

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/34

A61P 9/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96190127.6

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1127336C

[22] 申请日 1996.2.27 [21] 申请号 96190127.6

[30] 优先权

[32] 1995.2.27 [33] JP [31] 38169/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/00443 1996.2.27

[87] 国际公布 WO96/26721 日 1996.9.6

[85] 进入国家阶段日期 1996.10.25

[71] 专利权人 东丽株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 粕川礼司 宫田昌之 上野裕司

小池宏 车谷元 西尾伸太郎

审查员 魏 健

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

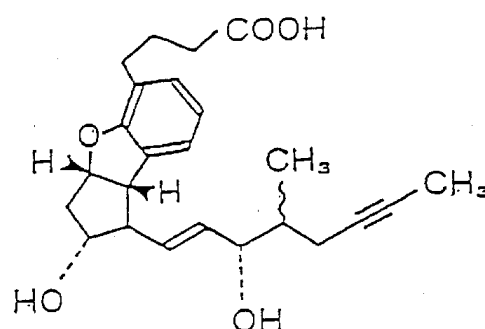
代理人 刘元金 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 肺性心病治疗剂

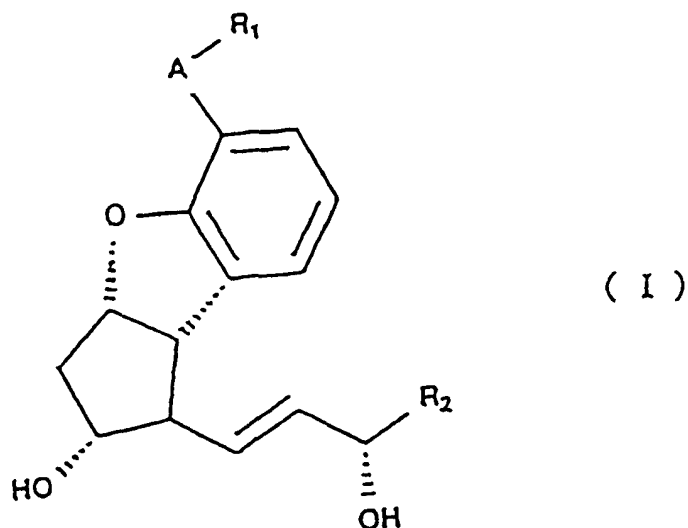
[57] 摘要

本发明涉及下式所代表的前列腺素 I₂ 衍生物或其药物上可接受的盐为有效成分的肺性心病治疗剂, 该治疗剂在经口给药或非经口给药中都显示优异的效果。



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

1. 如下通式 (I) 所示的 5,6,7-三去甲-4,8-互间亚苯基前列腺素 I₂ 衍生物或其药物上可接受的盐作为有效成分在制备用于治疗肺性心脏病的药剂中的应用:



式中 R₁ 是氢、羧基或其功能衍生物、-CH₂OH、或药物上可接受的阳离子;

A 是

- ① -(CH₂)_n - ,
- ② -(CH₂)_m-CH = CH - (CH₂)_p - ,
- ③ -(CH₂)_m-C≡C - (CH₂)_p - 或
- ④ -CH₂ - O - CH₂ -

其中 n 是 0~3 的整数, m 和 p 独立地是 0 或 1;

R₂ 是

- ① 5~10 个碳原子的直链烷基或 5~10 个碳原子的支链烷基,
- ② -C_tH_{2t}-OR₃, 其中 t 表示 1~5 的整数, R₃ 表示 1~5 个碳原子的直链或支链烷基或苯基,
- ③ -C_tH_{2t}-CH = C(R₄)(R₅), 其中 t 的定义同前, R₄、R₅ 独立地表示氢、甲基、乙基、丙基或丁基, 或
- ④ -C_tH_{2t}-C≡C - R₆, 其中 t 的定义同前, R₆ 表示氢、甲基或乙基; 通式 (I) 表示 d 型、l 型、dl 型。

2. 权利要求 1 的应用，其中通式 (I) 的化合物是贝前列素或其药物上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的应用，其中肺性心脏病是急性肺性心脏病、亚急性肺性心脏病或慢性肺性心脏病。

4. 权利要求 1 的应用，其中肺性心脏病是慢性肺性心脏病。

肺性心脏病治疗剂

技术领域

- 5 本发明涉及以 Beraprost 所代表的前列腺素 I₂ 型衍生物或其盐为有效成分的肺性心脏病（肺原性心脏病）治疗剂。

背景技术

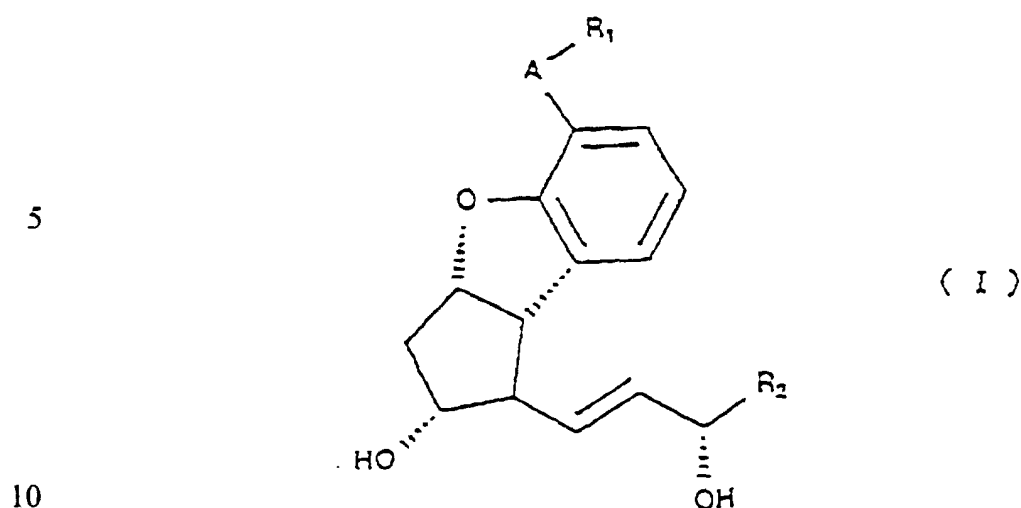
- 所谓肺性心脏病，是由于肺的器质性或机能性异常引起肺血管阻力增大，造成右心室压力过载，从而导致右心室肥大，进而导致右心室机能不全的状态。成为肺性心脏病发病原因的疾病有多种多样，而且，即使关于心室肥大的发病机制也还没有弄清，因而其治疗法也尚未确立。肺性心脏病的治疗除针对原因性疾病的治疗（也包括氧疗法）外，还采用利尿剂、强心剂，但尚未确立特别有效的治疗法。

- 另一方面，作为具有强烈的血小板凝聚抑制作用和末梢血管扩张作用的物质而已知的前列腺素 I₂（PGI₂， prostacyclin）（参照 Nature Vol. 268. p688（1976））由于有不稳定的外烯醇结构，因而即使在中性水溶液中也极不稳定，会转化成几乎无生理活性的 6 - 氧代 PGF₁ α。PGI₂ 的这种不稳定性在考虑利用这种化合物作为医药的情况下会成为重大缺点。进而，PGI₂ 在活体内是不稳定的，因而有其生理作用无持续性这样的缺点。作为能大幅度改善这些缺点的化合物，特公平 1 - 53672 号公报公开了具有使作为 PGI₂ 的特征结构的外烯醇醚部分的结构转化成互间亚苯基（inter-m-phenylene）型的骨架的 PGI₂ 衍生物。然而，此专利公报没有说明其对肺性心脏病的治疗效果，而且还不知道这些 PGI₂ 衍生物对肺性心脏病有治疗效果。

- 25 本发明者等人以开发具有优异药效和实用性的肺性心脏病治疗剂为目的，进行了广泛的研究，其结果是发现本申请发明所使用的化合物具有显著的肺性心脏病改善效果，从而完成本发明。

发明公开

- 30 本发明有如下组成。即，本发明提供以如下通式（I）所示的 5,6,7 - 三去甲 - 4,8 - 互间亚苯基（inter-m-phenylene）前列腺素 I₂ 衍生物或其药物上可接受的盐为有效成分的肺性心脏病治疗剂：



式中 R_1 是氢、羧基或其功能衍生物、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、或药物上可接受的阳离子；

A 是

- 15
- ① $-(\text{CH}_2)_n-$,
 - ② $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$,
 - ③ $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_p-$ 或
 - ④ $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ (其中 n 是 0 ~ 3 的整数, m 和 p 独立地是 0 或 1) ;

20 R_2 是

- ① 5 ~ 10 个碳原子的直链烷基或 5 ~ 10 个碳原子的支链烷基,
 - ② $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{OR}_3$ (其中 t 表示 1 ~ 5 的整数, R_3 表示 1 ~ 5 个碳原子的直链或支链烷基或苯基),
 - ③ $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ (其中 t 的定义同前, R_4 、 R_5 独立地表示氢、甲基、乙基、丙基或丁基), 或
 - ④ $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_6$ (其中 t 的定义同前, R_6 表示氢、甲基或乙基); 通式 (I) 表示 d 型、l 型、dl 型。
- 25

发明的最佳实施形态

30 本发明者等人已经发现作为抗溃疡剂、抗血栓剂、降压剂、进而作为抗哮喘药有效的前列腺素 I_2 衍生物 (特公平 1 - 53672 号公报)。

然而, 该公报中没有说明对肺性心病有治疗效果这一宗旨, 也还不知道这些前列腺素 I_2 衍生物对肺性心病有改善效果, 因而是本发明者等

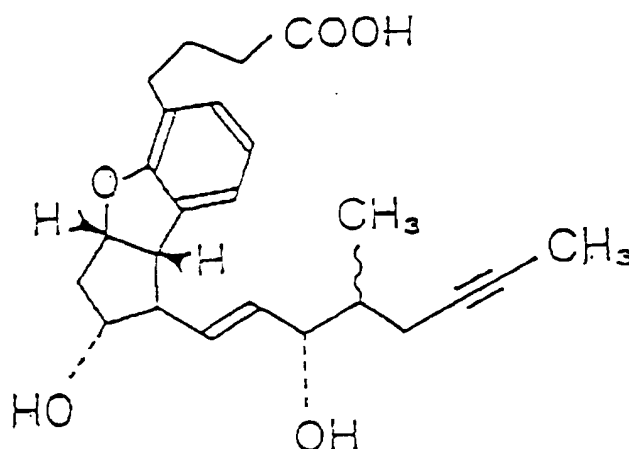
人首次发现其作为肺性心病治疗剂的有效性。

在以上通式 (I) 所示的化合物中, 较好的是, R_1 为羧基, 或作为其功能衍生物的 $-COOR_7$ 所示基团 (式中 R_7 是酯残基, 具体地是甲基、乙基, 或药物上可接受的阳离子, 钠、钾、钙等碱金属、碱土金属, 或一、二、三甲胺, 甲基哌啶, 一、二、三乙醇胺, 赖氨酸所代表的胺类、碱性氨基酸等); 作为 A , 较好的是

- ① $-(CH_2)_n-$,
- ② $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_p-$,
- ③ $-(CH_2)_m-C\equiv C-(CH_2)_p-$, 或
- ④ $-CH_2-O-CH_2-$ (其中 n 是 2 ~ 3 的整数, m 和 p 独立地是 0 或 1); 作为 R_2 , 较好的是

- ① 5 ~ 7 个碳原子的直链烷基或 5 ~ 7 个碳原子的支链烷基,
- ② $-C_tH_{2t}-OR_3$ (其中 t 表示 1 ~ 3 的整数, R_3 表示 2 ~ 4 个碳原子的直链或支链烷基或苯基),
- ③ $-C_tH_{2t}-CH=C(R_4)(R_5)$ (其中 t 表示 1 ~ 3 的整数, R_4 、 R_5 独立地表示氢、甲基、乙基、丙基或丁基), 或
- ④ $-C_tH_{2t}-C\equiv C-R_6$ (其中 t 表示 1 ~ 3 的整数, R_6 表示氢、甲基或乙基) 等所示的化合物。通式 (I) 表示 d 型、l 型、dl 型。此外, R_2 中的 $-C_tH_{2t}-$ 系指直链或支链亚烷基。

进而, 即使在上述化合物中, 较好也可以采用如下化合物 Beraprost 或其盐。



通式 (I) 所示的化合物可以用诸如特公平 1 - 53672 号公报所记载的方法制造。

上述通式 (I) 所示的化合物经口 或非经口给药对肺性心病均能产生显著治疗效果。

- 5 所谓肺性心病, 是各种肺部疾病或肺血管性疾病等引起的继发性心脏障碍, 在病理生理学上, 持续发生作为肺机能不全之结果的低氧血症 (并发高二氧化碳血症) 等, 从而造成右心室压力过载 (右心室工作量增加) 的状态。当这种状态持续时, 便造成右心室肥大, 进而造成右心室机能不全。肺性心病分为急性、亚急性、慢性等类别, 本申请发明的
- 10 通式 (I) 所示化合物对上述急性、亚急性、慢性肺性心病是有效的, 对慢性肺性心病尤其有效。

- 急性肺性心病的代表性原因疾病是肺栓塞, 右心室还来不及引起肥大就有显著扩张, 从而陷入右心室机能不全。作为亚急性肺性心病的原因, 有多发性、反复性发生的小肺栓塞, 癌症向肺部扩散, 肿瘤对肺主
- 15 动脉的压迫等, 但其症状类似于急性肺性心病。作为慢性肺性心病的原因, 多数是慢性闭塞性疾病等。

- 作为更具体的原因疾病, 可以列举肺栓塞, 癌症向肺部扩散, 肺结核, 肿瘤对肺主动脉的压迫, 肺梗塞, 阻碍肺和肺泡空气通过的原发性疾病 (例如: 慢性支气管炎, 支气管哮喘, 肺气肿, 肺纤维化, 肺肉芽
- 20 肿病和浸润, 肺切除, 先天性肺囊肿, 高处低氧症), 原发性胸廓运动障碍疾病 (例如: 脊椎后弯症及其它胸廓变形, 胸廓成形术, 肋膜纤维化, 慢性神经肌肉萎缩症, 伴随肺泡换气不足的肥胖症, 突发性肺泡换气不足症), 原发性肺血管障碍疾病 (例如: 动脉壁原发性障碍, 血栓性疾病, 栓塞症, 纵隔肿瘤, 动脉瘤, 肉芽肿症或纤维化等引起的主肺
- 25 动/静脉压迫) 等。

本发明的肺性心病治疗剂除用于肺性心病治疗外还可作为预防药使用。

本发明中的给药量是通式 (I) 所示化合物对成人以 0.01~100mg/人 每日给药 1~3 次。

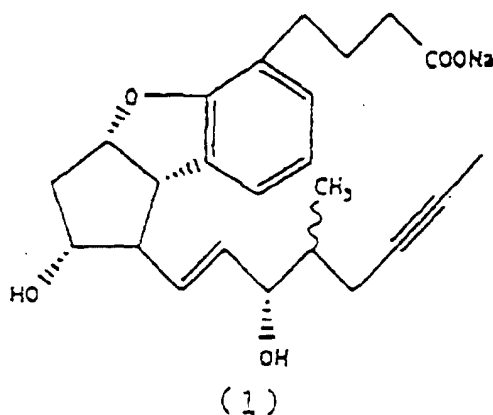
- 30 本发明的肺性心病治疗剂可以将 1 种或数种通式 (I) 所示化合物或其盐原样使用, 也可以以含有下列添加剂的固形物形式经口给药。

作为添加剂，可以列举诸如赋形剂，如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、碳酸钙、硫酸钙等；粘结剂，如淀粉类、糊精、阿拉伯胶、西黄著胶、甲基纤维素、明胶、聚乙基吡咯烷酮、聚乙烯醇等；崩解剂，如淀粉类、聚乙基吡咯烷酮、结晶纤维素等；润滑剂，如硬脂酸镁、滑石粉等；着色剂，香料等。

此外，本发明中所用的通式（I）所示化合物可以制成各种剂型使用，具体地可以列举片剂、糖衣片剂、粉末剂、颗粒剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂、糖浆剂等常用剂型。而且，也可以以无菌溶液形式非经口给药，还可以使用其它溶质，例如，足以制备成等渗溶液的氯化钠或葡萄糖等。本发明的肺性心病治疗剂由于具有化学结构上的稳定性，因而除制剂上没有难点的上述经口用制剂外，还可以应用各种注射剂、栓剂等种类繁多的给药法。

实施例

以下，以对肺性心病有治疗效果的如下化合物 1 Beraprost 钠盐（以下称“BPS”）为例说明通式（I）所示化合物，但对此没有特别限定。



实施例 1

农吉利碱（野百合碱）诱发疾病模拟试验

农吉利碱对 7 周龄的 SD 品系雄性大鼠经皮下给药，给药后 7 天至 14 天期间每天都经口给药化合物 1，考察肺性心病治疗效果。作为试验化合物，采用的是化合物 1。实验结束后宰杀，求出心脏的右心室重量比{右心室重量/(左心室重量+中隔重量)×100(%)}

BPS 对农吉利碱给药大鼠右心室/
[左心室 + 中隔]重量比 (%) 的影响

	平均值 ± 标准偏差
5	
正常	26.8 ± 1.1**
对照	50.0 ± 2.9
BPS 0.01mg/kg	42.9 ± 2.7
BPS 0.03mg/kg	36.1 ± 2.6**
10 BPS 0.1mg/kg	38.9 ± 3.3*

统计学上有意义的差: *P<0.05; **P<0.01,与对照组比

化合物 1 能显著抑制农吉利碱诱发的右心室重量比的增加,从而确认化合物 1 对肺心病有治疗效果。

15 实施例 2

白细胞介素 - 6 (IL - 6) 诱发疾病

模拟试验

白细胞介素 - 6 对 7 周龄的 SD 品系雄性大鼠经皮下给药 6 天,给药后第 2 至 5 天期间每天都经口给药化合物 1, 考察肺心病治疗效果。

20 作为试验化合物,采用的是化合物 1。实验结束后宰杀,求出心脏的右心室重量比{右心室重量/(左心室重量 + 中隔重量) × 100 (%) }。

BPS 对 IL - 6 给药大鼠右心室/[左心室 + 中隔]重量比 (%) 的影响

	平均值 ± 标准偏差
25	
正常	26.1 ± 0.9**
对照	32.2 ± 0.7
BPS 0.01mg/kg	30.1 ± 1.0
30 BPS 0.1mg/kg	29.6 ± 1.0*

统计学上有意义的差: *P<0.05; **P<0.01,与对照组比

化合物 1 能显著抑制 IL - 6 诱发的右心室重量比的增加, 从而确认化合物 1 对肺性心病有治疗效果。

实施例 3 肺栓塞模拟试验

对购自日本 S.L.C. 股份公司的 7 周龄 ddy 品系雄性小鼠 (27 - 30g) 同时经尾静注给药胶原 (5 μ g/头) 和肾上腺素 (0.6 μ g/头), 以引起肺栓塞。引起肺栓塞 1 星期后, 测定肺的湿重量/干重量比以及右心室重量比 {右心室重量/(左心室重量 + 中隔重量) $\times$ 100 (%) }。此外, 从引起肺栓塞第 2 天起至第 7 天每日经口给药化合物 1 (0.01mg/kg, 0.03mg/kg, 0.1mg/kg)。

10 胶原和肾上腺素同时给药引起肺栓塞的模拟小鼠的肺湿重量/干重量比以及心脏的右心室重量比受 BPS 的影响:

	肺湿重量/干重量比 平均值 $\pm$ 标准偏差	右心室重量比 平均值 $\pm$ 标准偏差	n 数
15 正常	3.84 $\pm$ 0.01*	28.2 $\pm$ 0.9**	5
对照	3.96 $\pm$ 0.04	32.3 $\pm$ 0.9	8
BPS 0.01mg/kg	3.92 $\pm$ 0.04	30.1 $\pm$ 1.4	6
BPS 0.03mg/kg	3.85 $\pm$ 0.02*	27.8 $\pm$ 1.4*	6
BPS 0.1mg/kg	3.85 $\pm$ 0.02*	27.3 $\pm$ 1.1**	6

20 统计学上有意义的差: *p<0.05; **p<0.01, 与对照组比

化合物 1 能显著抑制胶原和肾上腺素同时给药所引起的肺湿重量/干重量比, 显示出抑制肺气肿的效果。此外, 化合物 1 能显著抑制右心室重量比, 从而确认对肺性心病有治疗效果。

产业上利用的可能性

25 本发明的肺性心病治疗剂, 无论是经口给药还是非经口给药, 都显示出优异的药效。