

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/415 A61K 31/395

A61K 31/425 A61K 31/505

A61K 31/47 A61P 43/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96193988.5

[45] 授权公告日 2002 年 11 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1093761C

[22] 申请日 1996.5.8 [21] 申请号 96193988.5

[30] 优先权

[32] 1995.5.19 [33] SE [31] 9501881-8

[86] 国际申请 PCT/SE96/00602 1996.5.8

[87] 国际公布 WO96/36336 英 1996.11.21

[85] 进入国家阶段日期 1997.11.18

[73] 专利权人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 L·芬德里克斯 A·佩特尔森

A·艾内曼

[56] 参考文献

US5155118 1992.10.13 A01N43/64 A01N43/50

US5401764 1995.3.28 C07D403/1 31/45

审查员 沈丽鸽

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

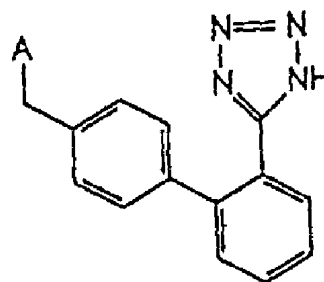
代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图 0 页

[54] 发明名称 AII 受体拮抗剂的新的药物用途

[57] 摘要

用通式(I)的一些 1 型血管紧张素 II 受体拮抗剂来预防和治疗多器官功能衰竭的方法及含有这些化合物的药物制剂。

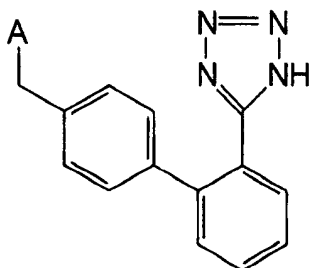


(I)

ISSN 1008-4274

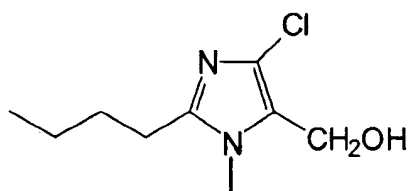
1. 通式 I 化合物或其生理上可接受的盐和/或其立体异构体在制备预防和/或治疗多器官功能衰竭的药物中的应用,

5

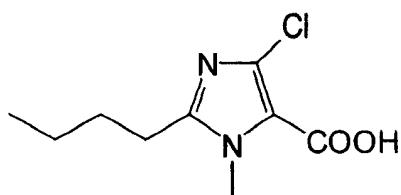


I

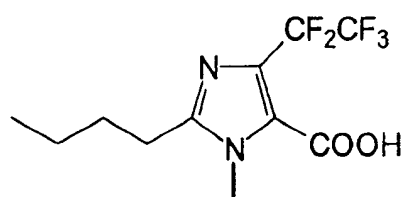
其中 A 为



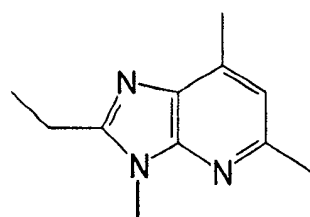
I:1



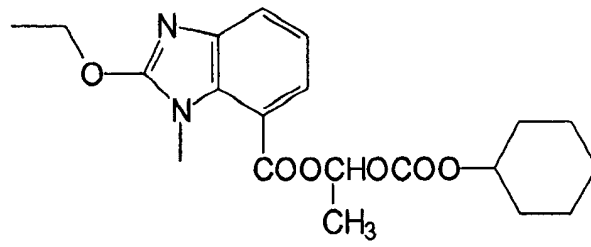
I:2



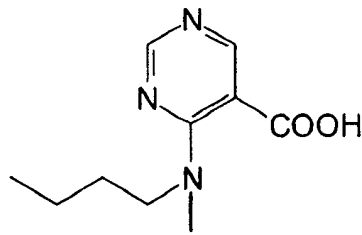
I:3



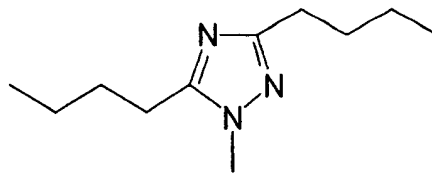
I:4



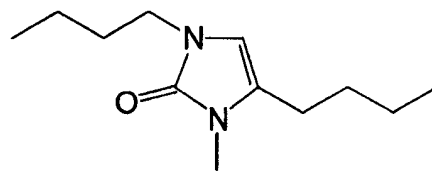
I:5



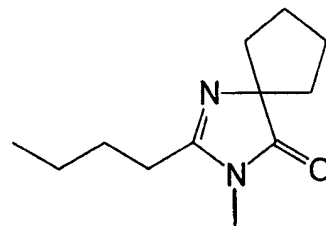
I:6



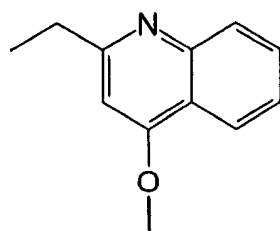
I:7



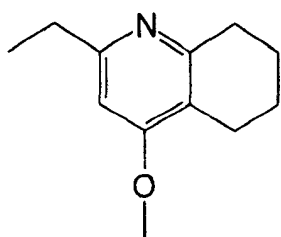
I:8



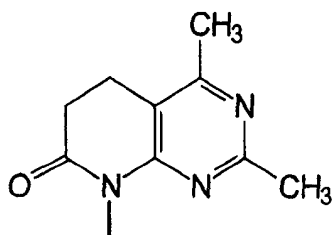
I:9



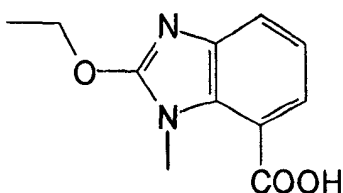
I:10



I:11



I:12



I:13

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途, 其中 A 是 I: 1 基团。
3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途, 其中 A 是 I: 5 基团。
- 5 4. 权利要求 1-3 任一项的用途, 其中所述药物适合于口服给药。
5. 权利要求 1-3 任一项的用途, 其中所述药物适合于直肠给药。
6. 权利要求 1-3 任一项的用途, 其中所述药物适合于肠胃外给药。
7. 权利要求 1-3 任一项的用途, 其中所述药物适合于静脉内给药。
- 10 8. 上述权利要求任一项的用途, 其中活性物质以每天 1-500 mg 的量给药。
9. 上述权利要求任一项的用途, 其中活性物质以 10-250 mg 的量给药。

AII 受体拮抗剂的新的药物用途

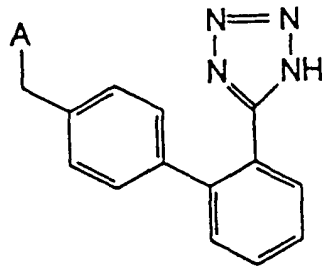
5 发明领域

本发明涉及 1 型血管紧张素 II 受体拮抗剂在预防和/或治疗多器官功能衰竭 (MOF) 方面以及在制备对 MOF 有作用的药物制剂方面的用途。

10 发明背景

1 型血管紧张素 II 受体拮抗剂是本领域已知的, 本发明发现了它的新的药物用途。尚无报道, 或者说不知道有关对 MOF 有作用的这些化合物的药物和/或治疗性质。

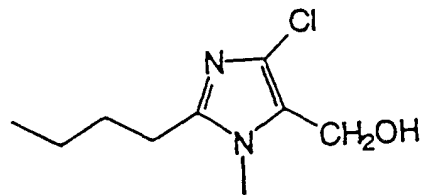
15 本发明的 1 型血管紧张素 II 的通式 I 为:



I

20

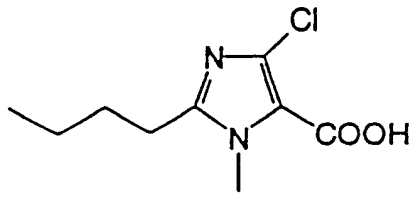
其中 A



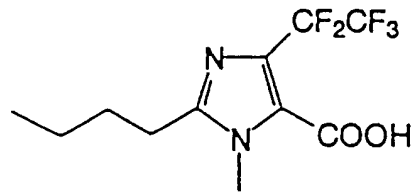
I-1

25

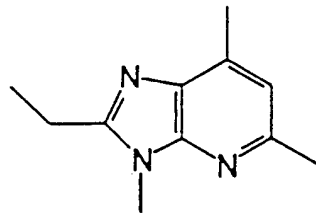
30



I2

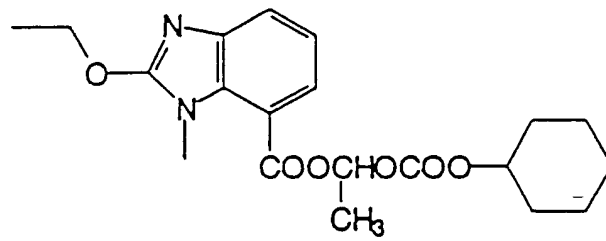


I3

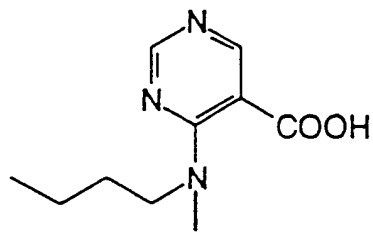


I4

5

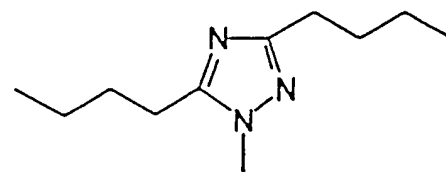


I5

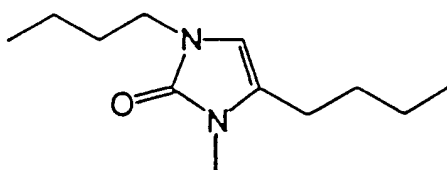


I6

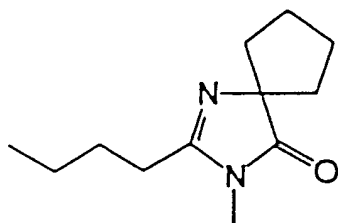
10



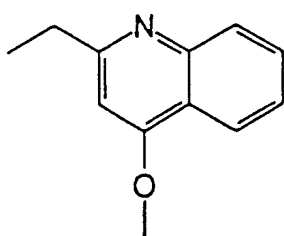
I7



I:8

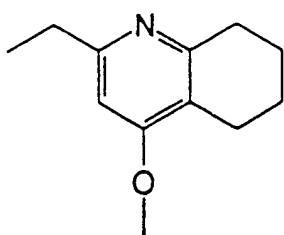


I:9

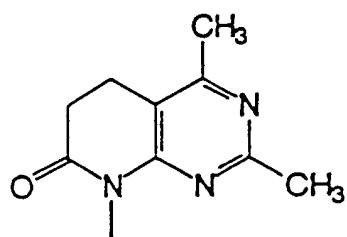


I:10

5

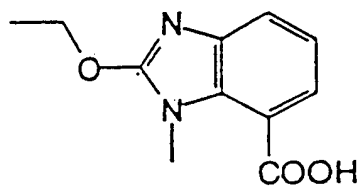


I:11



I:12

10



I:13

上述化合物可以是外消旋的或基本为绝对映体形式；它们可以以中性形式或盐的形式使用，优选生理可接受的盐如钠、钾、钙或镁盐。使用时，上述化合物可以是可水解的酯形式。

其中 A 是 I: 1 基团的式 I 化合物命名为 losartan，见 EP253310。

5 其中 A 是 I: 5 基团的式 I 化合物命名为 candesartan cilexetil，代号为 TCV - 116，见 EP459136。

其中 A 是 I: 9 基团的式 I 化合物命名为 irbesartan。

其中 A 是 I: 13 基团的式 I 化合物命名为 candesartan，见 EP459136。

出血和/或外伤诱发血管紧张素反应，使流经肠系膜器官的血流降低。

10 如果严重，出血可导致循环性休克。该症状发生时，氧的转运不足以维持组织的完整和功能。在肠系膜器官中循环性休克的表现有肠渗透屏障崩溃，使肠病原体通过肠粘膜并最终通过淋巴和血管扩散到全身部位中。伴发微生物易位的屏障功能不全，加上起初被破坏的全身循环，导致多种器官系统（如肾、心脏、肺、凝血）的功能衰竭。这样的灾难性后果的连续
15 发生被称为多器官功能衰竭（MOF）。

MOF 的治疗花费大，而必须在特护间长期治疗。目前，在 MOF 治疗方面，治疗尝试的目的仅在维持生命，如使用抗生素、血容量扩张及维持呼吸。但是，目前还没有维持肠系膜血流和氧转运的治疗方法。

20 病情严重的患者中肠系膜血流的降低主要由肾素 - 血管紧张素系统的活化引起，其中血浆血管紧张素 II（AII）浓度升高。使用阻断 AII 形成的化合物（即血管紧张素转化酶抑制剂，ACE - 抑制剂）可以改善严重休克期间肠系膜的氧合作用。

25 然而，用 ACE 抑制剂来治疗严重休克不利的是它们以非特异性酶抑制剂的形式起作用并导致几种血管活性肽（如缓激肽、P 物质、内源性阿片类化合物）的蓄积。此结果可能导致血压调节不稳定、过敏症发病率升高及上呼吸道刺激增加。

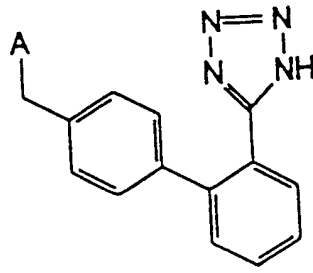
因此，迫切需要另一种改良的方法来预防和/或治疗多器官功能衰竭。

本发明内容

30

意外地发现通式如下的已知化合物或其生理可接受的盐和/或其立体异构体可有效地用于预防和/或治疗多器官功能衰竭（MOF）。

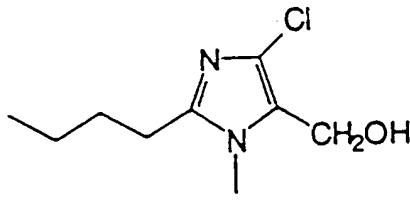
5



I

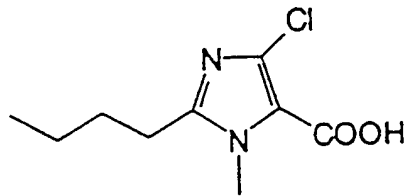
其中 A 为

10



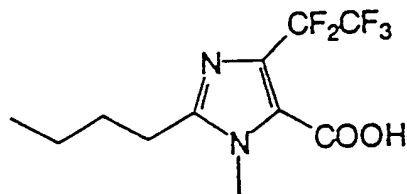
L1

15



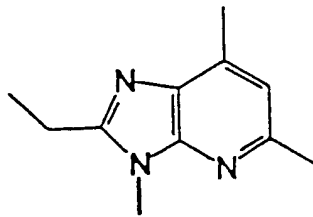
L2

20



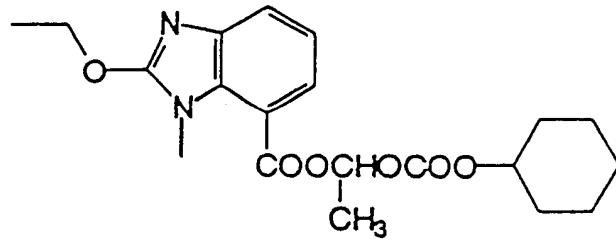
L3

25

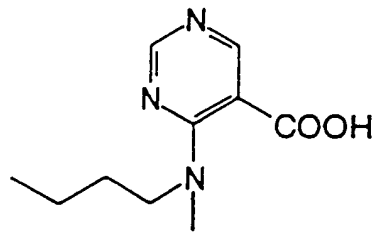


L4

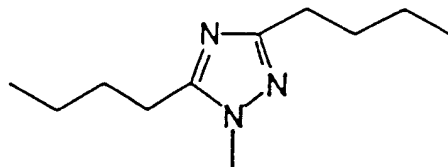
30



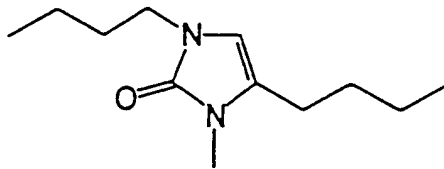
L:5



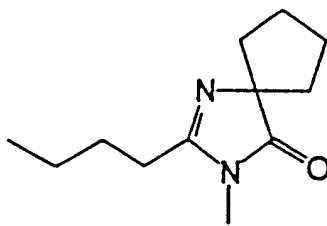
L:6



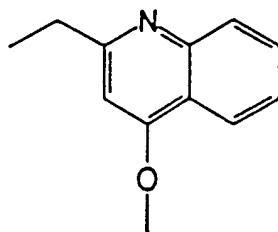
L:7



L:8



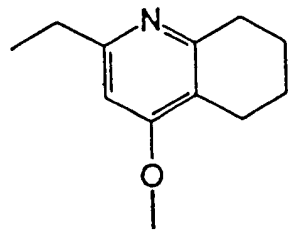
L:9



L:10

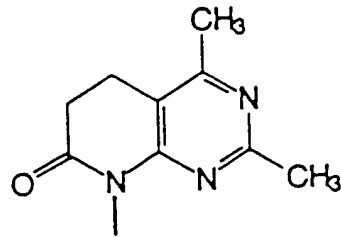
5

10



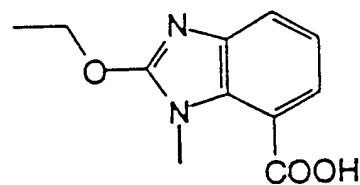
I-11

5



I-12

10



I-13

15

现已发现，在病情严重的患者情况类似的条件下时，式 I 化合物对 1 型 AII 受体的药物特异性阻断对胃肠组织氧合作用产生令人惊奇的好作用。此外，在血浆 AII 浓度升高的情况下，这种对 1 型 AII 受体的特异性阻断能加强胃肠道上部粘膜屏障功能。

本发明基于我们的惊人的发现，即使用特异性 1 型 AII 受体拮抗剂有利于预防和/或治疗多器官功能衰竭。该拮抗剂对氧转运的维持及胃肠道粘膜屏障的有利刺激有作用。

式 I 化合物可以中性形式或盐的形式口服、直肠或非肠道给药。动物静脉途径给药已证实对内脏的氧合作用及屏障功能的作用，据信此作用是全身作用而不依赖于所用的给药途径，因此用其它途径给药如直肠或口服给药时，也会起该作用。

式 I 化合物预防和/或治疗多器官功能衰竭的剂量依具体情况而定，如疾病的严重性及患者的体格。口服、直肠及静脉给药的剂量范围为每天 1 至 500mg。

本发明优选的方式是使用其中 A 为 I: 1 (Losartan)或式 I: 5 (TCV - 116) 的式 I 化合物。

科学实验

按照 Aneman 等于 1995 年的描述的方法 (Anesth. Analg. No 80, p135-142) 在病情严重的患者情况类似的条件下进行动物实验。用麻醉的、急性出血期 (估计血容量的 40 %) 的猪进行胃肠氧合作用的研究。在未处理的动物组 (n = 6) 中, 出血 40 % 后观察到肠系膜氧合作用的明显下降。在 losartan 处理的动物组 (n=5) 中, 出血 40 % 后未观察到肠系膜氧转运的降低。

中和酸的能力是胃肠道屏障功能的重要内容, 特别是对肠道上部, 也同样适用于下部。下列实验在麻醉的大鼠十二指肠中进行。在未处理的动物 (n=6) 中, AII 静脉给药后中和巴比妥酸的能力降低。令人惊奇的是, 用 AII 受体阻断剂 losartan 预处理 (n=6), 此抑制逆转, 即对相同剂量的 AII 其酸中和能力提高。

15 药物制剂

可使用常规药物制剂。药物制剂优选是注射液的形式, 但也可使用其它种类的制剂, 例如口服溶液剂或悬液剂、片剂或胶囊。其它给药途径为舌下片剂或溶液剂和直肠给药溶液剂、悬液剂或 retiols。

20 药物制剂中含 1mg 至 500mg 活性物质, 优选 10 至 250mg。

25