



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119731.X

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/445

[43]公开日 1995年9月6日

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.21[33]US[31]171,089

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 G·J·库里南

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 王景朝

A61K 31/38

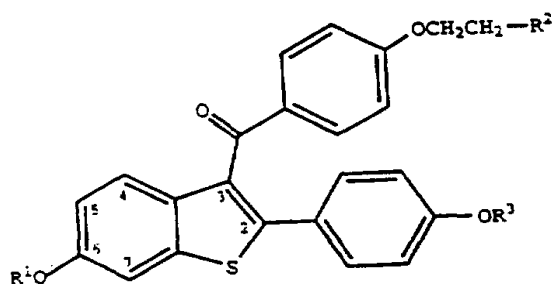
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抑制女性多毛症和脱发的方法

[57]摘要

抑制妇女多毛症或脱发型的方法, 包括给需要治疗的女性施用有效量的下式化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 式中 R^1 和 R^3 独立地为氢, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ (C_1 - C_6 烷基)、或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$, 其中 Ar 为可取代的苯基; R^2 选自吡咯烷基, 六亚甲基氨基, 和嘧啶子基。

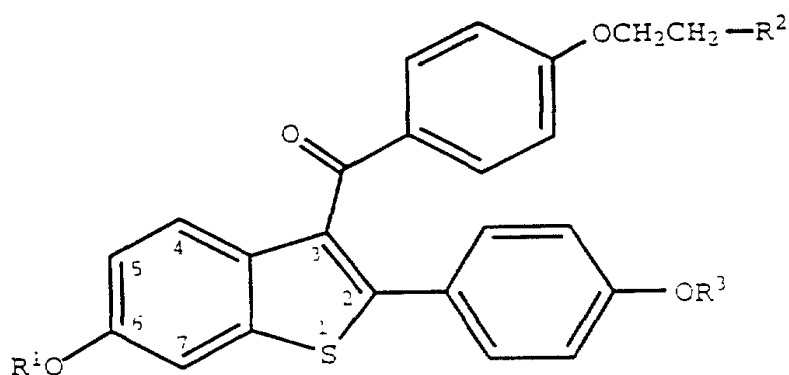


(I)

(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 适于抑制妇女多毛症的药物组合物, 包括具有下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 作活性成分

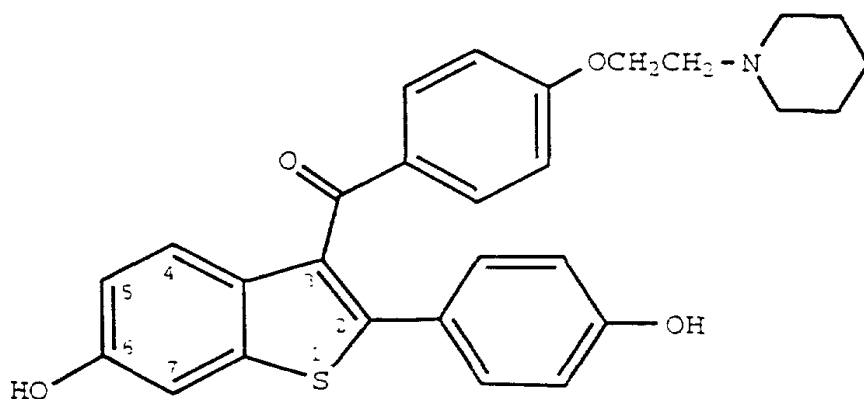


(I)

其中 R^1 和 R^3 独立地为氢, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基), 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$, 其中 Ar 为可取代的苯基;

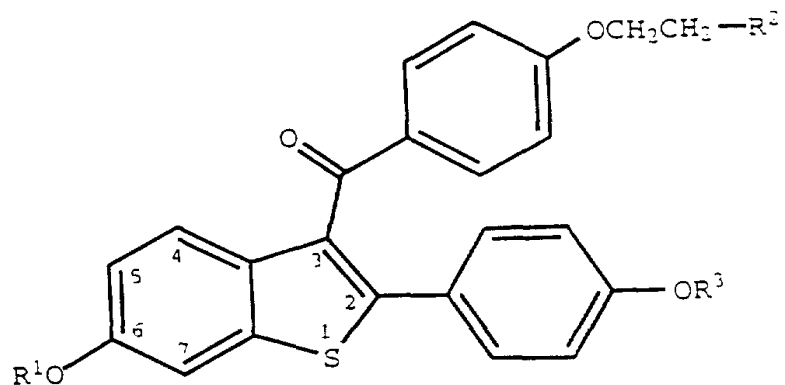
R^2 为选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物为



或其盐酸盐。

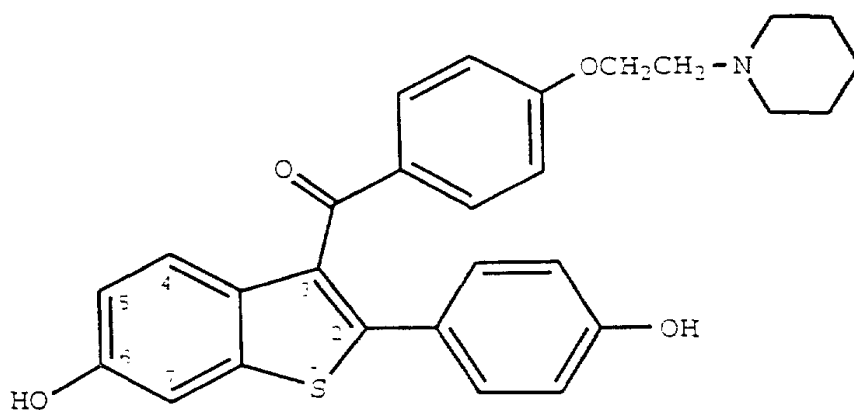
3. 适于抑制妇女脱发症的药物组合物, 包括具有下式的化合物
为活性成分



(I)

其中 R^1 和 R^3 独立地为氢, $-CH_3$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ (C_1-C_6 -烷基), 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-Ar$, 其中 Ar 为可取代的苯基。

4. 权利要求 3 的药物组合物, 其中所说化合物为



或其盐酸盐。

说 明 书

抑制女性多毛症和脱发的方法

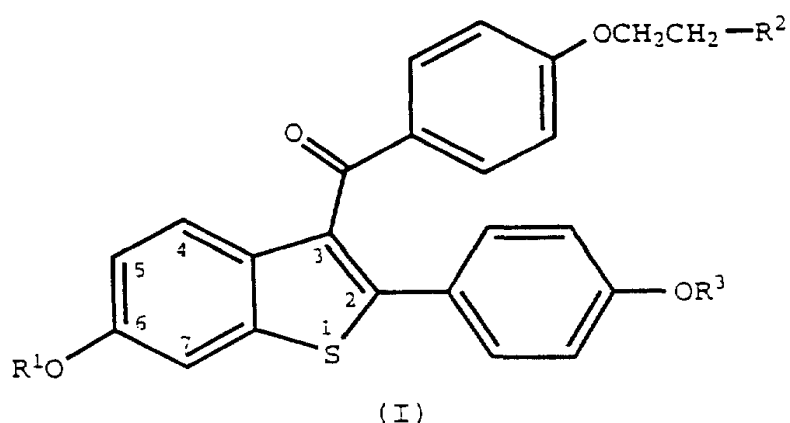
多毛症 (hypertrichosis) 的特征是毛发过度生长。对女性, 多毛症特指毛发以男性型式和分布过度生长。临床上, 女性多毛症常见于面部 (尤其是上唇), 下巴, 胸膛, 背部, 和下腹 (盾式分布) 端毛生长。这一毛发生长一般被视为不雅观, 并可引起窘迫和心理痛苦。多毛症一般出现在绝经期, 但可在青春期后任何时候出现。这一症状的病因与由卵巢或肾上腺或二者过量产生雄激素关联。

妇女多毛症可用多种方式治疗。此病症的化妆性治疗、包括修面, 拔毛和漂白, 虽然有效地改善了病人的外貌, 但只是治标的并必须经常重复。糖肾上腺皮质激素类固醇一般是有效的; 但它们具有诸如 Cushing 氏综合征的潜在严重副作用。口服避孕药是有效的; 但必须小心, 因为普通口服避孕药中常用的某些孕激素实际引发多毛症, 因为它们的雄激素副作用。西咪替丁和螺内酯在治疗多毛症方面已显示一些效果; 然而, 它们各自都有不希望有的副作用。很显然, 更有效和更耐受的药剂是有用的。

脱发 (hair loss) 可由于多种原因见之于妇女, 并包括女性型脱发症。女性型脱发的特征是慢性的, 而进行性脱发通常在三十岁左右开始, 并在绝经期加剧。脱发一般限定在扩散型的中央头皮。头发的脱落对病人具有外表损害并常有心理烦恼。此病症的病因与雄激素的高浓度和雄激素敏感的毛囊反应关联。此症的治疗首先是自然化妆,

如假发, 遮盖外观部位的发型、等。药物, 螺内酯、也被使用, 但具有副作用。很显然, 这一症状的有效治疗是有用的。

本发明提供抑制女性多毛症或脱发的方法, 包括给需要治疗的妇女使用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和溶剂化物



其中 R^1 和 R^3 独立地为氢, $-\text{CH}_3$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ (C_1-C_6 烷基)、或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Ar}$, 其中 Ar 为可被取代的苯基;

R^2 选自 1-吡咯烷基, 六亚甲基亚氨基, 和哌啶子基。

本发明涉及发现选出的一类式 I 的 2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩类(苯并噻吩类)化合物, 可用于抑制妇女脱发或多毛症。本发明提供的治疗方法通过给需要的人使用剂量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物而实施, 可有效地抑制脱发或多毛症。术语“抑制”的定义包括其通常被接受的意义, 包括对遭受所述问题的人的预防性治疗、和阻止和/或处理存在的问题。因而本方法既包括医疗和/或如果需要包括预防性治疗。

本发明化合物雷洛昔芬(Raloxifene)是其中 R^1 和 R^3 为氢且 R^2 为 1-哌啶基的式 I 化合物的盐酸盐, 并且该化合物是核调节分子。雷洛昔芬已表明与雌激素受体结合, 并且最初被认为是这样一种分子:

即其功能和药理上是抗雌激素的，即它具有阻断雌激素激活子宫组织和雌激素依赖型乳腺癌的能力。实际上，在某些细胞中雷洛昔芬阻断了雌激素的作用；然而在其他各类细胞中，雷洛昔芬与雌激素激活相同的基因并显示同样药理，例如骨质疏松、高脂血。结果，雷洛昔芬被称作具有兴奋-拮抗双重性质的抗雌激素。与通过雌激素-雌激素受体复合物活化和/或抑制基因相反，雷洛昔芬所显示和不同于雌激素的独特的特征，目前被认为是由雷洛昔芬-雌激素受体复合物独特地活化和/或抑制了各种基因功能。因此，尽管雷洛昔芬和雌激素利用和竞争同样的受体，但是它们调节基因的药理学结果是难以预见的，并且是彼此不同的。

通常可以将本发明化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体一起配制，并压成便于口服的片剂、或者配制成酏剂或溶液剂；或者通过肌肉或静脉途径给药。该化合物可以经皮给药，并且可以配制成持续释放等剂型。

本发明方法中所使用的化合物可以按既定的方法（例如 US 4, 133, 814、4, 418, 068 和 4, 380, 635 中所述的方法，这些专利引入本文作为参考）制备。一般，该方法用具有 6-羟基和 2-(4-羟基苯基)的苯并[b]噻吩开始。将起始化合物保护、酰基化并脱保护，形成式 I 化合物。在上述美国专利中提供了这些化合物的制备实例。取代的苯基包括由 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三(氯或氟)甲基一次或两次取代的苯基。

用于本发明方法的化合物可以与各种有机和无机酸和碱反应生成药学上适用的酸和碱加成盐，药学上适用的酸和碱加成盐包括通常用于制药化学的生理上适用的盐。所述的盐也是本发明的一部分。

生成所述盐的常用无机酸包括氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。盐也可由有机酸得到，可以应用的有机酸有例如脂肪族一和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸，芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸。所述药学上适用的盐包括乙酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻-乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 β -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,4-二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、氯化物、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、羟基乙酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。优选的盐是盐酸盐。

药学上适用的酸加成盐通常由式 I 化合物与等摩尔或过量的酸反应而制得。通常使反应物于互溶剂如乙醚或苯中进行化合。盐通常约在 1 小时至 10 天内从溶液中析出，经过滤分离，或按常规方法除去溶剂。

通常用于形成盐的碱包括氢氧化铵、碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐，以及脂肪族伯、仲和叔胺，脂肪族二胺。在制备加成盐中

尤其适用的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、1, 2-乙二胺和环己胺。

与其衍生的化合物比较, 药学上适用的盐通常可提高溶解性能, 因此常常更适用于配制成如液体剂或乳剂。

药用制剂可按本技术领域已知的方法制备。例如, 将该化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体进行配制, 并制成片剂、胶囊、悬浮液、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括如下: 填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇和硅衍生物; 粘合剂如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮; 润湿剂如甘油; 崩解剂如碳酸钙和碳酸氢钠; 阻滞溶解剂如石蜡; 吸收促进剂如季铵化合物; 表面活性剂如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯; 吸附载体如高岭土和膨润土; 润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁, 以及固态聚乙基乙二醇。

该化合物也可配制成便于口服的酏剂或溶液剂, 或适于非肠道给药的溶液剂, 例如经肌肉、皮下或静脉内途径给药。此外, 该化合物也非常适合配制成持续释放等剂型。该制剂也可这样构成, 使他们仅仅或最好在肠道的特定部位, 可能在一定的时间内释放有效成分。包衣、包膜和保护基质可以由例如聚物质或蜡制成:

根据本发明, 抑制多毛症或脱发症所需要的式 I 化合物的具体剂量取决于疾病的严重程度、给药途径和有关因素, 这些将由主治医生确定。一般来讲, 每天可接受的和有效剂量为约 0.1~1000mg/天, 更通常为约 50~200mg/天。需治疗的患者服用的上述剂量可为每天 1 次~约 3 次, 或为了有效地治疗所述问题需要更经常地服用。

因为服用的药物带有碱基 (如嘧啶子基环), 因此通常最好服用

酸加成盐形式的式 I 化合物。

制剂

在以下制剂中,“活性成分”是指式 I 化合物。

制剂 1: 明胶胶囊

用下列成分制备硬明胶胶囊:

成 分	量(mg/胶囊)
活性成分	0.1-1000
淀粉, NF	0-650
可流动的粉末状淀粉	0-650
硅流体(350厘沱)	0-15

将各成分混合, 通过美国 45 号筛, 装填入硬明胶胶囊。

已制备的具体的雷洛昔芬胶囊制剂实例包括如下所示那些:

制剂 2: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	量(mg/胶囊)
雷洛昔芬	1
淀粉, NF	112
可流动的淀粉粉末	225.3
硅流体(350厘沱)	1.7

制剂 3: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	量(mg/胶囊)
雷洛昔芬	5
淀粉,NF	108
可流动的淀粉粉末	225.3
硅流体(350厘沱)	1.7

制剂 4: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	量(mg/胶囊)
雷洛昔芬	10
淀粉,NF	103
可流动的淀粉粉末	225.3
硅流体(350厘沱)	1.7

制剂 5: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	量(mg/胶囊)
雷洛昔芬	50
淀粉,NF	150

可流动的淀粉粉末	397
硅流体(350厘沱)	3.0

可以对上述具体的制剂进行合理的改变。

用下列成分制备片剂:

制剂 6: 片剂

成 分	量(mg/片)
活性成分	0.1-1000
微晶纤维素	0-650
雾化二氧化硅	0-650
硬脂酸	0-15

将各成分混合, 压成片剂。

另外, 每片含 0.1~1000mg 活性成分的片剂按以下方法制备:

制剂 7: 片剂

成 分	量(mg/片)
活性成分	0.1-1000
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮(10%的水溶液)	4

羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

将活性成分、淀粉和纤维素通过美国 45 号筛并充分地混合。聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得的粉末混合, 然后通过美国 14 号筛。将制备的颗粒于 50°~60°C 干燥并通过美国 18 号筛。然后将预先通过美国 60 号筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加入此颗粒中, 混合后将颗粒在压片机上压片, 得到片剂。

每 5ml 含 0.1-1000mg 药物的悬浮液按下法制备:

制剂 8: 悬浮液

成 分	量(mg/5ml)
活性成分	0.1-1000mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	适量
着色剂	适量
纯化水	至 5ml

将药物通过美国 45 号筛, 并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合制成调匀的糊状物。苯甲酸溶液、调味剂和着色剂用一部分水稀释, 并在

搅拌下加入糊状物中。然后加入足够的水到所需体积。

下列组合物制备作局部应用:

制剂 9

成 分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.5g
活性成分	1.5-30g
异丙醇 适量	100g

制剂 10

成 分	量(mg/5ml)
羧丙基纤维素	1.5g
乳酸乙酯	15.0g
活性成分	1.5-30g
异丙醇 适量	100g

制剂 11

成 分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.0g

丁基化的羟基甲苯	0.02g
活性成分	1.5-25g
乙醇 适量	100g

制剂 12

成 分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.5g
丁基化的羟基甲苯	0.01g
C ₈ -C ₁₂ 脂肪酸三甘油酯	10.0g
活性成分	1.5-30g
异丙醇 适量	100g

制剂 9-12 的形式为凝胶, 倾向于局部治疗痤疮。

制剂 13

成 分	量(mg/5ml)
异丙醇	46.0g
活性成分	1.0-15g
C ₈ -C ₁₂ 脂肪酸三甘油酯	49.0g

制剂 14

成 分	量(mg/5ml)
乙醇	69.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1.5-20g
C ₈ -C ₁₂ 脂肪酸三甘油酯	30.0g

制剂 15

成 分	量(mg/5ml)
异丙醇	47.0g
丙酮	10.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1-15g
C ₈ -C ₁₂ 脂肪酸三甘油酯	30.0g

制剂 16

成 分	量(mg/5ml)
乙醇	95.08g
丁基化的羟基甲苯	0.02g

活性成分

1.5-25g

制剂 13, 14, 15 和 16 为洗剂形式。

制剂 17

成 分	量(mg/5ml)
白凡士林	50.0g
液体石蜡	15.0g
精炼石蜡	32.0g
活性成分	1-20g

制剂 18

成 分	量(mg/5ml)
白凡士林	50.0g
液体石蜡	13.0g
精炼石蜡	32.0g
活性成分	1-20g

制剂 17 和 18 为控制形式。

试验过程

多毛症

选择 3 - 20 名患多毛症的妇女。这些病人被初评多毛症的程度和严重性。通过参考文献 "Methods of Skin Research", John Wiley and Sons, pp308 (1985), 和所引的参考文献所述的方法作临床评估。患者每天接受 10 - 400mg 本发明活性化合物作口服给药的单剂量或分开的剂量。另外, 它们一天一次或两次用活性成分重量含量为 10% 的乳剂或洗液施用于患部。患者继续此原始记录六个月。在适当的间隔, 用上述方法之一进行再评估。

脱发症

选择三至二十名患女性型脱发的妇女。这些患者被初评脱发症的程度和严重性。用 "Methods of Skin Research," John Wiley and Sons, pp 308 - 318 (1985) 和 Habif, T., "Clinical Dermatology," C. V. Mosby Co., Chapter 23, pp493 - 504 (1985); 和其中的参考文献 (在此引作参考) 所述的方法作临床评估。这些评估中特别有用的是 "拔毛" 过程并测量毛发生长初期与毛发生长终期之比。患者每天接受 10 - 4000mg 本发明的活性化合物作口服给药的单剂量或分开剂量。另外, 患者一天用 5 - 10% (本发明化合物的重量) 的乳剂, 洗剂, 或者施于患部一至二次。此原始记录继续 6 个月。在适当的间隔, 用上述文献方法之一进行再评估。毛发生长初期与毛发生长终期之比的增加, 或在头皮患区晚期毛发数的增加显示正的结果。

本发明化合物的用途由它们对用于上述一个或多个症状的积极效果而说明。