到 75，优选从大约 0.01 到 75，更优选从大约 0.01 到 50 并且最佳为从大约 0.1 到 25mg/kg 患者体重的剂量给药的。

16. 根据权利要求 1 的用途，其中该组合物是每天或每周给药一次或多次。

17. 根据权利要求 1 的用途，其中该组合物是透皮植入物形式。

18. 一种治疗或预防自发性或生理性的男子女性型乳房的方法，它包括给患者服用临床有效量的如权利要求 1 中所述的通式 I 化合物或足以治疗或预

防自发性或生理性的男子女性性乳房用量的在前面用途权利要求中所用的自发性或生理性的男子女性型乳房的预防或治疗的通式 I 化合物的可分离的 d-或 L-对应异构体，或其药学上可接受的盐。

19. 一种治疗或预防自发性或生理性的男子女性型乳房的方法，它包括按照前面权利要求给需要这种治疗的患者服用临床有效量的化合物和药学上可接受的组合物。

20. 本文所描述的任何新的特征或这些特征的组合。

说 明 书

3，4－二苯基苯并二氢吡喃在制备治疗或预防自发性或生理性男子女性型乳房药物组合物中的用途

发明领域

本发明涉及通式 I 的化合物在治疗患有自发性或生理性男子女性型乳房和预防该疾病的用途。本发明也包括了含有这些化合物的药物组合物以及使用该化合物及其药物组合物的方法。

发明背景

男性女性型乳房的特征是男性的乳房组织量增加。成年男子的乳房组织评估的中心问题是正常和异常的区分。在尸体解剖数据（Anderson JA & Groom JB, Acta Pathol Microbiol Immuno Scand 90: 191, 1982）中，活性男子女性型乳房的发病率是在5％到9％之间。但是，据报道（Nutall FQ, J Clin Endocrinol Metab 48: 338, 1979; Niewoehner CV & Nutall FQ, AM J MED 77: 633, 1984）大约40％的正常男性和高达70％的住院男性有可触知的乳房组织。这种差异的原因是不清楚的，但是这表明从没有乳房组织（脂肪乳腺炎）的脂肪组织堆中区分真正的乳房组织是很困难的。另一方面，男性女性型乳房的发病率的真正的增长可能已经出现，或者尸体解剖数据可能低估了可触摸组织的频率。

在组织学方面，早期的男性女性型乳房的特征是纤维细胞基质和粉尘体系的乳房增生，乳房伸长、萌芽并复制。当出现男性女性型乳房时，渐进的纤维化和透明化与上皮增生的消退有关。而粉尘数确实减少了。解决方案是通过大小和上皮含量的下降伴随着粉尘的逐渐消失使透明带最后消失而出现消退。

男性象女性一样的乳房生长是通过雌激素调节的并造成了血浆中或乳房本身中活性雄激素与雌激素的正常比例失调。在外周组织中通过把循环的雄激素转化为雌激素使正常男性中出现雌二醇的形成；在成年男性中正常的睾酮与雌二醇的产生比大约为100： 1（6mg 对 45ug），在血浆中的

两种激素的正常比大约为 300： 1 。女性化造成这种有效比的显著下降，结果消除了睾酮的产生或作用，提高了雌激素的产生或两种过程同时出现。男性女性化的主要表现是乳房的增大。

男性乳房增大的出现能够看作是生命中的某个特定阶段的正常生理现象或看作是不同病理症状的结果。

在新生儿和青春期出现的生理性男性女性型乳房可看作是短暂的乳房增大，它会在几周到几年内随后正常消失，通常不使可触知性改变。在其他健康男性中也出现衰老性男性女性型乳房。百分之四十或更多老年男性具有男性女性型乳房。一种可能的解释是随着年龄腺外组织中雄激素向雌激素的转化增加。肝功能异常或药物治疗方法可能是这类男性女性型乳房的主要原因。

自发性的男性女性型乳房是由三种机理中的一种引起的：睾酮产生或作用的缺乏（在雌激素产生中有或没有第二次增长），雌激素产生的增长或者药物。

当明确并纠正高度雌激素化的主要原因时，乳房的增大通常能够迅速消退并最后消失。但是，在许多原因中没有发现任何原因并且男性女性型乳房为自发性的或生理性的。这些情况在某人生命的特定时期能够引起巨大的生理紊乱。在这些情况中这些原因总是增长了雌激素/睾酮的比例。在这些环境下将增加了发展为乳腺癌的危险。在某些健康人不需要手术。治疗男性女性型乳房的最合理的方法是抑制由内源性雌激素过度刺激乳房组织并诱发了乳房组织的萎缩。

星克罗曼（ Centchroman ）是一种已知抗雌激素活性的非甾体化合物。在印度将其用作口服避孕药（例如，参见， Salman 等，美国专利申请号 4,447,622; Singh 等， Acta Endocrinal (Copenh) 126(1992),444-450; Grubb, Curr Opin Obstet Gvnecol 3 (1991),491-495; Sankaran 等， Contraception 9 (1974),279-289;印度专利申请号 129187 ）。人们也已经研究发现星克罗曼作为治疗继发性乳腺癌的抗肿瘤剂（ Misra 等， Int J Cancer 43 （ 1989 ）,781-783 ）。最近，人们已发现星克罗曼的外消旋盐作为一种降低胆固醇的药物的潜力，它是通过血浆浓度的显著降低所表现的（ S.D.Bain 等， J Min Bon Res 9 （ 1994 ）,S394 ）。

美国专利 5,280,040 描述了使用 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃及其药学上可接受的盐降低骨损失的方法和药物组合物。

目前在本领域需要用于治疗或预防自发性或生理性的男性女性型乳房的组合物和方法的治疗方案。

本发明的一个目的就是提供用于治疗或预防自发性或生理性的男性女性型乳房有效的化合物。

发明的概述

令人惊奇地发现如权利要求 1 所述的通式 I 的化合物能够用于治疗或预防自发性或生理性的男性女性型乳房。

发明的详细描述

本发明部分基于这样的发现，即代表性的 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃、星克罗曼（ 3,4 －反式－ 2,2 －二甲基－ 3 －苯基－ 4 －〔对－（β －吡咯烷子基乙氧基）苯基〕－ 7 －甲氧基苯并二氢吡喃）首先在鼠内抗自发性或生理性的男性女性型乳房有效。通常把这些动物模型认为是自发性或生理性的男性女性型乳房的模型。这样这些数据表明 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃可用作抗哺乳动物包括灵长目动物如人的自发性或生理性的男性女性性乳房的治疗或预防剂。

在本发明中，把如权利要求 1 所述的通式 I 的化合物用于患者的自发性或生理性的男性女性型乳房。在通式 I 中， R1, R4 和 R5 分别是氢、卤素、三氟甲基、低级烷基、低级烷氧基或（叔氨基）（低级烷氧基）； R2 和 R3 分别是氢或低级烷基。本文所用的术语“低级烷基”包括含有 1 到 6 个碳原子的直链和支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、正己基、 2 －乙基丁基、 2,3 －二甲基丁基等。术语“低级烷氧基”包括含有 1 到 6 个碳原子的直链和支链烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、正己氧基、 2 －乙基丁氧基、 2,3 －二甲基丁氧基等。术语“卤素”包括氯、氟、溴和碘。叔氨基可以是二烷基胺，如二甲基、二乙基、二丙基、二丁基或一种聚亚甲基胺如哌啶、吡咯烷、 N －甲基哌嗪或吗啉。优选的化合物包括那些其中 R1 是低级烷氧基； R2 和 R3 是低级烷基，特别是甲基； R4 是氢；而 R5 是聚亚甲基胺型的（叔氨基）（低级烷氧基）。

在特别优选的实施方案中，R1 在 7 位并且是低级烷氧基，特别是甲氧基；R2 和 R3 各是甲基，R4 是氢和 R5 在 4 位并且是（叔氨基）（低级烷氧基）如吡咯烷子基乙氧基。本发明也包括了所提到的通式 I 化合物的所有药学上可接受的盐。

优选使用反式构型的式 I 的化合物。可这些化合物可以外消旋混合物使用，或可以使用可分离的 d-或 L-对映体。更优选反式－ L －对映体。

用于本发明特别优选的化合物是具有如下列权利要求中所述的通式 IV 的星克罗曼。尽管只显示了一种对映体，我们也应当理解为本文用通式 IV 设计了 3 －和 4 －苯基的反式构型并且包括了 d-和 L-对映体以及外消旋混合物。

按照已知方法如在 Carney 等人的美国专利说明书 3,340,276 及 Bolger 的美国专利说明书 3,822,287 和 Ray 等，J Med Chem 19 （ 1976 ），276-279（本文将这些内容引用为参考文献）中所公开的方法制备 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃。在美国专利说明书 3,822,287 中公开了用有机金属为主催化的重排列法把顺式异构体转化为反式异构型。按照 Salman 等的美国专利说明书号 4,447,622 （本文将这些内容引用为参考文献）所述的通过形成旋光酸盐并将其经过碱水解来生产所需的对映体的方法制备旋光 d-和 L-对映体。

在本发明中，把 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃可以制备成药学上可接受的盐的形式，特别是酸加成盐，包括有机酸盐和无机酸盐。这类盐的例子包括有机酸如甲酸、富马酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、水杨酸等。适当的无机酸加成盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸等的盐。可以作为化合物合成的直接产物获得这些酸的加成盐。另一方面，把游离碱溶于含有适当酸的有机溶剂中，并且通过蒸发溶剂或者用其它分离该盐和溶剂方法分离该盐。

3,4 －二芳基苯并二氢吡喃及其盐可用于人和兽药中，例如，治疗患有自发性或生理性的男性女性型乳房的患者。在本发明的使用中，按照常规方法可以把 3,4 －二芳基苯并二氢吡喃及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体配制成用于胃肠外、口服、经鼻、直肠、皮下或真皮内或经皮给药的药剂。制剂还可以包括一种或多种稀释剂、填充剂、乳化剂、防腐

剂、缓冲液、赋型剂等。并可以液体、粉剂、乳剂、栓剂、脂质体、经皮片、控制释放剂、皮植入物、片剂等形式提供。本领域普通技术人员可用适当的方式并根据所接受的实践配置该化合物，如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 中所公开的那些。

优选口服给药。这样，把活性化合物制成适合于口服的形式如片剂或胶囊。化合物的药学上可接受的盐一般是与一种载体混合并模压成片。在这方面，适当的载体包括 淀粉、蔗糖、磷酸二钙、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。这类组合物还可以包括一种或多种辅料物质，如增湿剂、乳化剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等。

该药物组合物每天或每周给药一次或多次。该药物组合物的有效用量是能够在临床上提供显著抗自发性或生理性男性女性型乳房作用的用量。这种用量部分取决于治疗的具体条件、年龄、体重和患者的一般健康以及本领域普通技术人员所显知的其它因素。

该药物组合物可以以单位剂量每天或每周一次或多次给药。另一方面，也可以把它们以适合皮肤移植的控制释放剂型提供。配置成植入片来在所需的期间提供活性化合物的释放，这种期间能够高达几年。例如 Sanders 等， J Pharm Sci 73(1964), 1294-1297, 1984; 美国专利申请号 4,489,056 以及美国专利申请号 4,210,644 中公开了控制释放制剂，上述文献在本文引用为参考。

用详细说明而不是限定的方式提供下列实施例。

优选化合物的例子是作为外消旋混合物的星克罗曼和 L-星克罗曼以及 d-星克罗曼。而且，优选化合物 3,4-反式-2,2-二甲基-3-苯基-4-[4-(2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基]-7-羟基苯并二氢吡喃。

更优选的化合物是反式-L-星克罗曼(L-3,4-反式-2,2-二甲基-3-苯基-4-[对-(β-吡咯烷乙氧基) 苯基]-7-甲氧基苯并二氢吡喃)。

药学上可接受的酸加成盐的例子是与无毒性酸，或者是无机酸如盐酸、硫酸和磷酸，或者是有机酸如甲酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、葡糖酸、乳酸、柠檬酸、苯甲酸、双羟萘酸、甲磺酸和丙二酸所成的盐。

通过下列实施例进一步对本发明进行详细说明，但是，这些实施例不

是用来限定保护的。前面说明书和下列实施例所公开的特征不论是分离还是任意的结合应当理解为是不同方式的本发明内容。

实施例

试验 1

从正常性成熟的 Sprague-Dawley 鼠的子宫组织已经证实星克罗曼的竞争性抗雌激素作用。

从 Mollegaards 喂养中心， LI Skensved, Denmark 得到 20 只 Sprague-Dawley 性成熟的雌性鼠。把这些鼠按每组两只关在金属编制的笼中用一个 ad libitum 进食和水一周。室温保持在 20 ℃±1.5 ℃，最小相对湿度为 40 %。笼中的光照时间是 12 小时光照和 12 小时黑暗。

在一周的水土适应期后，把这些鼠随机分成 5 个治疗组，每组 4 只并且开始每天用试验化合物治疗。把试验化合物按 5 中剂量给药（ 0mg/kg/天， 5mg/kg/天， 10mg/kg/天， 25mg/kg/天或 75mg/kg/天）十四天。在给药期后，称量动物体重并用 CO_2 窒息杀死，通过一个中线切口摘除子宫，并在毛巾上轻擦后测定湿子宫的重量。

下列表 1 所示的数据显示了治疗鼠之间的比较结果。用星克罗曼治疗的性成熟的有完整卵巢的鼠诱发了明显的子宫发育不良。

表 1

组	体重(g)	子宫重量(g)	子宫/体重 (mg/g)
0mg/kg/天	182	0.49	2.71
5 mg/kg/天	159	0.18	1.15
10 mg/kg/天	165	0.21	1.25
25 mg/kg/天	153	0.20	1.30
75 mg/kg/天	135	0.18	1.32

从这种观察能够得出结论，星克罗曼作为对子宫雌激素的正常刺激作用的拮抗剂起作用。通过随后的显微检查，这些鼠中出现的萎缩的子宫内膜证实了这一点。

试验 2

把本发明化合物对患有男性女性型乳房的 3 到 25 名男性给药。化合物的给药量为 0.1 到 1000mg/kg/天，并且给药期间是 3 个月。

在给药期间和直到断药 3 个月后观察这些男性从而考察药物对男性女性型乳房的作用。

试验 3

除给药期为 6 个月，其余使用试验 1 中的相同步骤。

试验 4

除给药期为 1 年，其余使用试验 1 中的相同步骤。

试验 5

使用延长雌激素的刺激来诱发性成熟雄性鼠男性女性型乳房。每周 3 - 5 次把雌二醇给动物注射 2 - 4 月直到出现男性女性型乳房。由本发明化合物或载体组成的治疗每天给药共 3 - 20 周，然后杀死动物收获乳房腺并对男性女性型乳房的退化进行分析。

试验 6　　获取人乳房腺的组织并在试管内保存作为最初未转化的培养物。挤压手术样本通过一个无菌网或筛，或另一方面，从周围组织外挑开来制得单细胞的悬浮液。把细胞保存在含有 10 % 血清和抗菌素的培养基中。测定在雌激素存在或不存在时生长率。评价细胞对生长因子和生长激素的反应能力。每周测定甾体激素受体的含量来判定试管内是否保留了细胞的重要特征。使用 5 - 25 名患者的组织。