

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/79

C07D405/12 A61K 31/415

A61K 31/34



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192020.6

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1109680C

[22] 申请日 1997.1.30 [21] 申请号 97192020.6

[30] 优先权

[32] 1996. 2. 1 [33] US [31] 08/595,122

[86] 国际申请 PCT/US97/01311 1997.1.30

[87] 国际公布 WO97/28145 英 1997.8.7

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.3

[71] 专利权人 范德比尔特大学

地址 美国田纳西州

[72] 发明人 J·M·里奇韦 III J·M·雅努什

[56] 参考文献

US4613611 1986.09.23 C07C307/46

US4708966 1987.11.24 C07C39/18

EP322004 1989-06-28 C07C307/46

J. MED. CHEM, 90, VOL. 29 (11) 1986 - 01 - 01 DUNN J P et al

J. MED. CHEM, 90, VOL. 33 (3) 1990 - 01 - 01 Hammond M. L et al

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

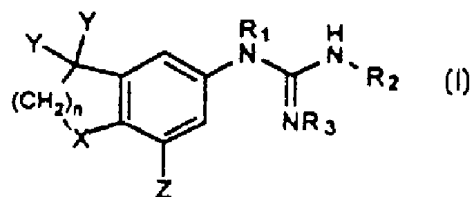
代理人 林蕴和

权利要求书 2 页 说明书 12 页

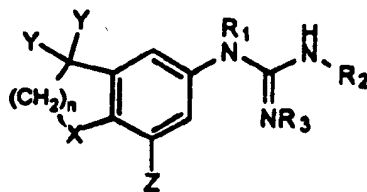
[54] 发明名称 用作抗炎剂的二氢苯并呋喃和相关化合物

[57] 摘要

本发明揭示了一种具有结构式(I)的化合物,其中(a) n 为1—3;(b) X 选自:O、S、SO或SO₂;(c) Y 各自独立地为氢,或1—4个碳原子的直链烷基、支链烷基或环烷基,或者两个 Y 键合在一起形成具有3—7个原子的环烷基;(d) Z 是氢,或3—10个非氢原子的直链烷基、支链烷基或环烷基;(e) R_1 是氢或直链烷基、支链烷基,环烷基,芳基或C(=NH)—NHR₄;以及(f) R_2 , R_3 和 R_4 各自独立地为氢,1—10个碳原子的直链烷基、支链烷基或环烷基,或芳基; R_2 和 R_3 可以键合在一起形成5原子或6原子环。本发明还揭示了包含这种化合物的药物组合物和使用这种化合物治疗炎症或疼痛的方法。



1. 一种具有如下结构的化合物：



5 其中

(a) n 为 1；

(b) X 选自 O 或 S；

(c) Y 各自独立地为氢，或 1-4 个碳原子的直链或支链烷基；

(d) Z 选自氢，或 C_4-C_6 的支链烷基、 C_3-C_6 的环烷基；

10 (e) R_1 是氢或 $C(=N)-NHR_4$ ；以及

(f) R_2 , R_3 和 R_4 各自独立地为 C_{1-10} 直链烷基或支链烷基； R_2 和 R_3 可以键合在一起形成 5 原子或 6 原子环。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征还在于每个 Y 独立地选自氢、甲基和乙基。

15 3. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征还在于其中的两个 Y 都是甲基，并且 Z 是叔丁基。

4. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征还在于其中的 X 为氧， R_1 为氢。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征还在于其中的两个 Y 都是甲基，并且 Z 是叔-丁基。

20 6. 如权利要求 5 所述的化合物，其特征还在于其中的 R_2 和 R_3 键合在一起形成 5 员环。

7. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征还在于其中的 R_1 是氢或 $C(=N)-NHR_4$ ， R_4 为甲基或乙基，而 R_2 和 R_3 选自氢、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基，1-甲基丁基，乙氧基、苄基或苯乙基。

25 8. 如权利要求 6 所述的化合物，其特征还在于其中的两个 Y 都是甲基，并且 Z 是叔-丁基。

9. 如权利要求 7 所述的化合物，其特征还在于其中的 X 为氧， R_1 为氢。

10. 如权利要求 8 所述的化合物，其特征还在于其中的 R_1 为 $C(=N)-NHR_4$ ， R_2

和 R₄ 为乙基且 R₃ 为氢。

11. 一种组合物, 其特征在于它包括了权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

12. 如权利要求 1 所述的化合物在制备治疗炎症或疼痛的药物中的应用。

5 13. 如权利要求 1 所述的化合物在制备治疗关节炎药物中的应用。

14. 一种组合物, 其特征在于它包括如权利要求 6 所述的化合物和药学上可接受的载体。

15. 如权利要求 6 所述的化合物在制备治疗炎症或疼痛的药物中的应用。

16. 如权利要求 6 所述的化合物在制备治疗关节炎药物中的应用。

10 17. 一种组合物, 其特征在于它包括如权利要求 10 所述的化合物和药学上可接受的载体。

18. 如权利要求 10 所述的化合物在制备治疗炎症或疼痛的药物中的应用。

19. 如权利要求 10 所述的化合物在制备治疗关节炎的药物中的应用。

用作抗炎剂的二氢苯并呋喃和相关化合物

5 技术领域

本发明涉及非类固醇抗炎剂，具体地涉及取代的二氢苯并呋喃和相关化合物。

发明背景

- 10 已发现，某些二氢苯并呋喃化合物和结构上与其相关的其它化合物具有重要的改变疾病的活性。这些化合物、其制备方法和用途公开于下列文献中： 1987年6月2日授予 Doria、Romeo 和 Corno 的美国专利 No. 4,670,457； 1989年7月18日授予 Dobson、Loomans、Matthews 和 Miller 的美国专利 NO 4,849,428； Yoshitomi Pharm. Ind. KK 公司的， 1978年1月1日出版的日本专利公开 No. 53-005178；
- 15 Hammond, M.L., I.E. Kopka, R.A. Zambias, C.G.Caldwell, J.Boger, F.Baker, T.Bach, S. Luell 和 D.E. Macintyre 的“作为白三烯生物合成抗氧化剂型抑制剂的 2,3-二氢-5-苯并呋喃醇”(2,3-Dihydro-5-benzofuranols as Antioxidant-Based Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis), 《医学化学杂志》(J. Med. Chem.), Vol. 32(1989), pp. 1006-1020; Ortiz de Montellano, P.R.和 M.A. Correia, "在氧化药物代谢中细胞色素 P-450 的自杀性破坏"(Suicidal Destruction of Cytochrome P-450 During Oxidative Drug Metabolism), 药理学毒理学年报(Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.), Vol. 23(1983), pp. 481-503; Chakrabarti, J.K., R.J. Eggleton, P.T. Gallagher, J. Harvey, T.A. Hicks, E.A. Kitchen,和 C.W. Smith,"作为可能的抗炎剂的 5-酰基-3-取代-苯并呋喃-2(3H)-酮类化合物"(5-Acyl-3-substituted-benzofuran-2(3H)-ones as Potential Anti-inflammatory Agents),《医学化学杂志》(J. Med. Chem.), Vol. 30 (1987), pp. 1663-1668。
- 20 25

本发明的一个目的是提供具有有效抗炎、止痛和/或抗氧化剂活性的化合物。

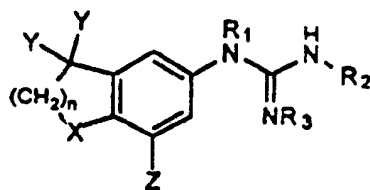
本发明的另一目的是提供不良副作用较少的这类化合物。

本发明的又一目的是提供用这些化合物治疗炎症和/或疼痛的方法。

30

发明概述

本发明化合物的结构如下:



式中,

- (a) n 为 1-3 ;
- 5 (b) X 选自: O 、 S 、 SO 或 SO_2 ;
- (c) Y 各自独立地为氢, 或 1-4 个碳原子的直链烃基、支链烃基或环烃基, 或者两个 Y 键合在一起形成具有 3-7 个原子的环烷烃基(alkanyl ring);
- (d) Z 是氢, 或含 3-10 个非氢原子的直链烃基、支链烃基或环烃基;
- (e) R_1 是氢或直链烃基、支链烃基, 环烃基, 芳基或 $C(=N)-NHR_4$; 以及
- 10 (f) R_2 , R_3 和 R_4 各自独立地为氢, 1-10 个碳原子的直链烃基、支链烃基或环烃基, 或芳基; R_2 和 R_3 可以键合在一起形成 5 原子或 6 原子环。

发明详述

- 本文中, 除非另外注明, “烃基”或“烷烃基(alkanyl)”指饱和或不饱和的、
- 15 取代或非取代的直链、支链或环状烃链。较佳的烃基为 C_1-C_{10} ; 更佳的是 C_1-C_8 ; 最佳的是 C_1-C_4 。优选的烃基是直链的。优选的支链烃基有一个或两个分支, 更佳的有一个分支。优选的环烃基是单环的, 或者是具有单环末端的直链。优选的烃基是饱和的。不饱和烃基有一个或多个双键或/和一个或多个三键。优选的不饱和烃基有一个或两个双键或一个三键, 更佳地具有一个双键。优选的烃基是未取代的。
- 20 优选的取代烃基是单取代、二取代、或三取代的, 更佳地是单取代的。优选的烃基取代基包括: 卤原子、羟基、氧代基、烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基)、芳氧基(如苯氧基、氯苯氧基、甲苯氧基、甲氧基苯氧基、苄氧基苯氧基、烷氧基羰基苯氧基、酰氧基苯氧基)、酰氧基(如丙酰氧基、苯甲酰氧基、乙酰氧基)、氨基甲酰氧基、羧基、巯基、烷硫基、酰硫基、芳硫基(如
- 25 苯硫基、氯苯硫基、烷基苯硫基、烷氧基苯硫基、苄硫基、烷氧基羰基苯硫基)、芳基(如苯基、甲苯基、烷氧基苯基、烷氧基羰基苯基、卤代苯基)、杂环基、杂芳基、氨基(如氨基、一或二- C_1-C_3 烷烃基氨基、甲基苯基氨基、甲基苄基氨基)、 C_1-C_3 烷烃基酰氨基、脲基、 N' -烷基脲基、 N',N' -二烷基脲基、 N',N',N' -三烷基脲

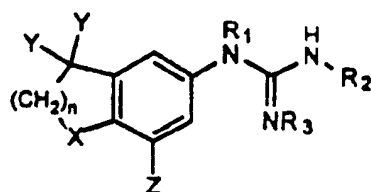
基、胍基、N'-烷基胍基、N',N''-二烷基胍基或烷氧基羰基。

本文中，“芳基”指具有 6-10 个碳原子的未取代或取代的芳族环的部分。优选的芳基是苯基和萘基；最优的芳基是苯基。优选的芳基是未取代的。优选的取代芳基是单取代、二取代或三取代的，更佳地是单取代的。优选的芳基取代基包括：羟基、巯基、卤原子、甲基、乙基和丙基。

本文中，“卤原子”指氟、氯、溴或碘。优选的卤原子是氟、氯和溴，更佳地是氯和溴，更佳地是氯。

化合物

10 本发明包括具有如下结构的化合物：



其中

- (a) n 为 1 至大约 3；
- (b) X 选自 O、S、SO 或 SO₂；
- 15 (c) Y 分别是氢，或有 1 至约 4 个碳原子的直链、支链烷基或环烷基；或者两个 Y 键合在一起形成有 3 至约 7 个原子的环烷基；
- (d) Z 是氢，或有 3 至约 10 个非氢原子的直链、支链烷基或环烷基；
- (e) R₁ 是氢或直链烷基、支链烷基或环烷基，芳基或 C(=N)-NHR₄；以及
- (f) R₂，R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢，1-10 个碳原子的直链烷基、支链烷基或
- 20 环烷基，或芳基；R₂ 和 R₃ 可以键合在一起形成具有 5 个或 6 个非氢原子的环。

在上述结构中，每个 Y 分别选自氢、有 1 至约 4 个碳原子的直链或支链烷基、和有约 3 个碳原子的环烷基，环丙基，或者两个 Y 键合一起形成一个环中有 3 至约 7 个碳原子的环状的环境烷基。每个 Y 宜为氢、甲基、乙基或环丙基；氢或甲基更佳；甲基最佳。最好两个 Y 是相同的。当两个 Y 键合在一起形成环时，环宜为环丙基、环丁基或环戊基，更佳的是环丙基。

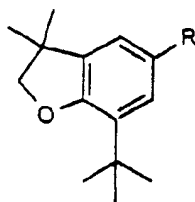
在上述结构中，Z 最好是饱和的。Z 宜为有约 3 至 8 个碳原子的支链烷基，有约 4 至 6 个碳原子更佳。Z 宜为有 2 个或多个支链的支链烷基，更好是有两个支链的。优选的支链烷基 Z 包括叔丁基、新戊基、异丙基；最好是叔丁

基。优选的环烷基 Z 包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。未取代的苯基或苄基也是较好的 Z。

在上述结构中， R_1 是氢，直链烃基、支链烃基或环烃基，芳基或 $C(=N)-NHR_4$ 。

- 5 在上述结构中， R_2 ， R_3 和 R_4 各自独立地为氢，1-10 个碳原子的直链烃基、支链烃基或环烃基。 R_2 和 R_3 可以键合在一起形成含 5 个或 6 个非氢原子的环。其它较好的 R_2 和 R_3 基团包括芳基和芳烷基(araalkyl)。

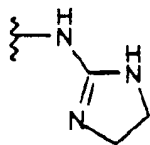
本发明中较佳的化合物包括在下列表中：



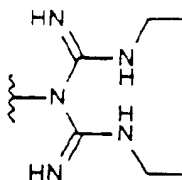
化合物编号

R

1



2



- 10 为了测定和评价药理学活性，用各种该领域技术人员已知的测定方法来测试本发明化合物在动物体内的活性。通过测试本发明化合物拮抗局部水肿(炎症反应的一个特征)的能力，就可方便地证明本发明化合物的抗炎活性。这种已知的测试例子包括大鼠角叉菜胶致肿试验、噁唑酮诱导的小鼠耳炎症试验和二十碳四烯酸(arachadonic acid)诱导的小鼠耳炎症试验。镇痛活性可在该领域已知的模型中测
- 15 得，如苯基苯醌引起的小鼠扭体试验(writhing test)和大鼠的 Randall & Selitto 试验。该领域中已知的另一有用的测试方法是大鼠佐剂性关节炎试验，它是在慢性模型而非急性模型中评价抗炎活性、抗关节炎和抗吸收活性的一种有用的模型。

这些以及其它测试药理学活性的合适方法公开在和/或引用在美国专利 No.

- 4,130,666 (Moore, 1978年12月19日授予); 美国专利 No. 4,431,656(Katsumi 等人, 1984年2月14日授予); 美国专利 No. 4,440,784(Katsumi 等人, 1984年4月3日授予); 日本专利申请 85/54315(Katsumi 等人, 1985年3月28日公开); 欧洲专利申请号 No. 0,059,090(Yamanuchi Pharmaceutical Company Ltd., 1982年9月1日公开); Opas, E.V., R.J. Bonney & J.L. Humes 在《皮肤病学研究杂志》84卷第4期253-256页的“二十碳四烯酸致炎的小鼠耳中的前列腺素和白三烯的合成” ("Prostaglandin and Leukotriene Synthesis in Mouse Ears Inflamed by Arachadonic Acid", The Journal of Investigative Dermatology, Vol. 84, No. 4(1985), pp.253-256); Swingle, K.F., R.L. Bell & G.G. I. Moore 在《抗炎和抗风湿病药物》第III卷第4章105-126页中的“抗氧化剂的抗炎活性” ("Anti-inflammatory Activity of Antioxidants", Anti-inflammatory and Antirheumatic Drugs, Vol. III, Chapter 4, K. D. Rainsford, ed., CRC Press, Inc., (1985), pp. 105-126); Adamkiewicz, V. W., W. B. Rice & J. D. McColl 在《加拿大生物化学和生理学杂志》第33卷332-339页中的“胰蛋白酶在正常和切除肾上腺的大鼠中的消炎作用” ("Antiphlogistic Effect of Trypsin in Normal and in Adrenalectomized Rats", Canadian Journal of Biochemistry & Physiology, Vol. 33(1955), pp.332-339); Sellye, H. 在《英国医学杂志》第2卷1129-1135页中的“关于肾上腺皮质参与关节炎发病机理的进一步研究” ("Further Studies Concerning the Participation of the Adrenal Cortex in the Pathogenesis of Arthritis", British Medical Journal, Vol. 2(1949), pp.1129-1135); 和 Winter, C.A., E. A. Risley & G.W. Nuss 在《实验生物学和医学杂志》第111卷544-547页的“角叉菜胶引起大鼠后足水肿以评价抗炎药物” ("Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rats as an Assay for Antiinflammatory Drugs", Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine, Vol. 111(1962), pp. 544-547); Otterness, I., & M. L. Bliven 在《非甾体类抗炎药物》第3章111-252页中的“测试非甾体类抗炎药物的实验室方法” ("Laboratory Methods for Testing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Chapter 3, J. G. Lombardino, ed., John Wiley & Sons, Inc.(1985), pp.111-252); Hitchens, J. T., S. Goldstein, L. Shemano & J. M. Beiler 在《国际药效学文献》第169卷第2期384-393页的“刺激物在三种实验诱导的疼痛模型中的镇痛作用” ("Analgesic Effects of Irritants in Three Models of Experimentally-Induced Pain", Arch. Int. Pharmacodyn., Vol. 169, No. 2(1967) pp. 384-393); Milne, G. M. & T. M. Twomey 在《试剂及作用》第10卷第1/2期31-37页中的“吡罗昔康在动物体内的镇痛性能及其与实验

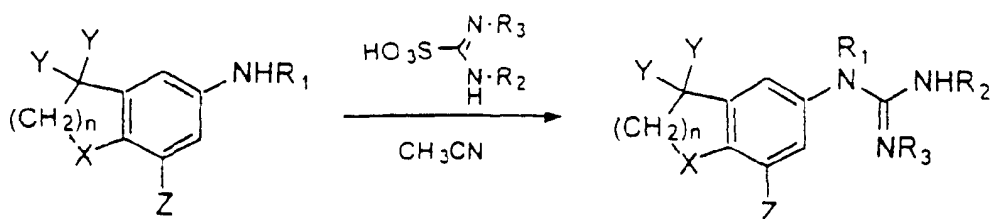
测得的血浆浓度的相互关系” (“The Analgetic Properties of Piroxicam in Animals and Correlation with Experimentally Determined Plasma Levels”, Agents and Actions, Vol. 10, No. 1/2(1980). pp. 31-37); Randall, L.O. & J. J.Selitto 在《国际药效学文献》第 111 卷第 4 期 409-419 页中的“对炎症组织镇痛活性的测定方法”(A Method
5 for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue", Arch. Int. Pharmacodyn., Vol. 111, No.4(1957), pp.409-419); Winter, C. A. & L. Faltaker 在《药理学和实验治疗学杂志》第 148 卷第 3 期 373-379 页的“受致类剂和各种抗伤害感受药物非肠道给药影响的伤害感受阈值” (“Nociceptive Thresholds as Affected by Parenteral
Administration of irritants and of Various Antinociceptive Drugs", J. Pharmacol. Exp.
10 Ther., Vol. 148, No. 3 (1965), pp. 373-379)中, 所有这些对比文献的公开内容均在本文中引用参考。

许多抗炎药物, 特别是非甾族抗炎药(NSAID)会引起不希望的胃肠副作用, 尤其在口服时; 这种副作用可包括溃疡和糜烂。这些通常无症状的副作用会变得严重到需要住院, 甚至会致命。与其它 NSAID 相比, 本发明的化合物通常只较
15 少引起这种胃肠副作用。本发明的一些化合物甚至有胃保护作用, 它可防止胃肠溃疡和糜烂, 特别是那些由乙醇或其它 NSAID 引起的溃疡和糜烂。

某些 NSAID 在全身给药时, 会引起某些肝脏酶在全身水平的不合需要的增加。本发明的化合物通常只引起极少的或不引起肝脏酶副作用。

本发明所用的化合物可用以下的反应方案制造:

20 胍可以用对应的苯胺与所需的脒基磺酸反应而在一个步骤中制得所需的胍。这方法一般给出所需的胍, 虽然有时先形成的胍会与磺酸试剂反应而在苯胺氮上加上另一个脒。



25 合成实施例

下述非限制性的实施例进一步提供了有关本发明化合物合成的资料。

实施例 1

2-(N-(7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基苯并[b]呋喃-5-基)-氨基)咪唑啉

室温下向 0.3 克(1.3 mmol)5-氨基-7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基苯并[b]呋喃在 10 毫升乙腈中的溶液加入 0.2 克(1.3mmol)咪唑啉-2-磺酸, (Maryanoff et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 1882)。然后让反应回流过夜。冷却至室温时, 从溶液中沉淀出纯胍, 将其从溶液中滤出得到 120 毫克(32%)产物, 其熔点(分解温度)为 264 °C。

实施例 2

N-(7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基-苯并[b]呋喃-5-基)-N-(N-乙基胍基)-N'-乙基胍

将 5-氨基-7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基苯并[b]呋喃(2.2 g, 10.2 mmol)、N-乙氨基亚氨基磺酸(10.2 mmol, 1.55 g)(Maryanoff et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 1882)和异丙醇(75 ml)的溶液回流四天。然后将反应冷却至室温, 异丙醇被蒸发掉, 用快速色谱法将粗材料纯化(15% MeOH/CHCl₃, 产品用 Dragendorff's 喷显剂着色), 得到(210 mg, 5%)灰白色的固体产品, 其熔点>290 °C。

实施例 3

2-(N-(7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基苯并[b]噻吩-5-基)-氨基)咪唑啉

室温下向 0.33 克(1.3 mmol)5-氨基-7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基苯并[b]噻吩在 10 毫升乙腈中的溶液加入 0.2 克(1.3mmol)咪唑啉-2-磺酸, (Maryanoff et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 1882)。然后让反应回流过夜。冷却至室温时, 从溶液中沉淀出纯胍, 将其从溶液中滤出得到 155 毫克(40%)产物。

25 组合物

本发明组合物包含安全有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体。“安全有效量”在本文中指, 在可靠的医学判断范围之内, 化合物的量足以明显缓解被治疗的病情, 但不足以引起严重的副作用(有合理的疗效/风险比)。化合物的安全有效量根据接受治疗的具体病情、接受治疗的病人的年龄和身体情况、病情的严重程度、治疗的持续时间、同时进行的疗法的特点、具体使用的药学上可接受的载体和医师专业知识范围内的其它因素而不同。

本发明组合物宜包含约 0.1%(重量)至约 99.9%(重量)化合物, 约 20%至约 80%

更好，最好是约 40%至约 70%。

除化合物之外，本发明组合物还包含药学上可接受的载体。“药学上可接受的载体”在本文中指一种或多种相容性固体或液体填料稀释剂或成胶囊物质，它们适合给人或较低级动物使用。“相容性”在此指组合物中各组份能够与本发明化合物混合，它们彼此之间也可相互混合，而在一般使用情况下不发生明显降低组合物药效的相互作用。当然，为了使它们适合给人或较低级的动物使用，药学上可接受的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性。

可以用作药学上可接受的载体或其组份的部分例子有糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、纤维素乙酸酯；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸、硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油、可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；藻酸；乳化剂，例如 Tweens[®]；润湿剂，例如十二烷基硫酸钠；着色剂；调味剂；赋形剂；制片剂；稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水和磷酸盐缓冲液。

选择与本发明化合物合用的药学上可接受的载体主要取决于化合物的给药方法。

如果本发明化合物用于注射，宜采用非静脉注射；较好的药学上可接受的载体是含有可与血液相容的悬浮剂的无菌生理盐水，其 pH 被调节至约 7.4。这种可注射组合物宜包含约 1%至约 50%本发明化合物，约 5%至约 25%更好，此外，每剂约 10mg 至约 600mg 本发明化合物也较好。

适合局部使用的药学上可接受的载体包括适合用在洗剂、霜剂、凝胶剂等中的那些载体。局部使用组合物宜包含约 1%至约 50%润肤剂，约 5%至约 25%更好，这种局部使用组合物宜包含约 0.1%至约 50%本发明化合物，约 0.5%至约 10%更好，此外，每剂约 5mg 至约 3500mg 本发明化合物也较好。

使用本发明化合物较好的方式是口服。所以，较好的单位剂型是片剂、胶囊之类，其中包含安全有效量的化合物，该量以约 5mg 至约 3500mg 为宜，约 10mg 至约 1000mg 更好，最好是约 25mg 至约 600mg。适合制备口服单位剂型的药学上可接受的载体在本领域是众所周知的。它们的选用取决于对本发明目的来说非关键性的诸如口味、成本和储存稳定性之类次要考虑因素，本领域一般技术人员能够容易地作出选择。

本发明化合物中许多是疏水性的。如果要提供一种水基组合物或可溶于水性

介质或与之混溶的组合物，组合物中可以包含加溶剂。这类加溶剂的非局限性例子包括聚乙二醇、丙二醇、乙醇和聚氧乙烯(35)蓖麻油。

适用于本发明组合物的特别好的口服组合物用载体公开在 1993 年 2 月 23 日授予 Kelm 和 Bruns 的名称为“Tebufelone 药物组合物”的美国专利 5,189,066 和 5 1994 年 1 月 25 日授予 Kelm 和 Dobrozsi 的名称为“Tebufelone 固体分散系组合物”的美国专利 5,281,420 中。

方 法

本发明另一方面的内容是通过需要对需要治疗的人或较低级动物给予安全有效量的本发明化合物来治疗或预防以炎症为特征的疾病的方法。“以炎症为特征的疾病”在此指已知与炎症相关联的那些病症，可以包括例如关节炎之类的病症(例如类风湿关节炎、骨关节炎、关节炎性牛皮癣、青少年性关节炎、赖特尔(Reiter)综合征、感染性关节炎和关节强硬性脊椎炎、全身性红斑狼疮、红斑和痛风)以及与可确诊疾病相关联或不相关联的炎症。以炎症为特征的疾病还包括口腔炎症(例如与牙龈炎或牙周病相关联的炎症)；胃肠道炎症(例如与溃疡和腹部刺激性疾病相关联的炎症)；与皮肤病相关联的炎症(例如牛皮癣、粉刺和其它皮肤炎症)；呼吸
10 15 20 25 30

本发明另一方面的内容是通过需要对需要治疗的人或较低级动物给予安全有效量的本发明化合物来治疗或预防疼痛的方法。可以通过服用本发明化合物来治疗或预防的疼痛包括末梢性疼痛(peripheral pain)、痛经、牙痛和低位背痛。

本发明另一方面内容是通过需要对需要治疗的人或较低级动物给予安全有效量的本发明化合物来预防发炎部位的氧化性损伤的方法。虽然具体机制不只一种，但是据信，本发明化合物抑制白三烯的合成，因而能够减少嗜中性白细胞在炎症
25 30

本发明另一方面内容是通过需要对需要治疗的人或较低级动物给予安全有效量的本发明化合物来治疗或预防胃或十二指肠溃疡或糜烂的方法。具体地说，通过给予优选的本发明化合物可以治疗和/或预防因乙醇或非甾体类抗炎药(NSAID)引起的这类溃疡或糜烂。

测定本发明化合物的胃肠道安全性或胃保护性或胃治愈性的相应方法是本
30

在下列参考文献中揭示和/或提到了测定急性胃肠道安全性的方法：Unangst,

P. C., G. P. Shrum, D. T. Connor, R. D. Dyer 和 D. J. Schrier, “作为 5-脂肪氧合酶和环氧合酶双重抑制剂的新颖的 1,2,4-噁二唑和 1,2,4-噻二唑”, 医学与化学杂志(J. Med. Chem.), 35 卷(1992), pp.3691-3698; Segawa, Y. O. Ohya, T. Abe, T. Omata 等, “新的抗炎药 1-(对-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基乙酸 N-{3-[3-(哌啶基甲基)苯氧基]丙基}-氨基甲酰基甲硫基}乙酯的抗炎、镇痛和解热作用及其胃肠道毒性”, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 42 卷(1992), pp.954-992。在该文揭示的方法中, 典型的是在给药后 2 小时检查动物的胃部。下列参考文献揭示和/或提到了测定亚急性胃肠道安全性的方法: Melarange, R., C. Gentry 等, “Nabumetone 或其活性代谢物, 6-甲氧基-2-萘基乙酸(6MNA)的抗炎和胃肠道作用” Dig. Dis. Sci., 37 卷(1992), pp.1847-1852; Wong, S., S. J. Lee 等, “BF-389-一种不易致溃疡的新颖的抗炎剂-的抗关节炎特性” Agents Actions, 37 卷(1992), pp.90-91。

在下列参考文献中揭示和/或提到了测定急性胃保护的方法: Playford, R. J., D. A. Versey, S. Haldane, M. R. Alison 和 J. Calan, “芬它尼对消炎痛所致胃损害的剂量依赖作用(Dose-dependent Effects of Fentanyl on Indomethacin-induced Gastric Damage)” 消化(Digestion) 49 卷(1991)pp.198-203。在该文揭示的方法中, 在给予胃损伤剂量消炎痛前 2 小时和紧接在给药之前用主题化合物(40 毫克/千克, 一天两次)或赋形剂给雌性 Lewis 大鼠(130-175 克)口服。4 小时后用 CO₂ 窒息处死大鼠。通过数字化成像来测量胃体部的损伤(出血损伤的毫米数)。

20 本发明化合物优选的给药方式是口服, 但其它已知的给药方法, 如经皮肤粘膜(如经皮肤、直肠等)和非胃肠道(如通过皮下注射、肌肉注射、动脉内注射、静脉内注射等)也是可行的。也包括眼睛给药和吸入给药。这样, 具体给药方式包括, 但不限于, 口服、透皮、经粘膜、舌下、鼻内、肌肉、静脉内、腹腔内、皮下给药和局部给药。

25 本发明化合物优选的剂量范围为约 0.2mg/kg 到约 70mg/kg, 更好的是约 0.5mg/kg 到约 12mg/kg。优选的注射剂量包括约 0.1mg/kg 到约 10mg/kg 本发明化合物。优选的局部给药剂量包括约 1mg/cm² 到约 200mg/cm² 施用于皮肤表面的本发明化合物。优选的口服剂量包括约 0.5mg/kg 到约 50mg/kg, 更好的是约 1mg/kg 到约 20mg/kg, 最好的是约 2mg/kg 到约 10mg/kg 本发明化合物。这样的剂量以每天给药约一次到约六次为宜, 更好的是每天给药约两次到约四次。这种每天给药的剂量以给药至少持续一周为宜, 较好地是持续至少两周, 更好是持续至少一个月, 更为优选的是持续至少 2 个月, 最好是持续至少 6 个月、1 年、2 年或更

长的时间。

组合物和方法的实施例

下面的非限制性实施例说明了本发明。

5

实施例 A

通过常规方法，如混合和直接冲压，按如下配方来制备呈片剂形式的药物组合物：

组份	用量(毫克/片)
化合物 1	200
微晶纤维素	100
淀粉乙醇酸钠	30
硬脂酸镁	3

每天口服给药两次时，上述组合物能明显减少患有类风湿性关节炎病人的炎症。

10 该组合物每天两次对患有骨关节炎的病人给药也能得到明显的效果。

实施例 B

通过常规的方法，按如下配方制备呈胶囊形式的药物组合物：

<u>组分</u>	<u>用量(毫克/胶囊)</u>
化合物 2	200
乳糖	填满胶囊体积

上述胶囊每天口服一次可明显减少患有类风湿性关节炎或骨关节炎病人的

15 症状。

实施例 C

通过常规的方法，按如下配方制备呈液体形式的药物组合物：

<u>组分</u>	<u>用量</u>
化合物 2	200 毫克
乙醇	4 毫升
甲基纤维素	0.4 毫克
蒸馏水	76 毫升
Tween 80	1.6 毫升

每天一次口服 50 毫升上面的药物明显减轻患有类风湿性关节炎或骨关节炎病人的症状。

实施例 D

5 通过常规的方法，按如下配方制备液体形式的药物组合物：

<u>组分</u>	<u>用量</u>
微晶(微晶化的)化合物 1	200 毫克
Avicel(微晶纤维素)	50 毫克
Tween 80	1.6 毫升
甲基纤维素	0.4 毫克
去离子水	80 毫升

上述组合物口服 50 毫升，每天两次可明显减少患有类风湿性关节炎或骨关节炎病人的症状。

虽然本发明揭示了特定的技术方案，但对本领域技术人员来说，对本文揭示的组合物可作出各种变化和修改而不背离本发明的精神和范围。所附的权利要求

10 书旨在覆盖本发明范围里的所有这类修改。