

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 200410073926. X

[51] Int. Cl.

C07C 323/44 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1241912C

[22] 申请日 2001.4.25

[21] 申请号 200410073926. X

分案原申请号 01809477.5

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 19 [33] US [31] 60/205,827

[71] 专利权人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

[72] 发明人 冯子侠 M·R·赫勒贝格

S·T·米勒

审查员 侯 曜

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 2 页 说明书 8 页

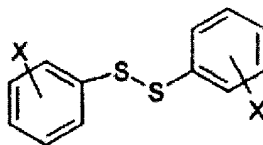
[54] 发明名称

用于治疗过敏性疾病的二硫化物衍生物

[57] 摘要

其中 X 是 $-NHC(=O)NH-R$ 而 R 如权利要求中的定义的式 (I) 二苯基二硫化物衍生物在预防或治疗眼、鼻、皮肤、耳、胃肠道、呼吸道或肺的过敏性疾病和预防或治疗全身性肥大细胞增多症的表现症状中的用途。该二硫化物衍生物起到肥大细胞稳定剂的作用。

1. 下式的二硫化物衍生物在制备用于预防或治疗患者的眼、鼻、皮肤、耳、胃肠道或肺的过敏性疾病和预防或治疗患者的全身性肥大细胞增多症表现症状的药物中的用途:



其中 $X = -NHC(=O)NH-R$;

$R = H$ 、任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选地被或不被 OH 、 OR^2 、 NR^3R^4 取代或封端的 C_1-C_8 烷基或链烯基、 C_4-C_7 环烷基、任选取代的芳基或任选取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 C_1-C_6 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 ;

$R^2 = C_1-C_3$ 烷基; 且

R^3 和 R^4 独立地为 H 、苄基、 C_1-C_8 烷基或链烯基、 C_4-C_7 环烷基、任选取代的芳基或任选取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 C_1-C_6 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 。

2. 权利要求 1 的用途, 其中取代基 X 位于邻位, 且

$R =$ 任选地被或不被 OH 、 OR^2 、 NR^3R^4 取代或封端的 C_1-C_8 烷基或链烯基、 C_4-C_7 环烷基、任选取代的芳基或任选取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 C_1-C_6 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 。

3. 权利要求 2 的用途, 其中

$R =$ 任选地被或不被 OH 、 OR^2 、 NR^3R^4 取代或封端的 C_1-C_5 烷基或链烯基、 C_4-C_7 环烷基、任选取代的芳基或任选取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 C_1-C_6 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 。

4. 权利要求 3 的用途, 其中 X 是 $-NHC(=O)NH-CH_2-CH=CH_2$ 。

5. 权利要求 1 的用途, 其中所述二硫化物衍生物为局部给药的组合物形式, 在该组合物中含有约 0.00001 至 5 重量%的所述二硫化物衍生物。

6. 权利要求 5 的用途, 其中所述二硫化物衍生物的存在量为约 0.0001 至 0.2 重量%。

7. 权利要求 6 的用途, 其中所述二硫化物衍生物的存在量为约 0.0001 至 0.01 重量%。

8. 权利要求 1 的用途, 其中所述二硫化物衍生物为全身给药的组合物形式, 在该组合物中含有约 10 至 1000mg 量的所述二硫化物衍生物。

用于治疗过敏性疾病的二硫化物衍生物

本申请为 2001 年 4 月 25 日提交的、发明名称为“用于治疗过敏性疾病的二硫化物衍生物”的 PCT 申请 PCT/US01/13331 的分案申请，所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2002 年 11 月 14 日，申请号为 01809477.5。

技术领域

本发明涉及药物领域。更具体而言，本发明涉及用于治疗过敏性疾病的新型二硫化物衍生物。

背景技术

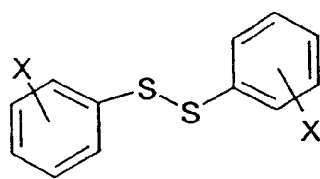
抗组胺药和肥大细胞稳定剂是目前用于局部治疗过敏性疾病的两类药物。抗组胺药用于阻断组胺从肥大细胞中释放后引起的过敏作用。许多局部用抗组胺药是市售的。例如，二富马酸依美斯汀和盐酸左卡巴斯汀用于眼部过敏(参见《眼科药物论据》(Ophthalmic Drug Facts) 1999, “论据与比较”(Facts and Comparisons), St. Louis, MO, 59-80 页)。

肥大细胞稳定剂防止过敏反应中肥大细胞“脱粒”或释放组胺和其它成分或“介质”。作为肥大细胞稳定剂销售的眼科药物的实例包括 olopatadine (参见美国专利 US5,641,805) 和色甘酸二钠。

美国专利 US 4,705,805 中公开了用作抗血栓形成药的某些二硫化物衍生物。这些二硫化物衍生物抑制血小板聚集。'705 专利中没有公开二硫化物衍生物在局部治疗眼或鼻的过敏性疾病中的应用。

发明内容

本发明提供了用于预防或治疗眼、鼻、皮肤、耳、胃肠道、呼吸道或肺的过敏性疾病的方法。该方法还可以用于治疗全身性肥大细胞增多症的表现症状。本发明的方法包括给患者局部或全身施用使肥大细胞保持稳定的下式新型二硫化物衍生物：



(I)

其中 $X = -\text{NHC}(=\text{O})\text{NH-R}$;

$R = \text{H}$, (未)取代的苯基、(未)取代的苄基、或任选地可以被或不被 OH 、 OR^2 、 NR^3R^4 取代或封端的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基或链烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 环烷基、(未)取代的芳基或(未)取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 ;

$\text{R}^2 = \text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 且

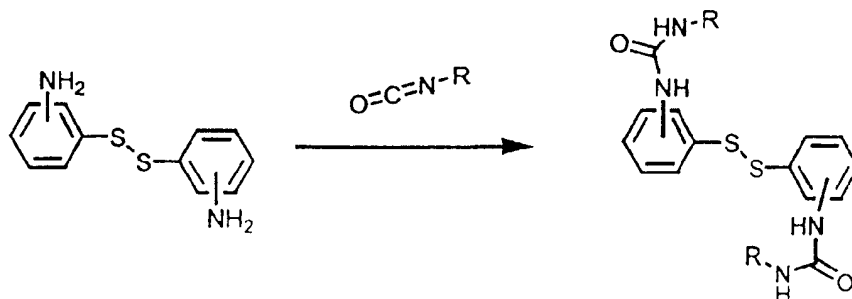
R^3 和 R^4 独立地为 H 、苄基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基或链烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 环烷基、(未)取代的芳基或(未)取代的 5-7 元杂环; 其中任选存在的取代基选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或烷氧基、卤素、 OH 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CO_2R^2 。

本发明还涉及用于预防或治疗眼、鼻、皮肤、耳、胃肠道、呼吸道或肺的过敏性疾病及预防或治疗全身性肥大细胞增多症的表现症状的局部或全身给药的组合物, 其中该组合物包含式(I)的二硫化物衍生物。

发明详述

式(I)的二硫化物衍生物可以按方案 1 所述进行制备。

方案 1.



在-20℃至30℃的温度下向搅拌中的双氨基二硫化物在溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷中的溶液中加入适宜的异氰酸酯。搅拌反应混合物5至30分钟后加入有机碱如三乙胺或吡啶，然后搅拌反应物6至48小时。之后可以使用已知的标准方法分离此二硫化物。

优选的式(I)化合物是这样的化合物：其中取代基X位于邻位上且R=任选地可以被或不被OH、OR²、NR³R⁴取代或封端的C₁-C₈烷基或链烯基、C₄-C₇环烷基、(未)取代的芳基或(未)取代的5-7元杂环；其中任选存在的取代基选自C₁-C₆烷基或烷氧基、卤素、OH、CN、CF₃、NO₂和CO₂R²。最优选的化合物是这样的化合物：其中R=任选地可以被或不被OH、OR²、NR³R⁴取代或封端的C₁-C₅烷基或链烯基、C₄-C₇环烷基、(未)取代的芳基或(未)取代的5-7元杂环；其中任选存在的取代基选自C₁-C₆烷基或烷氧基、卤素、OH、CN、CF₃、NO₂和CO₂R²。

可以使用常规的局部或全身用制剂经局部(即局部、器官特异性递送)或全身给予式(I)的化合物，所述的制剂例如有：用于眼和耳的溶液、混悬液或凝胶；用于鼻的鼻腔喷剂或雾剂；用于肺的计量给药吸入器；用于皮肤的溶液、凝胶、乳膏或洗剂；包括片剂或糖浆在内的用于胃肠道的口服剂型；和包括注射剂在内的非肠道用剂型。式(I)化合物在本发明制剂中的浓度取决于所选择的给药途径和剂型。式(I)化合物在局部给药的制剂中的浓度一般在约0.00001至5 wt. (重量)%的范围。就全身给药的剂型而言，式(I)化合物的浓度一般在约10 mg至1000 mg的范围。

用于眼部局部给药的优选制剂是旨在作为滴眼液给药的溶液。就旨在用于眼部局部给药的溶液而言，式(I)化合物的浓度优选约为0.0001至0.2 wt. %且最优选约为0.0001至0.01 wt. %。本发明的局部用组合物可按照常规技术制备且它除含有一种或多种式(I)的化合物外还含有常用的赋形剂。滴眼液组合物的一般制备方法如下所述：

将一种或多种式(I)的化合物和渗透压调节剂(tonicity-adjusting agent)加入到无菌纯水中且在希望或必要时加入一种或多种赋形剂。渗透压调节剂以足以使最终组合物具有眼部可接受的重量摩尔渗透浓度(一般约为

150-450 mOsm、优选 250-350 mOsm)的量存在。常用赋形剂包括防腐剂、缓冲剂、螯合剂或稳定剂、粘度增强剂等。将所选择的组分混合至均匀为止。在将溶液混合后，将 pH 调节(一般用 NaOH 或 HCl)至适于局部眼用的范围，优选 4.5 至 8。

许多可眼用的赋形剂是已知的，它们包括例如：作为渗透压调节剂的氯化钠、甘露糖醇、甘油等；作为防腐剂的苯扎氯铵、聚季铵盐-1 (polyquaternium-1)等；作为缓冲剂的磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、硼酸等；作为螯合剂或稳定剂的乙二胺四乙酸二钠等；作为粘度增强剂的聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸、多糖等；和作为 pH 控制剂的氢氧化钠、盐酸等。

如果必要或希望的话，可以将其它药物与式(I)的二硫化物衍生物组合，这些药物包括但不限于抗组胺药、消炎药(甾类和非甾类)和减充血剂。适宜的抗组胺药包括依美斯汀、mapinastine、依匹斯汀、左卡巴斯汀、氯雷他定、desloratadine、酮替芬、氮卓斯汀、西替利嗪和 fexofenadine。优选的眼用抗组胺药是依美斯汀，它在局部给药的组合物中的浓度一般为 0.001 至 0.1 wt. %、优选 0.05 wt. %。适宜的消炎药包括莫米松、氟替卡松、地塞米松、泼尼松龙、氢化可的松、利美索龙和氟替泼诺。适宜的减充血剂包括羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、赛洛唑啉、丙己君、乙基去甲肾上腺素、伪麻黄碱和苯丙醇胺。

根据本发明，式(I)的二硫化物衍生物可用于预防和治疗：眼过敏性疾病，包括过敏性结膜炎、春季结膜炎、春季角结膜炎和巨乳头性结膜炎；鼻过敏性疾病，包括过敏性鼻炎和过敏性鼻窦炎；耳过敏性疾病，包括咽鼓管瘙痒；上呼吸道和下呼吸道过敏性疾病，包括内源性哮喘和外源性哮喘；皮肤过敏性疾病，包括皮炎、湿疹和荨麻疹；胃肠道过敏性疾病，包括因吞食过敏原导致的全身过敏和由诊断成像过程中使用的造影剂导致的医源性过敏；和包括低血压在内的全身性肥大细胞增多症表现症状。

下列实施例用于举例说明而不用限于限定。

实施例 1: 局部眼用溶液剂

<u>组分</u>	<u>浓度(wt. %)</u>
式(I)的化合物	0.0001 至 0.2
磷酸氢二钠(无水)	0.5
氯化钠	0.65
苯扎氯铵	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH 6-8
纯水	适量至 100

实施例 2: 局部眼用凝胶剂

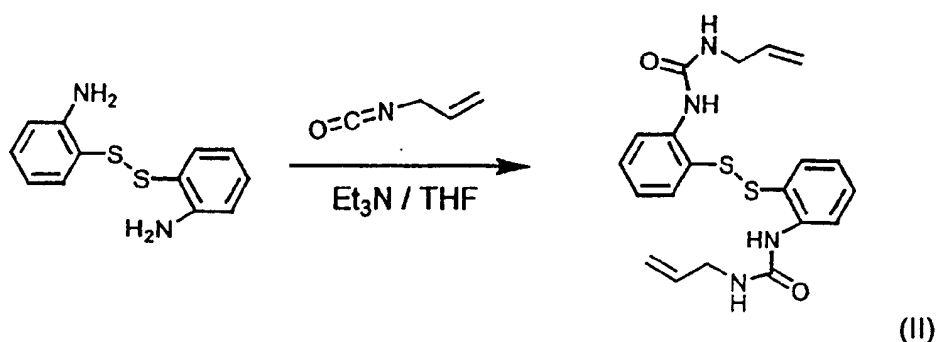
<u>组分</u>	<u>浓度(wt. %)</u>
式(I)的化合物	0.0001 至 0.2
卡波姆 974 P	0.8
乙二胺四乙酸二钠	0.01
聚山梨醇酯 80	0.05
苯扎氯铵	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH 6-8
注射用水	适量至 100

实施例 3: 双-[2-(3-烯丙基脲)-苯基]-二硫化物(II)的合成

向搅拌中的 2-氨基苯基二硫化物(1.5g, 6mmol)的 10ml THF 溶液中加入异氰酸烯丙基酯(1.1ml, 12mmol)。室温搅拌 5 分钟后, 加入 1ml 三乙胺。搅拌所获反应混合物并回流 18 小时。冷却后, 蒸发溶剂并滤出固体。滤液用 5% HCl、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥。减压下进行浓缩然后对残余物进行硅胶层析, 用 30% 至 60% 的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 0.31g 为白色固体的式 II 化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14-7.90 (m, 4H), 7.33-6.86 (m, 8H), 5.95-5.79 (m, 2H), 5.25-5.07 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.94 (C=O), 140.28 (C), 135.95 (CH), 133.51 (CH), 130.04 (CH), 124.91 (C), 122.45 (CH), 121.46 (CH), 114.91 (CH_2), 41.93 (CH_2).

对 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 57.95; H, 5.35; N, 13.52%; 测定值: C, 57.91; H, 5.39; N, 13.46%.



实施例 4: 肥大细胞活性

细胞混悬液的制备

单分散的 HCTMC 的具体制备方法和使用这些细胞进行的介质释放研究已有描述(美国专利 US5,360,720 和 Miller 等,《眼科免疫学和炎症》(Ocular Immunology and Inflammation), 4 (1): 39-49 (1996)). 简单地说,从不同眼库在死亡 8 小时内采集获得并转入 Dexsol[®]角膜保存介质或等同物中的死亡后组织供体分离人结膜组织肥大细胞. 通过在含有 0.1% 明胶的蒂罗德缓冲液中与胶原酶和透明质酸酶(2 次用各 200 U/克组织、然后 2-4 次用各 2000 U/克组织)反复接触(37℃下 30 分钟)对组织进行酶促消化。

(蒂罗德缓冲液(按 mM 计): 137 NaCl、2.7 KCl、0.35 NaH_2PO_4 、1.8 CaCl_2 、0.98 MgCl_2 、11.9 NaHCO_3 和 5.5 葡萄糖)。用 Nitex[®]布(100 μm 网孔, Tetko, Briarcliff Manor, NY)过滤各消化混合物并用等体积的缓冲液洗涤。以 825 x g 离心滤液(7 分钟)。将沉淀重新悬浮于缓冲液中, 然后合并用于在 1.058

g/L Percoll[®]垫上进行富集。洗涤富集的沉淀,将其重新悬浮于 RPMI 1640 补加培养基中并在 37℃ 下保温至平衡。

组胺释放研究

从培养平板上收集细胞并对生存力(锥虫蓝排除法)和肥大细胞数量(甲苯胺蓝 O)进行计数。在用测试药物或蒂罗德缓冲液处理(15 分钟; 37℃)后用山羊抗人 IgE (10µg/mL)攻击肥大细胞(5000 个/管; 1 mL 终体积)(37℃)15 分钟。使总释放对照组和非特异性释放对照组分别与 0.1% Triton X-100 和山羊 IgG (10 µg/mL)接触。通过离心(500 x g, 4℃, 10 分钟)终止该反应。在通过 RIA (Beckman Coulter, Chicago, IL)分析组胺含量前将上清液储存在-20℃下。

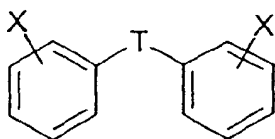
测试药物溶液的制备

临用前将所有的测试药物制成溶液。将它们各自溶于 DMSO, 浓度为 10mM 或 10mM 以上, 然后用含有 0.1 %明胶的蒂罗德缓冲液将其稀释至评价的浓度范围内。

数据分析

使用 Dunnett 氏 t-检验通过直接与抗-IgE 攻击的肥大细胞进行比较来确定对组胺释放的抑制 (Dunnett,“用于和对照组比较处理效果的多重比较程序”,《美国统计学协会杂志》(J. Amer. Stat. Assoc.) (1955), 50: 1096-1121)。通过使用 Levenburg-Marquardt 算法进行 4-参数逻辑拟合或通过线性回归来确定 IC₅₀ 值(与阳性对照相比抑制组胺释放的水平为 50% 的测试化合物的浓度)。结果报导在表 1 中。

表 1



化合物序号	T	X	分子结构	IC50(nM)
1	S-S			314 10 175 278 [194]

表 1 中所示数据表明式(I)的化合物可在过敏性结膜炎的体外模型中有效地抑制组胺从人结膜肥大细胞中释放。

实施例 5: 局部眼用溶液剂

组分	浓度(wt. %)
式(I)的化合物	0.0001 至 0.2
依美斯汀	0.001 至 0.1
磷酸氢二钠(无水)	0.5
氯化钠	0.65
苯扎氯铵	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH 6-8
纯水	适量至 100

通过参照某些优选的实施方案我们描述了本发明；然而，应理解的是可以按照其它特定形式或其变化形式实施本发明而不会脱离其精神或本质特征。由此应认为上述实施方案在所有方面均用于举例说明而非限制，本发明的范围由所附权利要求而非之前的描述来指明。