

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/47

A61K 45/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812081. X

[43] 公开日 2001 年 1 月 24 日

[11] 公开号 CN 1281362A

[22] 申请日 1998. 10. 5 [21] 申请号 98812081. X

[30] 优先权

[32] 1997. 10. 10 [33] SE [31] 9703693 - 3

[86] 国际申请 PCT/SE98/01792 1998. 10. 5

[87] 国际公布 WO99/18960 英 1999. 4. 22

[85] 进入国家阶段日期 2000. 6. 12

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡英国有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 P·哈姆莱 A·廷克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹雯 周慧敏

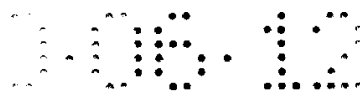
权利要求书 5 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的联合用药物

[57] 摘要

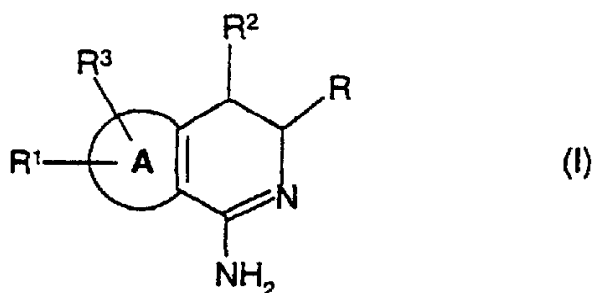
本发明涉及治疗炎症和炎性病症的一氧化氮合酶诱导抑制剂与环加氧酶-2 抑制剂的联合用药物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 一种联合用药物, 含有 COX-2 抑制剂或其可药用盐和式 I 化合物或其可药用盐:



5

其中

R 表示

(i) 苯基、苯并噻唑基或含 1-3 个氮原子的六元芳香杂环, 所述苯基、苯并噻唑基的苯并环或芳香杂环可任选地被下列基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、羟基、硫代 C_{1-6} 烷基、苄氧基或基团 $-Q(CH_2)_pNR^4R^5$;

10 或者

(ii) C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、哌啶基、 C_{7-14} 苯基烷基, 所述烷基、环烷基、炔基或哌啶基可任选地被基团 $-(CH_2)_pNR^4R^5$ 取代, 所述苯基烷基可任选地被基团 $-(CH_2)_pNR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素

15 或硝基取代; 或者

(iii) 含 1-3 个独立地选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 元芳香杂环, 该杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{7-14} 苯基烷基或卤素取代; 或者

(iv) 氢或 C_{7-14} 苯基炔基;

Q 表示 O、 NR^6 或一个键;

20 R^1 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三甲代甲硅烷基或卤素;

R^2 表示氢、 C_{1-6} 烷基或可任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基;

R^3 表示氢或卤素;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自表示氢或 C_{1-6} 烷基,

25 或者 $-NR^4R^5$ 一起表示哌啶基、吡咯烷基或吗啉基;

p 表示 1-5 的整数; 及

A 表示噻吩并或苯并环。



2. 根据权利要求 1 的联合用药物，其中式 (I) 化合物中的 R 是乙炔基、环丙基、氟苯基、苄氧基苯基、硫代甲基苯基、甲苯基、甲氧基苯基、氯苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基乙炔基、氨基丙氧基苯基、氨基乙基苯基、氨基丙基苯基、噻唑基、咪唑基、甲基、((二甲氨基)甲基)苯基、丙炔基、丁基乙炔基、苄基吡咯基、甲基吡咯基、乙基、环丁基、羟基苯基或丙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的联合用药物，其中式 (I) 中的 R¹ 和 R³ 是氢或卤素。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的联合用药物，其中式 (I) 化合物中的 R² 是氢。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的联合外用药物，其中的式 (I) 化合物是

- 1-氨基-3-(2-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 15 1-氨基-3-(4-苄氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(4-甲硫基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(4-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(3-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 20 1-氨基-5-甲氧基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(2-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(3-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-5-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 25 1-氨基-8-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(3-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-5-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-8-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 30 1-氨基-6-溴-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(2-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-7-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或



- 1-氨基-5-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
5 1-氨基-3-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氯-3-(2-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-吡啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-吡啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-环丙基-3,4-二氢异喹啉; 或
10 1-氨基-3-(2-(二甲氨基)甲基)苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-(二甲氨基)甲基)苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-苯并噻唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氯-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(苯基乙炔基)-3,4-二氢异喹啉; 或
15 1-氨基-8-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5,8-二氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-6-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
20 1-氨基-7-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-乙炔基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-(3-氨基丙氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-(2-氨基乙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
25 1-氨基-3-(3-(3-氨基乙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-噻唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-咪唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-哌啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-甲基-3,4-二氢异喹啉; 或
30 1-氨基-3-(4-羟基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
7-氨基-5-苯基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-(3-吡啶基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或

- 7-氨基-5-环丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(3-呋喃基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(2-呋喃基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(2-噻吩基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 5 7-氨基-5-(1-苄基-2-吡咯基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(1-甲基-2-吡咯基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-乙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-丙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(2-噻唑基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 10 7-氨基-5-(3,3-二甲基丁炔基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶;
 或
 7-氨基-5-(苯基乙炔基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-(环丁基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-乙炔基-2-甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 15 7-氨基-5-乙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 7-氨基-5-丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 4-氨基-6-苯基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
 4-氨基-6-乙炔基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
 4-氨基-6-环丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
 20 7-氨基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
 4-氨基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶;
 或者它们的可药用盐。

6. 根据权利要求 1-5 任一项的联合用药物, 其中的 COX-2 抑制剂是 Celecoxib、美洛昔康、L-745337、MK-966、L-768277、GR-253035、
 25 JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、
 氟舒胺和 PD-164387 或它们的可药用盐。

7. 根据权利要求 1-5 任一项的联合用药物, 其中的 COX-2 抑制剂是 Celecoxib 或 MK-966 或者它们的可药用盐。

8. 根据权利要求 1-7 任一项的联合用药物, 用于治疗。

9. 根据权利要求 1-7 任一项的联合用药物在制备治疗或预防炎性疾病的药物中的用途。

10. 一种对患有或易患炎性疾病的人的治疗方法, 该方法包括给所

述人施用治疗有效量的根据权利要求 1-7 任一项的联合用药物。

11. 一种药物组合物，包含根据权利要求 1-7 任一项的联合用药物与可药用辅剂、稀释剂或载体。

说明书

新的联合用药物

5 本发明涉及用于治疗炎症和炎性疾病，例如关节炎、炎性肠疾病和 CNS 炎性疾病的氧化氮合酶诱导抑制剂和环加氧酶-2 抑制剂的联合用药物。

一氧化氮(NO)的过度产生影响免疫和炎性反应，并在各种慢性炎症的病理学中作为重要的和新的机制 (Moncada S. 等,《药理学综述》(Pharmacol. Rev.), 1991, 43, 109)。作为有益生理介质或作为病理细胞毒素的残基的 NO 作用在大半地决定于合成的水平和程度。在生理条件下, 仅需要较低水平的 NO 起效应子功能, 但过量 NO 的产生可能是有害的且病理性的。

从半必需氨基酸 L-精氨酸开始的 NO 合成由三种不同的同工酶催化: 内皮 NOS(eNOS)和神经元 NOS(nNOS)是组成型表达的钙依赖性酶, 它们在正常生理中起着主要作用。第三种主要的酶是 NOS 同工酶, 可诱导 NOS(iNOS)在正常生理条件下不被表达, 需要诱导。炎性刺激, 例如内毒素和细胞因子白细胞介素(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF α)或 γ -干扰素(INF γ)在多种细胞中诱导钙依赖性 NOS 的重新形成, 包括表皮细胞、巨噬细胞和中性白细胞。与组成酶相比, 可诱导 NOS(iNOS)在较长的时期内产生大量 NO。

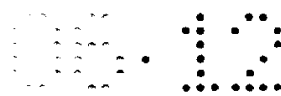
有明显的证据证明了 iNOS 在炎症中的重要作用。NO 合酶诱导产生的过量 NO 对由内毒素产生的肠炎的血管透过性起重要作用。iNOS 抑制剂减弱了血浆泄漏的增强 (Boughton-Smith N.K. 等,《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.), 1990, 191, 485)。iNOS 抑制剂减弱了酵母多糖腹膜炎产生的和在大鼠爪中和气囊中由角叉菜胶引起的血浆泄漏, 这些情况下的 iNOS 活性都增高了 (Ialenti A.,《欧洲药理学杂志》1992, 211, 177; Salvamini D 等,《临床观察杂志》(J. Clin. Invest.), 1995, 96, 301; Salvemini D. 等,《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.), 1996, 118, 829; Boughton-Smith N. K. 和 Ghelani A.,《炎症研究》(Inflamm. Res.), 1995, Suppl. 2, S149)。在大鼠佐剂型关节炎中, 血浆亚硝酸盐水平升高, 由腹膜巨噬细胞产生的 NO 增加, 并且免疫反应性 iNOS 定位于滑液组织。非选择性 NOS 抑制剂 L-NAME 和



L-NMMA 缓解了大鼠爪肿胀、体重下降、滑液炎症和软骨老化 (Ialenti A. 等, 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.), 1993, 110, 701; Stefanovic-Racic M., 《关节炎与风湿病》(Arthritis and Rheumatism), 1994, 37, 1062; Stefanovic-Racic M. 等, 《风湿病学》(Rheumatol.), 1995, 22, 1922)。NOS 抑制剂在由链球菌胞壁诱导的大鼠关节炎模型中 (McCartney-Frances N., 《实验医学杂志》(J. Exp. Med.), 1993, 178, 749), 在 MLR lpr/lpr 小鼠中产生的自发性关节炎和肾炎中 (其中, NOS 诱导作用明显) (Weinberg J. B., 《实验医学杂志》J. Exp. Med., 1994, 179, 651) 都其中有益作用。在炎性肠疾病的动物模型中 NOS 活性升高, NOS 抑制剂减缓豚鼠的回肠炎 (Boughton-Smith N. K. 等, Agents and Actions, 1994, 41, 223; Miller M. J. S., 《药理学实验治疗杂志》(J. Pharmacol. Exp. Ther.), 1993, 264, 11)。

在临床研究中, 各种慢性炎症疾病中产生的 NO 和 iNOS 表达增加, 例如类风湿病和骨关节炎 (Farrell A. J. 等, Ann. Rheum. Dis., 1992, 51, 1219; Grabowski P. S. 等, 《关节炎与风湿病》(Arth. & Rheum.), 1996, 39, 643; Stichtenoth D. O. 等, Ann of the Rheumatic Diseases, 1995, 54, 820; McInnes I. B. 等, 《实验医学杂志》(J. Exp. Med.), 1996, 184, 1519)、炎性肠疾病 (Boughton-Smith N. K. 等, Lancet, 1993, 342, 338; Lundberg J. O. N. 等, Lancet, 1994, 344, 1673; Middleton S. J. 等, Lancet, 1993, 341, 465)、银屑病 (Rowe A. et al, Lancet, 1994, 344, 1371; Bruch-Gerharz D. 等, 《实验医学杂志》(J. Exp. Med.), 1996, 184, 2007) 和哮喘 (Hamid, Q. 等, Lancet, 1993, 342, 1510; Barnes J. and Liew F. Y., 《今日免疫学》(Immunol. Today), 1995, 16, 128), iNOS 作为一种主要的病理学因子, 与这些慢性炎症疾病有关。因此, 有明显的证据表明抑制 iNOS 产生的过量 NO 将具有抗炎作用。由于由 eNOS 和 nNOS 产生的 NO 涉及正常的生理, 因此重要的是治疗炎症使用的任何 NOS 抑制剂是 iNOS 选择性的。这类抑制剂将抑制由 iNOS 产生的过量 NO, 同时不会影响由 eNOS 产生的 NO 对血压的调节作用以及由 nNOS 产生的 NO 对非肾上腺素能、非胆碱能神经元的传递作用。

最近发现环加氧酶 (COX-2) 可诱导同工酶提供了抑制炎症前列腺素



合成的特异性靶位，同时完整保留了环加氧组成酶 (COX-1) 形成的前列腺素的生理作用 (Fu 等, 《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.), 1989, 265, 16740; DeWitt D., Biophys. Acta, 1991, 1083, 121; Masferrer J. L. and Serbert, 《受体》(Receptor), 1994, 94, 17)。前列腺素在炎症反应中起重要作用，例如与关节炎有关的疼痛和肿胀中。常用的环加氧酶抑制剂或非甾类抗炎药 (NSAIDs) 是非选择性的，即它们不仅减少与炎性疼痛和肿胀有关的前列腺素，还抑制尤其是为维持胃肠道完整性所需的生理性前列腺素的形成。据记载许多选择性 COX-2 抑制剂在多种动物模型中具有抗炎作用，但它们不同于非选择性 COX 抑制剂，不产生胃肠道病理作用。

由于 iNOS 和 COX-2 抑制剂对于炎症诱导的分别产生 NO 和前列腺素的同工酶具有选择性，因此它们将不会影响涉及正常生理作用的组成酶，这两种作用的结合大大降低了与 NSAIDs 和抗炎糖皮质激素有关的副作用水平，NSAIDs 和抗炎糖皮质激素同时抑制这两类酶诱导 (Radomski M. V. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, 10043; Masferrer J. L. 等, 《临床观察杂志》(J. Clin. Invest.), 1990, 86, 1375)。

选择性抑制 COX-2 化合物记载于美国专利 5380738; 5344991; 5466823; 5434178; 5474995; 5510368; 5521207 和 5604260。

选择性抑制 iNOS 的化合物记载于美国专利 5132453 和 5273875。

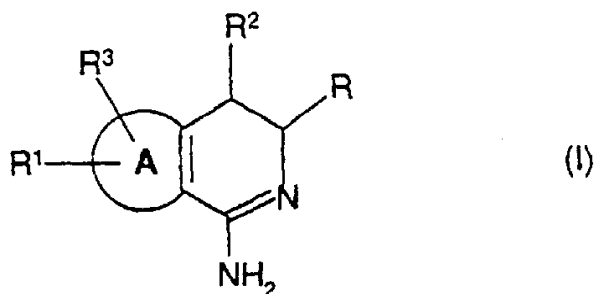
NSAIDs 与其它靶向不同机制的药物的联合疗法是本领域已知的。消炎镇痛药二氟尼柳和解痉化合物的联合用药物已有记载 (Basmajian J., Spine, 1989, 14, 438)。另外，已知布洛芬与解痉药联合减弱原发性 fibromyalgia 综合症的清晨僵直 (Fossaluzza V. And Devita S., Int. J. Clin. Pharm. Res., 1992, 12, 99) 以及四环素与氟比洛芬联合治疗类风湿关节炎 (Greenwald R. 等, 《风湿病杂志》(J. Rheumatol.), 1992, 19, 927)。

然而，即使以最佳剂量给药，COX-2 抑制剂 (和其它 NSAIDs) 也不是完全有效，不能完全制服所治疗的炎症。因此需要提高 COX-2 抑制剂的效力。现在发现，如果将 COX-2 抑制剂与 iNOS 抑制剂联合，则可提高 COX-2 抑制剂的效力，因此炎性疾病可使用 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂联合治疗。虽然有描述说 iNOS 的某些炎性作用依赖于 COX 的第二次活化，从而增加了前列腺素的形成 (Salvemini D. 等, Proc. Nat. Acad

Sci. USA, 1993, 90, 7240; Salvemini 等, 《临床观察杂志》(J. Clin. Invest.), 1995, 96, 301), 认为选择性 iNOS 抑制剂与 COX-2 抑制剂的联合用药的抗炎效力将明显高于它们各自单独使用的效力。所述联合用药通过抑制炎症部位的 iNOS 和 COX-2 将大大地、更完全地减轻各种炎性疾病和炎症相关性病症的发病的程度。

本发明一方面提供了治疗炎症、炎性疾病和炎症相关性病症的 iNOS 抑制剂与 COX-2 抑制剂或其可药用盐的联合用药物。

本发明的联合用药物中使用的优选 iNOS 抑制剂包括 WO 97/38977 中记载的化合物, 即式 (I) 化合物或其可药用盐:



其中:

R 表示

(i) 苯基、苯并噻唑基或含 1-3 个氮原子的六元芳香杂环, 所述苯基、苯并噻唑基的苯并环或芳香杂环可任选地被下列基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、羟基、硫代 C_{1-6} 烷基、苄氧基或基团 $-Q(CH_2)_pNR^4R^5$; 或者

(ii) C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、吡啶基、 C_{7-14} 苯基烷基, 所述烷基、环烷基、炔基或吡啶基可任选地被基团 $-(CH_2)_pNR^4R^5$ 取代, 所述苯基烷基可任选地被基团 $-(CH_2)_pNR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或硝基取代; 或者

(iii) 含 1-3 个独立地选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 元芳香杂环, 该杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{7-14} 苯基烷基或卤素取代; 或者

(iv) 氢或 C_{7-14} 苯基炔基;

Q 表示 O、 NR^6 或一个键;

R^1 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三甲硅烷基或卤素;

R^2 表示氢、 C_{1-6} 烷基或可任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或羟

基取代的苯基;

R^3 表示氢或卤素;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自表示氢或 C_{1-6} 烷基,

或者 $-NR^4R^5$ 一起表示哌啶基、吡咯烷基或吗啉基;

5 p 表示 1-5 的整数; 及

A 表示噻吩并或苯并环。

10 优选 R 是乙炔基、环丙基、氟苯基、苄氧基苯基、硫代甲基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基乙炔基、氨基丙氧基苯基、氨基乙基苯基、氨基丙基苯基、噻唑基、咪唑基、甲基、((二甲氨基)甲基)苯基、丙炔基、丁基乙炔基、苄基吡咯基、甲基吡咯基、乙基、环丁基、羟基苯基或丙基。 R 更优选是乙基、丙基、环丙基、环丁基、乙炔基或 1-丙炔基。

R^1 和 R^3 优选是氢或卤素。

R^2 优选是氢。

15 式 (I) 化合物更优选选自:

1-氨基-3-(2-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(4-苄氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(4-甲硫基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

20 1-氨基-3-(4-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(3-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-5-甲氧基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(2-氯苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

25 1-氨基-3-(3-氯苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(4-氯苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-5-氯-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-8-氯-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

30 1-氨基-3-(3-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或

1-氨基-5-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或

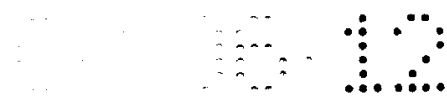
1-氨基-8-氟-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或



- 1-氨基-6-溴-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-7-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
5 1-氨基-3-(2-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氯-3-(2-呋喃基)-3,4-二氢异喹啉; 或
10 1-氨基-3-(3-吡啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-吡啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-环丙基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-(二甲氨基)甲基)苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-(二甲氨基)甲基)苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
15 1-氨基-3-(2-苯并噻唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氯-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(苯基乙炔基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-甲基-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
20 1-氨基-8-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5,8-二氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-6-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-7-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-乙炔基-3,4-二氢异喹啉; 或
25 1-氨基-3-(4-(3-氨基丙氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-(2-氨基乙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(3-(3-氨基丙基)苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(2-噻唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
30 1-氨基-3-(2-咪唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-(4-哌啶基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-甲基-3,4-二氢异喹啉; 或

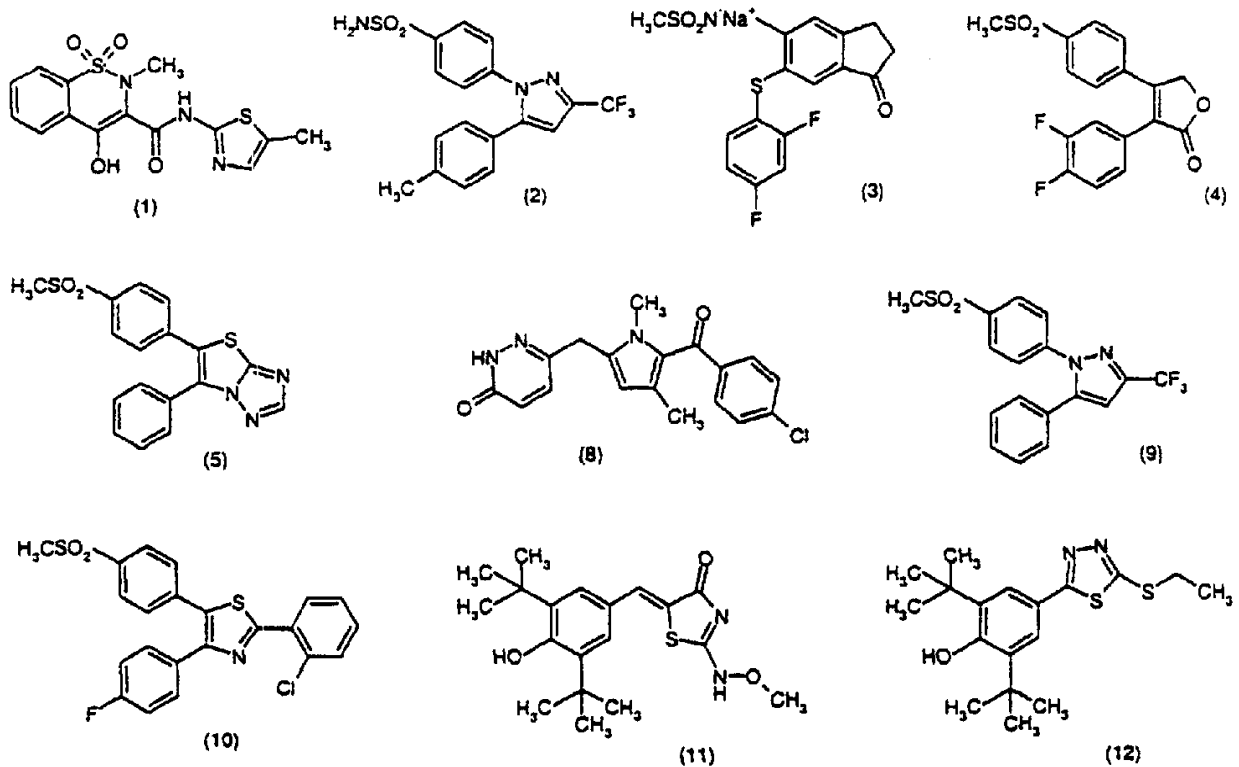


- 1-氨基-3-(4-羟基苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 7-氨基-5-苯基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(3-吡啶基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-环丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 5 7-氨基-5-(3-咪唑基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(2-咪唑基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(2-噻吩基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(1-苄基-2-吡咯基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(1-甲基-2-吡咯基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 10 7-氨基-5-乙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-丙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(2-噻唑基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(3,3-二甲基丁炔基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶;
- 或
- 15 7-氨基-5-(苯基乙炔基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-(环丁基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-乙炔基-2-甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-乙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 7-氨基-5-丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 20 4-氨基-6-苯基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
- 4-氨基-6-乙炔基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
- 4-氨基-6-环丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
- 7-氨基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
- 4-氨基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶;
- 25 或者它们的可药用盐。
- 特别优选的化合物包括:
- 1-氨基-8-氯-3-苯基-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(2-咪唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(3-咪唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 30 1-氨基-3-(2-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-3-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉; 或
- 1-氨基-8-氯-3-(2-咪唑基)-3,4-二氢异喹啉; 或

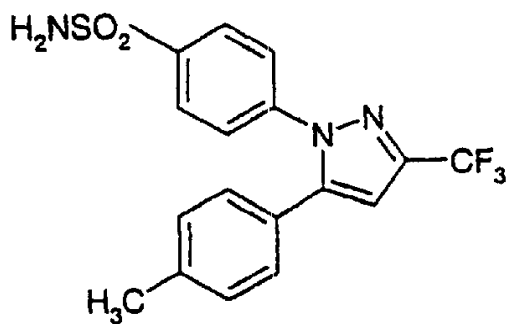


- 1-氨基-3-环丙基-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-8-氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-5,8-二氟-3-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉; 或
1-氨基-3-乙炔基-3,4-二氢异喹啉; 或
5 7-氨基-5-环丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-苯基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-(3-咪喃基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-(2-咪喃基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-(2-噻吩基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
10 7-氨基-5-(1-甲基-2-吡咯基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-乙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-丙炔基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-(环丁基)-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
7-氨基-5-乙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
15 7-氨基-5-丙基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶; 或
4-氨基-6-乙炔基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
4-氨基-6-环丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶; 或
4-氨基-6-苯基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶;
或者它们的可药用盐。

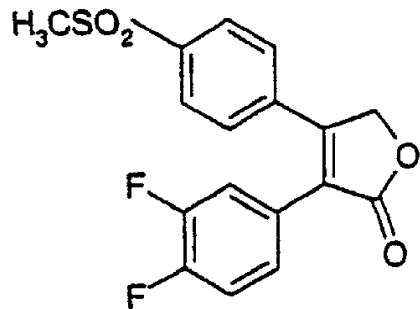
20 本发明的联合用药物中使用的优选 COX-2 抑制剂包括 WO 96/41626 中公开的化合物, 尤其是称为 Celecoxib (Searle-下面的化合物 2) 的化合物。本发明的联合用药物中使用的其它优选 COX-2 抑制剂包括在《未来药物》(Drugs of the Future), 1997, 22, 711-714 中公开的那些化合物(该文献在此引作参考), 即(1)美洛昔康, (3)L-745337 (Merck),
25 (4)MK-966 (Merck), (5)L-768277 (Merck), GR-253035 (Glaxo-Wellcome), JTE-522 (Japan Tobacco), (8)RS-57067-000 (Roche), (9)SC-58125 (Searle), (10)SX-078 (Searle), (11)PD-138387 (Warner-Lambert), NS-398 (Taisho), 氟舒胺和 PD-164387 (Warner-Lambert)。



COX-2 抑制剂更优选为 Celecoxib 或 MK-966:



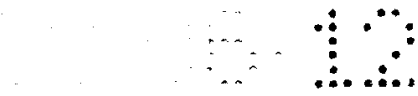
Celecoxib



MK-966

5
 iNOS 抑制剂与 COX-2 抑制剂的联合用药物可用于治疗其它与炎症有关的病症，例如作为消炎镇痛药治疗疼痛和头痛或作为解热药治疗发热。该联合用药物用于治疗关节炎和其它骨骼肌病症，例如类风湿关节炎、骨关节炎、脊椎关节炎 (spondyloerthritis)、痛风性关节炎、少年关节炎和系统性红斑狼疮以及腱炎。该联合用药物还用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、成人呼吸道窘迫综合症和其它肺部炎症，

10



例如囊性纤维变性和与病毒感染有关的疾病。该联合用药物可用于治疗皮肤炎性疾病，例如银屑病、湿疹、皮炎和烧伤。该联合用药物还可用于治疗胃肠道炎性疾病，例如炎性肠疾病（节段性回肠炎和溃疡性结肠炎）、胃炎和胃酶性溃疡以及应激性肠综合症。此外，该联合用药物还可用于治疗癌症，包括结肠直肠癌和乳腺癌。该联合用药物还可用于治疗心血管系统的炎性疾病，例如动脉粥样硬化、结节性（nodosa）动脉周炎和偏头痛。

本发明还提供了治疗，即治疗和预防疾病用的本文所述联合用药物。

10 预防与具有所述疾病或适应症的前兆者或者被认为患所述疾病或适应症的危险性增高的人特别相关。具有发展为特性疾病或适应症危险性的人一般包括有疾病和适应症家族史的人，或通过基因测试或筛选鉴定为特别容易发展成某种疾病或适应症的人。

15 本发明还提供了治疗或预防人类炎性疾病的方法，该方法包括给予所述的人施用治疗有效量的该联合用药物。

20 术语“联合用药物”是指其中 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂以单一剂量单位形式，例如含有固定比例的两种活性成分的的一种片剂或胶囊施用的任何药物组合物；以及其中 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂以独立剂量单位形式施用的联合治疗，即同时或依次施用各自药物的联合治疗。

另一方面，本发明涉及包含一个或多个单位剂量的 iNOS 抑制剂或其可药用盐和一个或多个单位剂量的 COX-2 抑制剂或其可药用盐的试剂盒。这类试剂盒可以，例如包含各自药物以独立单位剂量形式存在的凸泡包装形式。

25 当然，治疗上述适应症的给药剂量随使用的化合物、给药方式和所需的治疗而变化。然而，当每天以 1 毫克至 2000 毫克固体形式的每日剂量施用化合物时通常可以获得令人满意的效果。

30 本发明的联合用药物可以其自身形式施用，或优选药物组合物形式施用，其中化合物或衍生物与可药用辅料、稀释剂或载体相混合。例如以适当形式进行胃肠或非胃肠给药。药物组合物优选包含不多于 80%，更优选不多于 50% 的化合物或衍生物。适宜辅料、稀释剂和载体的实例是本领域普通专业人员熟知的，包括微晶纤维素、磷酸钙、硅藻土、糖



(例如乳糖、葡萄糖或甘露糖醇)、滑石、硬脂酸、淀粉、碳酸氢钠和/或明胶。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，它包含上文定义的 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂的联合用药物以及可药用辅料、稀释剂或载体。

5 另一方面，本发明提供上文定义的 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂或其可药用盐或溶剂合物的联合用药物在制备治疗或预防可逆性阻塞性呼吸道疾病的药物中的用途。

10 另一方面，本发明提供一种治疗或预防炎性病症的方法，该方法包括给宿主施用结合于可药用辅剂、稀释剂或载体中的、治疗有效量的、上文定义的 iNOS 抑制剂和 COX-2 抑制剂的联合用药物。

通过下面给出的数据来说明本发明。

以大鼠角叉菜胶爪水肿评价抗炎活性

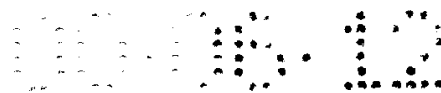
(C.A. Winter 等, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 544)

15 通过将 0.1 毫升 1% 角叉菜胶 (Marine Colloids) 的盐水液注射到足底区在 180 - 250 克雄性 Charles River CD 大鼠的右后爪诱发炎症。在角叉菜胶注射前和足底注射后 2、4 和 6 小时通过体积描记法测量爪的体积。以与角叉菜胶注射前的原始爪体积相比较的爪体积增加来计算每只大鼠的爪水肿。以处理动物的足体积的平均绝对增加与对照动物相比的百分抑制来计算处理组的水肿抑制。

20 在实验的前一天，将大鼠关养在锯木屑上并使其禁食过夜（但可自由进水）。在整个实验过程中，动物可自由饮用 5% 葡萄糖水溶液，在测量后 4 小时重新进食。在实验前一天，在各大鼠右后爪的踝关节处作标记以示实验中应测量爪体积的水平。

25 在实验前一天，将角叉菜胶悬浮在盐水 (1% w/v) 中并在磁力搅拌器上搅拌至少一小时制备角叉菜胶液。将该悬浮液于 4°C 贮存至需要使用时并在使用前使其达到室温。在角叉菜胶注射前 30 分钟，经口 (5 毫升/千克) 或皮下 (2 毫升/千克) 给予药物，每组 6 只大鼠。制备悬浮在含 1.5% 吐温 80 的 0.25% 羧甲基纤维素中的口服给药的 COX-2 抑制剂 (声波处理直至被分散)。iNOS 抑制剂以 6% 葡萄糖蒸馏水溶液 (声波处理 5 分钟溶解) 皮下给药。

30 iNOS 抑制剂或 COX-2 抑制剂单独使用仅对炎症反应产生部分阻滞作用，当这两种药物联合给药时，产生高水平的抑制作用，如下表所示，



下表显示了施予角叉菜胶后 4-6 小时的抗炎活性:

	实验 1 百分抑制	实验 2 百分抑制
1. iNOS (n = 6)	35	11
2. COX-2 (n = 6)	35	32
1 和 2 (n = 6)	74	63

1. iNOS = 1-(6-氟基-3-吡啶基羰基)-5',8'-二氟螺[哌啶-4,2'(1'H)-喹唑啉]-4'-胺 盐酸盐 (30 微摩尔/千克)。
2. COX-2 = Celecoxib (3 毫克/千克)。