[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1109753A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119744.1

[51]Int.Cl[6]

A61K 31/445

[43]公开日 1995年10月11日

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.21[33]US[31]171,386

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 S·H·朱克曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

A61K 31/38

说明书页数: 附图页数:

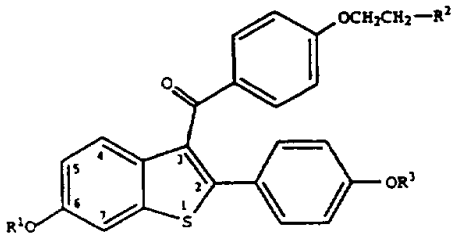
[54]发明名称 抑制肺动脉高血压病的方法

[57]摘要

本发明提供了抑制肺动脉高血压病的方法，该方法包括给需要这种治疗的患者施用有效量的Ⅰ式化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物，

其中 R^1 和 R^3 各自独立地为 H、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$ 烷基）或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，这里 Ar 为任意取代的苯基；

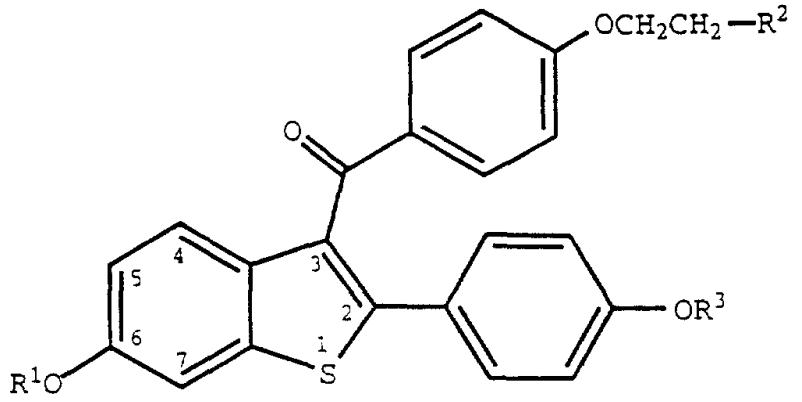
R^2 系选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。



(Ⅰ)

权 利 要 求 书

1. 适用于抑制肺动脉高血压病的药物组合物，该组合物含有下述式 I 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物作为活性成分，



(I)

其中 R^1 和 R^3 各自独立地为 H、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基) 或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，

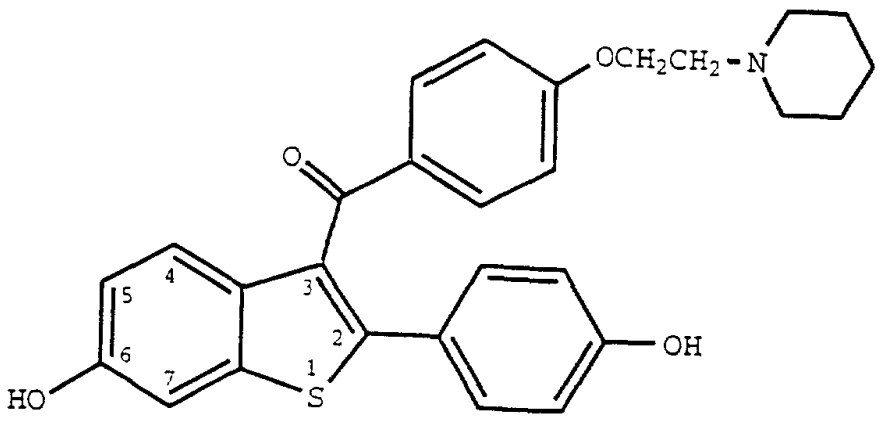
这里 Ar 为任意取代的苯基，

R^2 选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述化合物为其盐酸盐。

3. 权利要求 1 的药物组合物，其中该组合物适用于预防给药。

4. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述化合物为下式化合物或其盐酸盐，



说　明　书

抑制肺动脉高血压病的方法

肺动脉高血压是一类多病因的、严重威胁生命的疾病。病因包括: 先天性肺、胸和膈膜异常, 先天性或获得性瓣膜疾病或心肌疾病、阻塞性肺疾病, 这些病因也可能是自身免疫性疾病、脉管炎和基于胶原之疾病的一种并发症 (Rubin, Chest . 104: 236, 1993)。肺动脉高血压患者常常表现的症状包括呼吸困难、疲劳、晕厥和胸疼, 肺动脉血压升高并且在胸 X 射线照片中发现肺动脉隆凸、肺门脉管扩张和外周血管减少 (Rich, Ann. Internal. Med. , 107: 216, 1978)。

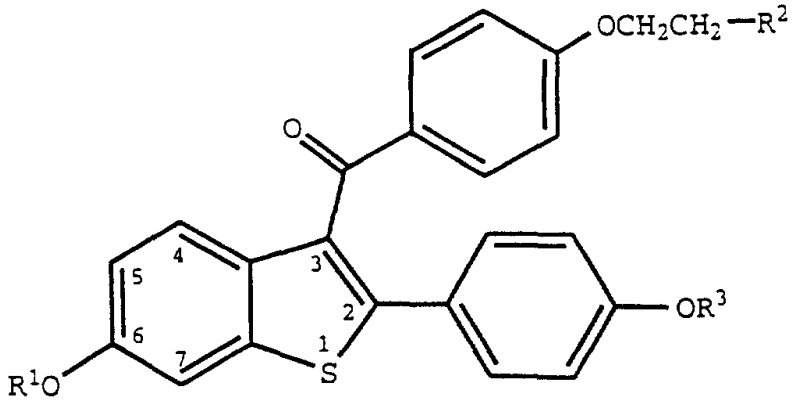
尽管肺动脉高血压有多种病因, 但原发性肺动脉高血压似乎与自身免疫因素有关, 并且肺动脉高血压已报道为患者复合结缔组织病、类风湿关节炎、斯耶格伦综合征、全身性硬皮病和狼疮的并发症 (Sato, Hum. Path. , 24: 199, 1993)。就原发性肺动脉高血压来说, 女性的发病率比男性高 1. 7 倍, 在三十岁到四十岁之间尤为显著 (Rich, Ann. Internal. Med. , 107: 216, 1987)。育龄妇女原发性肺动脉高血压病发病率增高, 以及怀孕和口服避孕药可以使临床观察的病情加重 (Miller, Ann. Rheum. Dis. 46: 159, 1987; 以及 Farhat 等, J PET. , 261: 686, 1992), 指出了雌激素在疾病发展过程中的作用。在这一点上, Farhat 等人证明雌二醇在灌注的大白鼠肺中可加强血管加压药对凝血噁烷的疾病模拟作用 (J PET, 261: 686, 19 92)。然而雌激素在肺动脉高血压中的作用是复杂的, 并且可能取决于疾病过程

的病因，在注射野百合碱吡咯(monocrotaline pyrrole)引起的大白鼠肺动脉高血压模型上(Reindel, Tox. Appl. pharm., 106: 1 79, 1990)，明显地见到进行性的肺动脉高血压、右心室肥大以及大气管和血管周围间隙水肿，这些与观察到的人的病理学相似。在这个模型上雌二醇的治疗可减轻右心室肥大、防止间隙水肿生成 (Farhat 等, Br. J. Pharm., 110: 719, 1993)和减轻离体羊肺的血管缺氧收缩反应(Gordon 等, J. Appl. physiol., 61: 2116, 198 6)。

目前对肺动脉高血压的治疗还不够得当。并主要依靠血管舒张药、利尿药和抗凝药进行治疗(Rubin, Drugs, 43: 37, 1992; Palevsky, JAMA, 265: 1014, 1991)。血管舒张药只对少数原发性肺动脉高血压患者有效，该药并发的全身性低血压反应限制了它的应用。正在应用的前列环素输注和大剂量的钙离子通道阻断剂的疗效也是有限的。血管舒张药治疗无效的患者已采用心－肺和单叶肺移植，然而，由于外科手术的发病率和死亡率，这个方法通常仅限于那些经过全力治疗仍继续恶化的患者。患者常常死于右心衰竭，那些出现右心衰竭体征的患者平均可活 6－1 2 个月(Rubin, Drugs, 43: 37, 1992)。

因此肺动脉高血压病具有治疗不妥当、需要器官移植和预后不良的特征，因此，有寻找新的治疗方法的必要。

本发明提供了抑制肺动脉高血压病的方法，这些方法包括给需要这种治疗的人施用有效剂量的式 I 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物，



(I)

其中 R^1 和 R^3 各自独立地为 H、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基) 或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，

这里 Ar 为任意取代的苯基，

R^2 系选自吡咯烷子基 (pyrrolidino)、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

本发明涉及发现了一组经选择的 2－苯基－3－芳酰基苯并噻吩类(苯并噻吩类)式 I 化合物可用于抑制肺动脉高血压和控制其症状。本发明提供的治疗和预防方法通过给需要这种治疗的患者施用一定剂量的可有效地抑制肺动脉高血压或控制其症状的式 I 化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物来实施。

术语“抑制”包括其通常已接受的意义，包括阻止、防止、遏制和减慢、终止或逆转所述症状的进程和严重性。因此，本发明方法包括治疗和/或预防给药两个方面。

肺动脉高血压病包括所有以增加肺血管血压为特征的疾病，并且能增加产生与肺栓塞、心力衰竭、瓣膜疾病、慢性肺疾病和自身免疫有关的并发症。

雷洛昔芬是本发明优选的化合物，它是其中 R^1 和 R^3 为氢并且

R^2为1－哌啶基的式I化合物的盐酸盐。

一般来讲，可以将至少一个式I化合物与常用的赋形剂、稀释剂或载体进行配方并且可压制成片剂，或者也可以配制成方便口服给药的酏剂或溶液剂，或通过肌内或静脉途径给药。本发明化合物还可以 经皮给药，并且可以配制成缓释剂型等。

可以按照已有的方法制备用于本发明方法中的化合物，如按美国专利4，133，814、4，418，068和4，380，635所述方法进行制备，所有这些文献均收编在本发明中作为参考。一般来讲，该方法从带有6－羟基和2－(4－羟基苯基)基团的苯并[b]噻吩开始。起始化合物被保护、酰化和脱保护，生成式I化合物。以上美国专利叙述了制备上述化合物的实施例。术语“任意取代的苯基”包括苯基和用C_1～C_6烷基、C_1～C_4烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三(氯或氟)甲基一次或二次取代的苯基。

用于本发明方法的化合物可以与多种有机和无机酸、碱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药物化学上的生理上适用的盐。所述盐也包括在本发明的范围内。用于生成上述盐的典型的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。可以应用由有机酸生成的盐，有机酸例如有脂肪族一或二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸，以及芳香族酸、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、氯代苯甲酸盐、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、氯代苯磺酸盐、乙烷磺酸盐、2－羟基乙烷磺酸盐、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一般可通过式 I 化合物与等摩尔或过量的酸反应制得。反应物通常于互溶剂如乙醚或苯中进行反应。盐一般在约 1 小时～10 天内从溶液中析出，并且可以经过滤分离，或者按常规方法除去溶剂。

通常用于生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，以及脂肪族的伯、仲、叔胺，脂肪族二胺。用于制备加成盐的碱尤其包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、乙二胺和环己胺。

与化合物（由该化合物衍生得到盐）相比较，药学上适用的盐一般具有提高溶解度的性质，因此它们通常更适用于配制液剂或乳剂。

药物制剂可以按本技术领域已知的方法制备。例如，将化合物与常用的赋形剂、稀释剂或载体一起配制，并可配制成片剂、胶囊剂、混悬液剂、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体包括：填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇以及硅衍生物；粘合剂如羧甲基纤维素和其他的纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；湿润

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；以及润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁以及固体聚乙二醇。

本发明的化合物也可以配制成方便口服给药的酏剂或溶液剂，或配成适于非经胃肠道(如经肌内、皮下或静脉途径)给药的溶液剂。另外，本发明化合物还非常适用于配制成缓释剂型等。缓释制剂可以这样构成，以使它们仅仅或最好在肠道的特定部位并可能在一定时间内释放活性成分。包衣材料、包袋材料和保护材料可以由例如聚合物质或蜡制得。

为抑制肺动脉高血压病或其症状需应用的本发明式 I 化合物的具体剂量将取决于由主治医师决定的疾病的严重程度、给药途径以及有关的因素。一般来讲，每天接受的有效剂量为约 0.1～1000mg，更一般的是约 50～200m g。该剂量每天将对需治疗的患者一次或分三次施用，或更经常按需要施用，以便有效地治疗或预防所述疾病或症状。

正如施用带有碱性基团(如派啶子基环)的药物时习惯使用其酸加成盐一样，以酸加成盐的形式施用式 I 化合物通常是优选的。优选对妇女，尤其是老年人(如绝经后的妇女)施用本发明化合物。为此，可利用下述口服剂型的药物。

制剂

在下述制剂中“活性成分”是指式 I 化合物。

制剂 1：明胶胶囊剂

硬明胶胶囊剂按下面方法制备：

成分	量(mg/胶囊)
活性成分	0.1－1000
淀粉, NF	0－650
可流动的淀粉粉末	0－650
聚硅氧烷流体(350 厘沲)	0－15

将上述成分混合，通过美国 45 号筛并将其装入硬明胶胶囊。

已经制备的雷洛昔芬具体的胶囊剂实施例包括下述制剂:

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
聚硅氧烷流体(350 厘沲)	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
聚硅氧烷流体(350 厘沲)	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
聚硅氧烷流体(350 厘沲)	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
聚硅氧烷流体(350 厘沲)	3.0

按照合理的改变, 还可以将上述具体的制剂进行变化。

用下述成分制备片剂:

制剂 6: 片剂

成分	量(mg/片)
活性成分	0.1－1000
微晶纤维素	0－650
煅制的二氧化硅	0－650
硬脂酸	0－15

将上述成分混合并压制成片剂。

另外, 每片含 0.1～1000mg 活性成分的片剂可以按下法制备:

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(为 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。使聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合，然后再通过美国 14 号筛。得到的颗粒于 50～60℃干燥并通过美国 18 号筛。将预先通过美国 60 号筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加到颗粒中，在混合以后将其在压片机上压制成片剂。

每 5ml 剂量含 0.1－1000mg 活性成分的各个混悬液剂可按下法制备:

制剂 8: 混悬液剂

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
纯水	加至	5ml

将活性成分通过美国 45 号筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合，得到调匀的糊状物。用一些水将苯甲酸溶液、调味剂、着色剂稀释，然后于搅拌下加入。再加入足量的水至所需体积。

试验方法

试验 1

按 Farhat 等提出的方法 (J PET, 261: 686 (1992)) (该文献收编在本申请中作为参考)进行。将 4－30 只大白鼠活杀至死。通过灌注法由肝肺静脉放出肺中血。在肺动脉插导管，并且在气管插导管以维持通气，肺导管与灌注管路相连，摘除整个肺，悬浮在灌注室内。用 statham 压力传感器测定血管收缩药对离体已灌注的肺灌注压力的影响。测定在雌二醇存在的情况下，由凝血噁烷模拟疾病引起的灌注压升高 (血管收缩作用)，并测定式 I 化合物抑制凝血噁烷作用的能力或雌二醇对凝血噁烷作用的增强作用。

式 I 化合物的活性通过降低凝血噁烷模拟疾病引起的肺灌注压升高而得到证明。

试验 2:

取 5－50 只大白鼠，按每公斤体重 3.5 克施用野百合碱吡咯，本试验通过组织病理学、荧光素偶合的葡聚糖在支气管肺泡灌洗液中的积聚(作为肺水肿的测定)和用 standtham P23 ID 压力传感器测量肺动脉压 (Reindel 等， Tox and Applid. Pharm， 106： 179－200 (1990)) (该文献收编在本申请中作为参考)对肺病进行评价。施用式 I 化合物，并评价其对大白鼠的作用。

动物经式 I 化合物治疗后，降低了动物支气管肺泡灌洗液中荧光素偶合的葡聚糖的吸收，指示出肺水肿降低，证明了式 I 化合物的活性。自胸腔摘取大白鼠肺，用改性的Karnovskys 固定液灌注，并按组织病理学方法进行处理。治疗后的大白鼠动脉壁厚度降低，和肺动脉血压降低一样，是式 I 化合物保护性作用的证据。

试验 3:

选 5－50 名患肺动脉高血压病的妇女作临床研究。由于这些疾

病存在特异反应性和主观性，该研究设安慰剂对照组，即将受试妇女分成两组，一组接受式I化合物作为活性剂，另一组接受安慰剂。试验组的妇女，每天口服剂量50－200mg药物。接连进行该治疗3～12个月。精确记录两组中症状的数目和严重程度以及在试验结束时将这些结果进行比较。将各组成员之间的结果进行比较，此外，还将各个患者的结果与试验开始之前各个患者报告的症状进行比较。

式I化合物在上述至少一个试验中具有正性的效果，表明了式I化合物的效用。