



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110913863 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 30

(21) 申请号 201880045212.8

(22) 申请日 2018.07.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110913863 A

(43) 申请公布日 2020.03.24

(30) 优先权数据
10-2017-0085656 2017.07.05 KR
10-2018-0001889 2018.01.05 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.03

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2018/007649 2018.07.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/009646 KO 2019.01.10

(73) 专利权人 瓦西特拉有限公司

地址 韩国首尔

(72) 发明人 姜相元 权起焕

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/548 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2016222031 A1, 2016.08.04
CN 105229013 A, 2016.01.06
WO 2013077709 A1, 2013.05.30

审查员 焦士勇

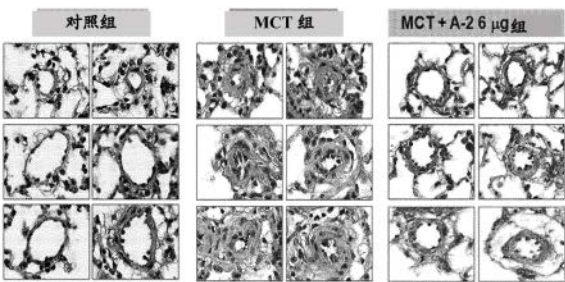
权利要求书1页 说明书8页 附图6页

(54) 发明名称

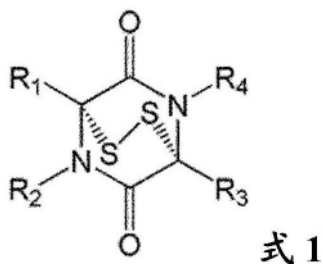
包含表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物
或其药学上可接受的盐、用于预防或治疗肺动脉
高压的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含表二硫二氧代哌嗪 (ETP) 化
合物或其衍生物或其药学上可接受的盐、用于预
防或治疗肺动脉高压的药物组合物。



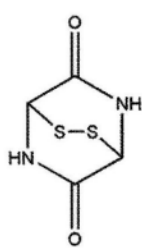
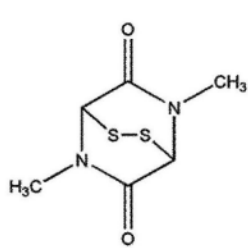
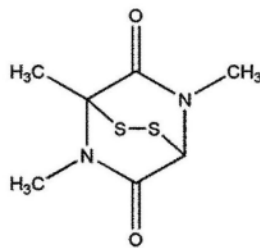
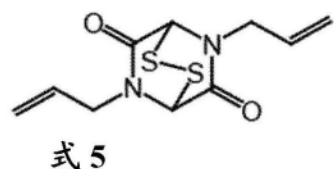
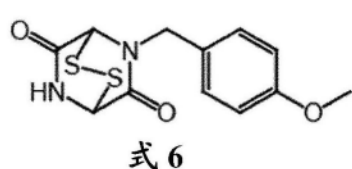
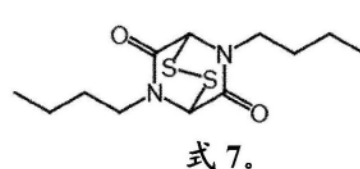
1. 由下式1表示的表二硫二氧代哌嗪化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物中的用途,其中所述化合物在表二硫二氧代哌嗪环中具有分子内二硫键,



其中,在式1中, R_1 至 R_4 各自独立地为i)氢,ii)直链或支链 C_1 至 C_6 烷基,iii)直链或支链 C_1 至 C_6 烯基,其中不包括 C_1 烯基,iv)或直链或支链 C_1 至 C_6 炔基,其中不包括 C_1 炔基,或v)被 C_1 至 C_6 烷氧基取代的苄基。

2. 权利要求1的用途,其中 R_1 至 R_4 各自独立地为氢、甲基、丁基、丙烯基、烯丙基,或甲氧基苄基。

3. 权利要求1的用途,其中所述式1表示的化合物为下式2至7中的任一个,



4. 权利要求1的用途,其中预防或治疗肺动脉高压是通过模拟PrxII的细胞内活性来实现的。

包含表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物或其药学上可接受的盐、用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物,其包含表二硫二氧代哌嗪(ETP)化合物或其衍生物或其药学上可接受的盐。

背景技术

[0002] 肺动脉是将血液从右心室输送到肺以供氧的动脉,且肺动脉高压的定义是:静歇时平均肺动脉压大于或等于25mmHg或运动期间平均肺动脉压为 30mmHg。肺动脉高压分为“原发性肺动脉高压”,其是尚无发现具体情况,和特定疾病“相关性肺动脉高压”,其是由于特定诱发疾病继发产生。后一种情况的例子包括与遗传相关的家族性肺动脉高压,且与特定疾病相关的肺动脉高压可能由胶原蛋白血管疾病(例如系统性硬化症、系统性红斑狼疮等)、门静脉高压、HIV感染、先天性心脏病以及药物或毒素如食欲抑制剂或可卡因。特定疾病相关性肺动脉高压在自发性进展、组织病理学发现、对治疗的反应等方面与原发性肺动脉高压无明显差异。女性原发性肺动脉高压的发病率是男性的 1.7倍,并且可能发生在所有年龄层,但常见于20多岁和30多岁的人群中。大约有7%的患者具有称为BMP2的基因突变的家族史,通过该基因似乎可以遗传常染色体显性性状。患有肺动脉高压的患者可能会出现如呼吸急促(呼吸困难)、晕厥、头晕、外周水肿(例如下肢水肿)、无力感、食欲不振、心律加快、头痛、心前区疼痛、紫绀等症状。此外,其可能伴随着雷诺现象,即手指和脚趾容易变冷并变蓝。患有肺动脉高压的患者通常最初会遭受误诊,例如受到哮喘的影响或压力过大,导致呼吸困难。平均2.5年后,就可以正确诊断出患者。

[0003] 为了治疗肺动脉高压,可以进行外科手术干预,例如介入性房间隔造瘘术、肺移植、心肺移植等,但是由于费用高和手术干预的风险,药物治疗是优选的。当前,有使用一般血管扩张剂作为治疗肺动脉高压的药物的方法,但是大多数血管扩张剂是钙通道阻滞剂,由于它们通常对肺动脉高压没有显著作用并且具有与施用相关的副作用,因此难以应用。因此,有必要发现一种有效用于肺动脉高压的治疗剂。

发明内容

[0004] 技术问题

[0005] 本发明人已经证实,在表二硫二氧代哌嗪环中具有分子内二硫键的表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物减轻了实验动物模型中的肺动脉高压的症状,从而完成了本发明。

[0006] 技术方案

[0007] 本发明提供了用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物,其包含在表二硫二氧代哌嗪环中具有分子内二硫键的表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物或其药学上可接受的盐。

[0008] 有益效果

[0009] 包含表二硫二氧代哌嗪(ETP)化合物或其衍生物的本发明的药物组合物可通过有

效阻断MCT诱导的肺动脉高压的大鼠模型中肺动脉壁的增厚来预防或治疗肺动脉高压,因此可以防止心脏、尤其是右心室变得过度肥大。

[0010] 附图简述

[0011] 图1是放大图,示出了从对照组、单野百合碱(MCT)施用组和在MCT施用后用5,7-二甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(A-2)施用的实验组切除的心脏的H&E染色结果。

[0012] 图2的图比较了从对照组、MCT施用组和在MCT施用后用剂量依赖性 A-2施用的实验组切下的心脏中右心室与左心室和心脏间隔的总和的重量比。

[0013] 图3的图比较了从对照组、MCT施用组和在MCT施用后用剂量依赖性 A-2施用的实验组切下的肺动脉壁的平均厚度。

[0014] 图4的图比较了从对照组、MCT施用组和在施用MCT后分别用2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(A-1)、4,5,7-三甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(A-3)和7-(4-甲氧基苄基)-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(A-6)施用的实验组切除的整个心脏和右心室的形态和大小。

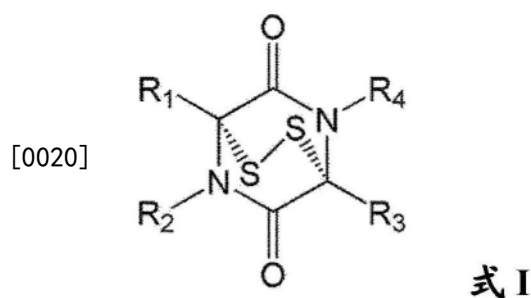
[0015] 图5显示的图比较了从对照组、MCT施用组和在施用MCT后分别用6 μ g A-1、A-3和A-6施用的实验组切除的心脏的总质量(左)和右心室与心脏中左心室和心脏间隔的总和的质量比(右)。

[0016] 图6是放大图,示出了从对照组、MCT施用组和在施用MCT后分别用6 μ g A-1、A-3、5,7-二烯丙基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(A-5)和A-6施用的实验组切除的心脏的H&E染色结果。

[0017] 图7的图比较了从对照组、MCT施用组和在施用MCT后分别用6 μ g A-1、A-3、A-5和A-6施用的实验组切除的肺动脉壁的平均厚度。

[0018] 实施发明的最佳方式

[0019] 本发明提供了用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物,其包含由下式1 表示的表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物或其药学上可接受的盐,其在表二硫二氧代哌嗪环中具有分子内二硫键:



[0021] 其中在式1中,

[0022] R_1 至 R_4 各自独立地为氢、直链或支链 C_1 至 C_6 烷基、烯基或炔基,或被 C_1 至 C_6 烷氧基取代的苄基。

[0023] 具体地, R_1 至 R_4 各自独立地为氢、甲基、丁基、丙烯基或甲氧基苄基,但不限于此。

[0024] 本发明基于以下发现:一系列在表二硫二氧代哌嗪环中具有分子内二硫键的合成小分子化合物通过其中包含的分子内二硫键发挥治疗肺动脉高压的作用。具体地,本发明人已经发现,2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮、5,7-二甲基-2,3-二硫

杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮、4,5,7-三甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮和7-(4-甲氧基苄基)-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮是合成用于鉴定涉及肺动脉高压治疗的关键作用机制的小分子表二硫二氧代哌嗪衍生物,它们显示出对肺动脉高压优异的治疗作用;然而,本发明人还发现,类似地包括二氧代哌嗪环并且具有两个硫醇基团而不是分子内二硫键的还原衍生物对肺动脉高压没有治疗作用。因此,显而易见的是,包括分子内二硫键的表二硫二氧代哌嗪衍生物可以发挥治疗肺动脉高压的作用,而与取代基的类型无关。

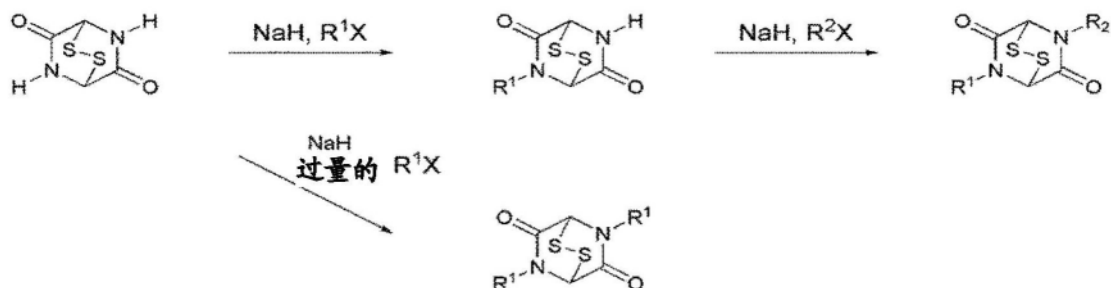
[0025] 肺动脉高压是一种影响肺部和心脏右侧动脉的高血压,且定义为静歇时平均肺动脉压大于或等于25mmHg或运动期间平均肺动脉压为30mmHg。

[0026] 在肺动脉高压的一种形式中,肺中的小动脉(即肺动脉)和毛细血管可能变窄、阻塞或损坏,这使血液更难流经肺,并增加了肺动脉内的压力。由于压力增加,使得右下心室(右心室)难以泵送血液通过肺部,最终削弱了心肌,导致其功能丧失。

[0027] 其他形式的肺动脉高压可能会不断加重,有时可能是致命的严重状况。即使一些形式的肺动脉高压不能完全恢复,对其的治疗可能有助于减轻其症状并改善生活质量。

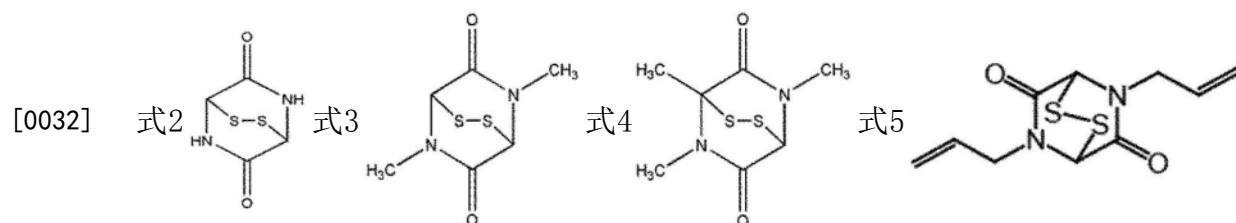
[0028] 尚未发现用于特异性治疗肺动脉高压的药物,因此常规的血管扩张剂如短效血管扩张剂或钙通道阻滞剂被用于肺动脉高压的药物治疗。但是,患者对短效血管扩张药有显著反应的情况很少,小于诊断患者的10%,且还有患者对钙通道阻滞剂无反应的一些情形。另外,即使发生反应,由于药物的许多副作用也限制了给药。因此,肺动脉高压在治疗机理上不同于一般的血管疾病,因此可以使用的药物种类非常有限。此外,不能期望对血管疾病有影响的药物对肺动脉高压具有治疗作用。

[0029] 表二硫二氧代哌嗪化合物的衍生物是指包括表二硫二氧代哌嗪环的化合物,即显示活性的结构核。所述衍生物可以包括其中由式2表示的化合物的环中的NH基团或CH基团被本领域已知的各种取代基取代的化合物,或具有结合了对那些本领域技术人员显而易见的各种化合物的结构的化合物。但是衍生物不限于此。式2化合物的结构的修饰和取代可以由本领域技术人员容易地进行,例如如下:

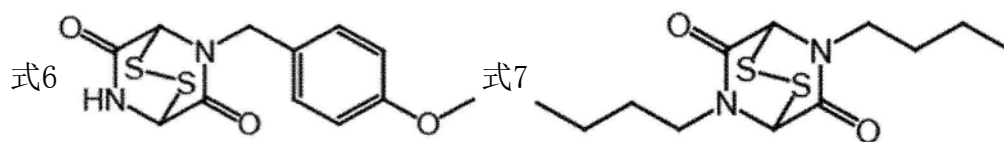


[0030]

[0031] 例如,表二硫二氧代哌嗪化合物的衍生物可以是下式2至7表示的任何一种化合物。



[0032]



[0033] 式2至7表示的化合物可以由本领域技术人员通过参考已知方法来合成和使用。作为具体的合成方法,可以参照韩国专利第1633975号中公开的方法。

[0034] 在本发明的示例性实施方案中,在如上所述合成的包括分子内二硫键的一系列表二硫二氧代哌嗪衍生物中,其中2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式2)、5,7-二甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式3)、4,5,7-三甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式4)、5,7-二烯丙基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式5)和7-(4-甲氧基苄基)-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式6)经确认具有治疗肺动脉高压的效果。具体地,证实了当将式2至6的化合物施用于其中通过施用单野百合碱已诱发肺动脉高压的实验动物时,肺动脉高压模型中显示的右心室显著肥大和肺动脉内膜增厚被降低到与正常水平相似。该结果是通过分子内二硫键实现的效果,因此,对于本领域技术人员而言显而易见的是,包括分子内二硫键的式7化合物,与式2至6化合物具有相同的结构核,且其中仅环上的氮和/或碳原子被具有相似性质的取代基取代,也将具有相当的效果。

[0035] 表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物可以从天然来源分离、从天然来源获得且然后通过化学改造制备,或者由本领域技术人员参考已知的制备方法由化学合成制备。优选地,表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物可以根据本领域已知的方法从细菌、其培养基或代谢物分离而使用,或者使用本发明的在先专利中描述的方法由合成制备(韩国专利第1633975号)。

[0036] 本发明的组合物可以通过模拟细胞内PrxII活性来实现预防或治疗肺动脉高压的效果,但是具体的作用机理不限于此。

[0037] 本发明的表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物可以以药学上可接受的盐形式使用。另外,本发明的化合物或其衍生物可以单独使用或与其他药学上可接受的化合物组合使用。

[0038] 在本发明中使用的术语“药学上可接受的盐”是指具有化合物或衍生物的目标生物学和/或生理活性并且最小程度地展现出不良毒理作用的所有盐。在本发明中,盐的类型不受限制,只要该盐保持包括分子内二硫键的二酮哌嗪环即可。作为盐,由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐是有用的。可以使用常规方法制备酸加成盐,例如将化合物溶于过量的水溶液中,并使用与水混溶的有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮或乙腈沉淀该盐。加热等摩尔化合物和水中的酸或醇(例如乙二醇单甲醚),然后可将混合物通过蒸发干燥,或将沉淀的盐抽滤。在此,可以使用无机酸或有机酸作为游离酸,并且可以使用盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、锡酸等作为无机酸,且可以使用甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、丙酸、柠檬酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、葡萄糖醛酸、天冬氨酸、抗坏血酸、碳酸、香草酸、氢碘酸等作为有机酸,然而,无机酸和有机酸不限于此。

[0039] 另外,可以使用碱制备药学上可接受的金属盐。碱金属盐或碱土金属盐例如通过将化合物溶解于过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中、过滤不溶性化合物

盐、干燥滤液并将所得物干燥而得到。在此,制备钠盐、钾盐或钙盐作为金属盐是药学上适合的,但是金属盐不限于此。此外,通过将碱金属或碱土金属盐与适合的银盐(例如硝酸银)反应,可以获得相应的银盐。

[0040] 除非另有说明,否则根据本发明的表二硫二氧代哌嗪化合物或其衍生物的药学上可接受的盐包括所有可能存在的酸性或碱性基团的盐。例如,药学上可接受的盐可以包括羟基的钠、钙和钾盐,以及作为氨基的其他药学上可接受的盐,可以包括氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)等,且这些盐可以使用本领域已知的盐制备方法来制备。

[0041] 根据本发明的组合物可进一步包含通常用于制备药物组合物的适当的载体、稀释剂和稀释剂。组合物是灭菌的或无菌的,可以是水、缓冲液、等渗剂等,且所述溶液是灭菌的或无菌的,或可以包括本领域技术人员已知的应用于动物或人类时不会引起过敏或其他有害反应的成分。

[0042] 本发明中使用的术语“药学上可接受的载体”包括所有随意溶剂、分散介质、包衣材料、抗微生物剂、抗真菌剂、等渗剂等。使用介质和制剂作为药物活性材料在相关领域中是众所周知的。除了与活性成分不可混溶的普通介质或制剂外,在治疗组合物中还考虑了上述介质和制剂的使用。另外,可以将补充活性成分与上述组合物混合。

[0043] 该组合物可以制备成制剂,例如液体、乳剂、混悬剂或乳膏剂,或可以用于肠胃外施用。组合物的用量可以是通常用于预防血管再狭窄的量,并且优选根据患者的年龄、性别和状况、活性物质的体内吸收、灭活率和组合使用的药物而不同。

[0044] 另外,本发明提供了一种预防或治疗肺动脉高压的方法,包括将所述药物组合物施用于需要其的受试者。

[0045] 在本发明中,术语“预防”是指通过施用药物组合物来抑制肺动脉高压或延迟该疾病发作的所有作用,且术语“治疗”是指通过施用药物组合物使得肺动脉高压的症状能够改善或变好的所有作用。

[0046] 在本发明中,术语“受试者”是指已经发展或可能发展为肺动脉高压的所有动物,包括人类,并且给所述受试者通过施用本发明的药物组合物可以有效地预防或治疗肺动脉高压。另外,本发明的药物组合物可以与已知的肺动脉高压治疗剂联合给药。

[0047] 以治疗有效剂量施用本发明的药物组合物。术语“治疗有效剂量”是指足以以适用于医学治疗的合理的益处/风险比治疗疾病并且不引起副作用的量,且有效剂量的水平可以容易地由本领域技术人员根据包括以下的因素确定:患者的性别、年龄、体重和健康状况、疾病的严重程度、药物活性、对药物的敏感性、施用方法、施用时间、施用途径和排泄率、治疗时间、混合或同时使用的药物,以及在医学领域众所周知的其他因素。

[0048] 本发明中的术语“施用”是指使用适当的方法将规定的材料引入患者,且只要组合物到达靶组织,可以通过任何一般途径来施用组合物。尽管没有限制,但是施用方法可以通过将材料制成丸剂等形式进行口服或肠胃外施用。在肠胃外施用的情况下,可以通过静脉内注射或吸入施用如皮下施用或鼻施用来实现。此外,可以将规定的材料局部施用至病变处,且对于药物的局部施用,可以使用双气囊导管、递送器或微孔气囊等,且特别地,可以使用支架或持续微粒用于长期药物递送。最优选地,本发明的组合物可以通过施用在支架

的组合物而直接施用于肺动脉高压的发生区域。

[0049] 作为施用的具体实施方式,本发明的组合物可以通过将组合物放入注射器或喷雾注射装置形式的注射装置中而用于吸入施用。例如,其可以包括呈管形式的注射装置,通过该注射装置可以将药物注射到鼻腔中,但是不必然限于此。可替代地,在包括注射器形式的注射装置的情况下,在将对应于注射器针头的排出部分插入受试者的鼻腔中之后,通过操作相当于注射器活塞的排出压力施加部件,可以将以液体形式支持的本发明组合物经鼻施用。特别地,注射装置的形式不限于注射器的常规形式。在包括喷雾注射装置形式的注射装置的情况下,如同在使用注射器形式作为注射装置的情况下,在将排出部分放置在鼻孔即鼻腔入口或鼻孔中之后,可以通过施加注射压力将本发明的组合物以喷雾形式经鼻施用。如上所述,在包括管形式的注射装置的情况下,在将排出部分插入受试者的鼻腔中之后,通过对管施加压力,可以将本发明的组合物以液体形式注射到鼻腔中。上述注射装置的形式仅仅是具体的例子,可以将本发明的组合物注射到鼻腔中的任何装置都可以使用,而没有特别的限制。

[0050] 另外,本发明提供了用于局部施用的药物递送装置,其包括用于预防或治疗肺动脉高压的药物组合物。用于局部施用的药物递送装置可以包括双气囊导管、递送器、微孔气囊、支架等,但不限于此,且优选为支架。

[0051] 在本发明中,术语“支架”是指用于如上所述的腔内应用的一般装置,例如血管内应用,且是指使血流正常化的圆柱形医疗材料,当血液流动由于疾病的发展而在某处被禁止时,其无需手术剖腹、通过在透视下插入狭窄或堵塞的血管区域,使血液流动畅通。例如,在由Eric J.Topol撰写的“Textbook of Interventional Cardiology”(Saunders Company,1994)中描述了血管支架。优选地,支架是持续的药物释放支架。

[0052] 作为将本发明的药物组合物涂布到支架上的方法,可以应用本领域技术人员已知的常见涂布方法,其实例包括浸涂法和聚合物涂覆法,所述浸涂法是最简单的涂布方法,由于仅涂布药物组合物,因此很容易观察到药物本身的生物学作用,然而,该方法不限于此。优选地,本发明的支架可通过在与聚合物材料混合之后将所述组合物涂布在药物释放支架上而制备,以使得根据本发明的组合物被缓慢释放。可用作药物释放支架的聚合物材料在本领域中是众所周知的,其实例包括聚氨基甲酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯、PLLA-聚乙醇酸共聚物(PLGA)、聚己酸内酯、聚(羟基丁酸酯/羟基戊酸酯)共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚四氟乙烯、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(醚氨酯脲)、硅硅氧烷、丙烯酰基、环氧化物、聚酯、氨基甲酸乙酯、苾、聚磷腈聚合物、氟聚合物、聚酰胺、聚烯烃及其混合物,但不限于此。

[0053] 支架可以由选自多糖、肝素、明胶、胶原蛋白、藻酸盐、透明质酸、藻酸、角叉菜胶、软骨素、果胶、脱乙酰壳多糖及其衍生物和共聚物中的一种或多种材料形成,或者可以进一步包被包括这些在内的抗血栓形成层。这些材料可以适当地结合到生物相容的面涂层中,如美国专利申请公开US 2006/0083772中所述。由聚合物和药物化合物的混合物形成支架的方法公开在Blindt等人,1999, Int.J.Artif.Organs,22:843-853中。

[0054] 实施发明的方式

[0055] 在下文中,将结合示例性实施例详细描述本发明。然而,本文公开的示例性实施方案仅用于说明性目的,不应被解释为限制本发明的范围。

[0056] 制备实施例1:制备单野百合碱诱发的肺动脉高压实验动物

[0057] 将重约210g的雄性SD大鼠用作动物模型。为了诱发肺动脉高压,以 60mg/kg的剂量单次腹膜内注射单野百合碱(MCT)。相应地,将诱发肺动脉高压的大鼠模型维持3周,同时施用或不施用试验药物,然后处死大鼠模型。此后,切除心脏并进行分析。

[0058] 实施例1:表二硫 dioxide 代哌嗪化合物对肺动脉高压的治疗作用1

[0059] 5,7-二甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式3化合物;以下称为“A-2”)是表二硫 dioxide 代哌嗪化合物,将其各以3 μ g和6 μ g的剂量每3 天施用于根据上述制备实施例1制备的肺动脉高压动物模型。如制备例1中,将未施用MCT的正常大鼠用作对照组,将仅施用MCT而诱发肺动脉高压的大鼠用作MCT组。对照组和每个实验组由3至4只大鼠组成。

[0060] 与制备例1类似,将大鼠维持2周,然后切除心脏。测量切除的心脏的总质量。之后,分离右心室,并分别测量右心室、左心室和心脏间隔的质量以计算比率。

[0061] 此外,通过H&E染色从切除的心脏观察肺动脉壁,其结果如图1所示。此外,为了显示在肺动脉高压模型中诱导肺动脉高压后根据剂量依赖性A-2施用的心脏和肺动脉的差异,将右心室与左心室之比和肺动脉壁厚度的平均值分别显示于图2和3,其是从每个动物模型切除的心脏计算得出。

[0062] 结果,如图1所示,在MCT施用组中观察到肺动脉壁的严重增厚。然而,已经证实,在MCT施用后施用A-2的组中,肺动脉壁的这种增厚被减轻到与正常水平相似的水平。

[0063] 另外,如图2所示,在MCT施用组中,心脏的大小、特别是右心室的大小比左心室的大小增加了约50%,而在MCT施用后施用A-2的组中,右心室的大小恢复到正常水平。

[0064] 此外,如图3所示,在MCT施用组中,动脉壁的厚度增厚达90%,但是在MCT施用后施用A-2的组中,动脉壁的肥大厚度再次被降低到正常水平。

[0065] 总体而言,已证实,所有剂量的A-2施用均可有效阻断由MCT施用诱导的肺动脉壁肥大和心脏尤其是右心室肥大。

[0066] 实施例2:表二硫 dioxide 代哌嗪化合物对肺动脉高压的治疗作用2

[0067] 通过实施例1,证实了一种表二硫 dioxide 代哌嗪衍生物化合物即A-2的治疗肺动脉高压的功效,因此证实了另外的表二硫 dioxide 代哌嗪衍生物化合物是否具有相同的功效。

[0068] 具体而言,除了使用2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式2化合物;以下称为“A-1”)的情况外,用各自6 μ g剂量的4,5,7-三甲基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式4化合物;以下称为“A-3”)、5,7-二烯丙基-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式5化合物;以下称为“A-5”)和7-(4-甲氧基苄基)-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-6,8-二酮(式 6化合物;以下称为“A-6”)代替A-2,进行与实施例1相同的方法,且用肉眼观察切除的整个心脏和分离的右心室的大小,如图4所示。此外,测量了心脏的质量和右心室相对于左心室的比率,示于图5。此外,通过对切除的心脏片段进行H&E染色,测量肺动脉壁的厚度,示于图6。由此,测得肺动脉厚度的平均值示于图7。

[0069] 结果,如图4和5所示,由MCT引起的肥大心脏的大小,特别是右心室的大小,均通过施用表二硫 dioxide 代哌嗪衍生物化合物A-1、A-3和A-6被减小到与正常水平相似的水平。

[0070] 此外,如图6和图7所示,由MCT施用诱导的肺动脉壁肥大,通过施用 A-1、A-3、A-5和A-6被全部恢复到正常水平。

[0071] 总体上,证实了属于表二硫 dioxide 代哌嗪衍生物化合物的A-1、A-3、A-5和 A-6具有有效缓解肺动脉高压症状的作用。

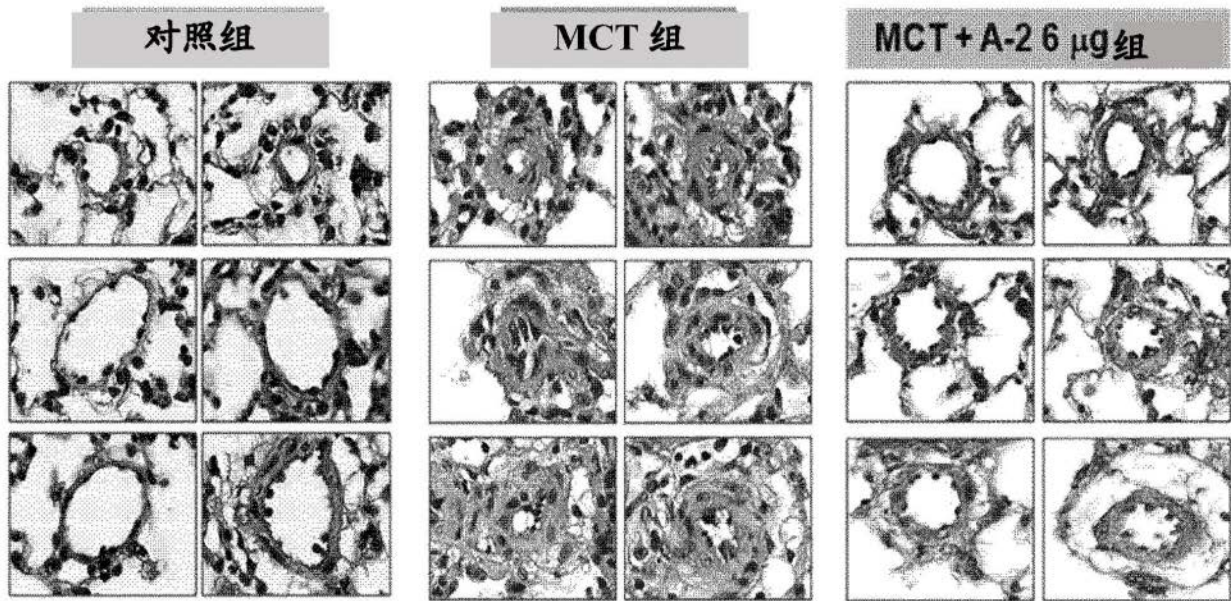


图1

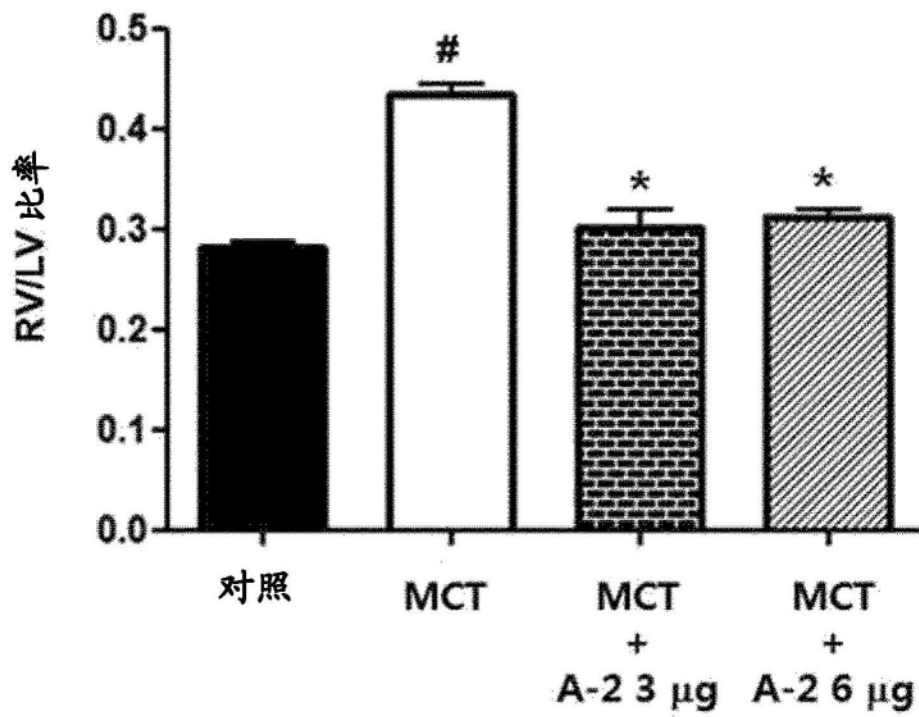


图2

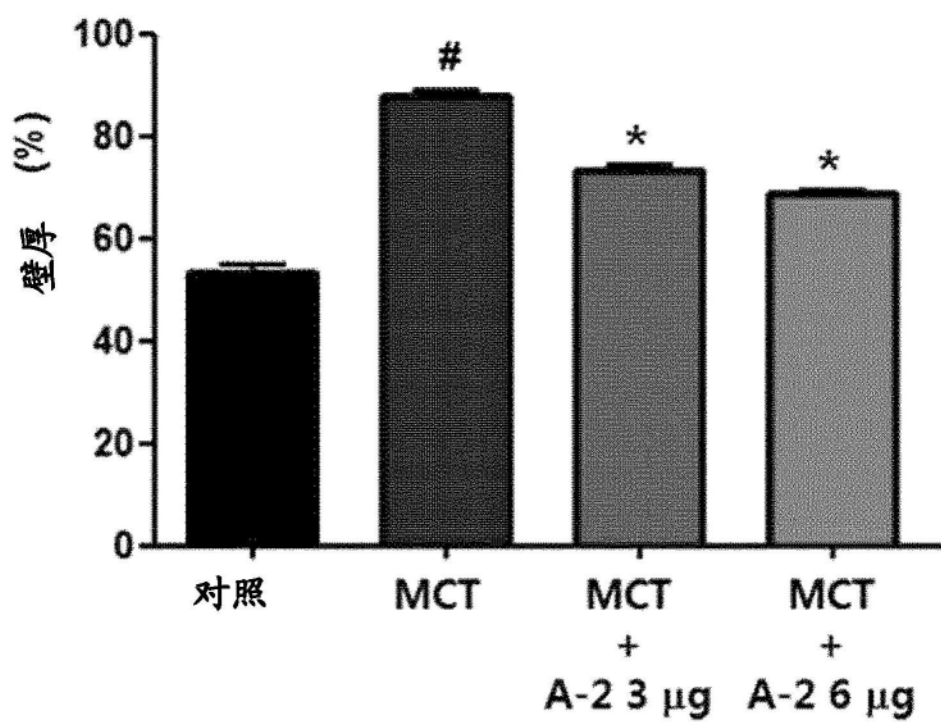


图3

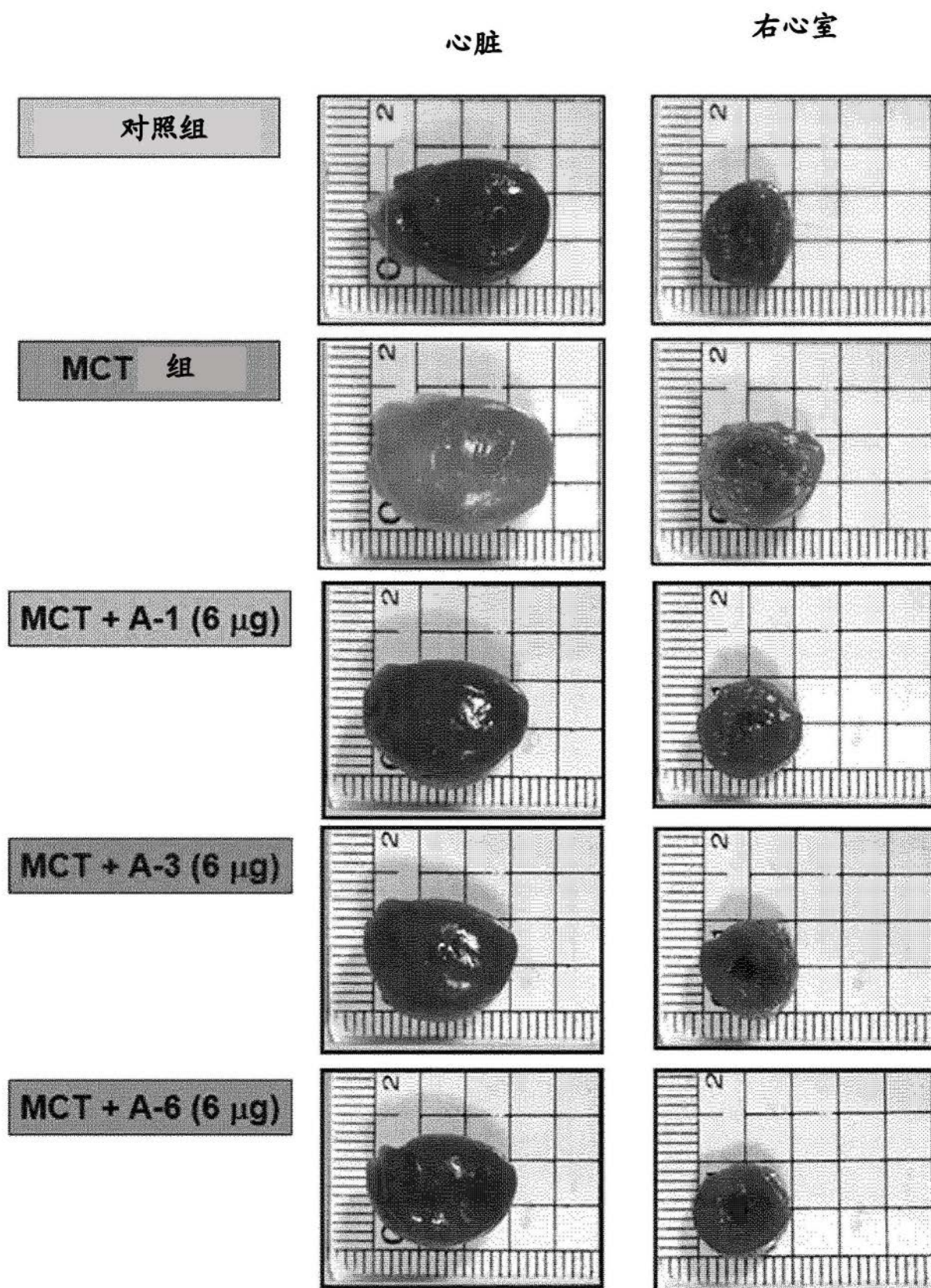


图4

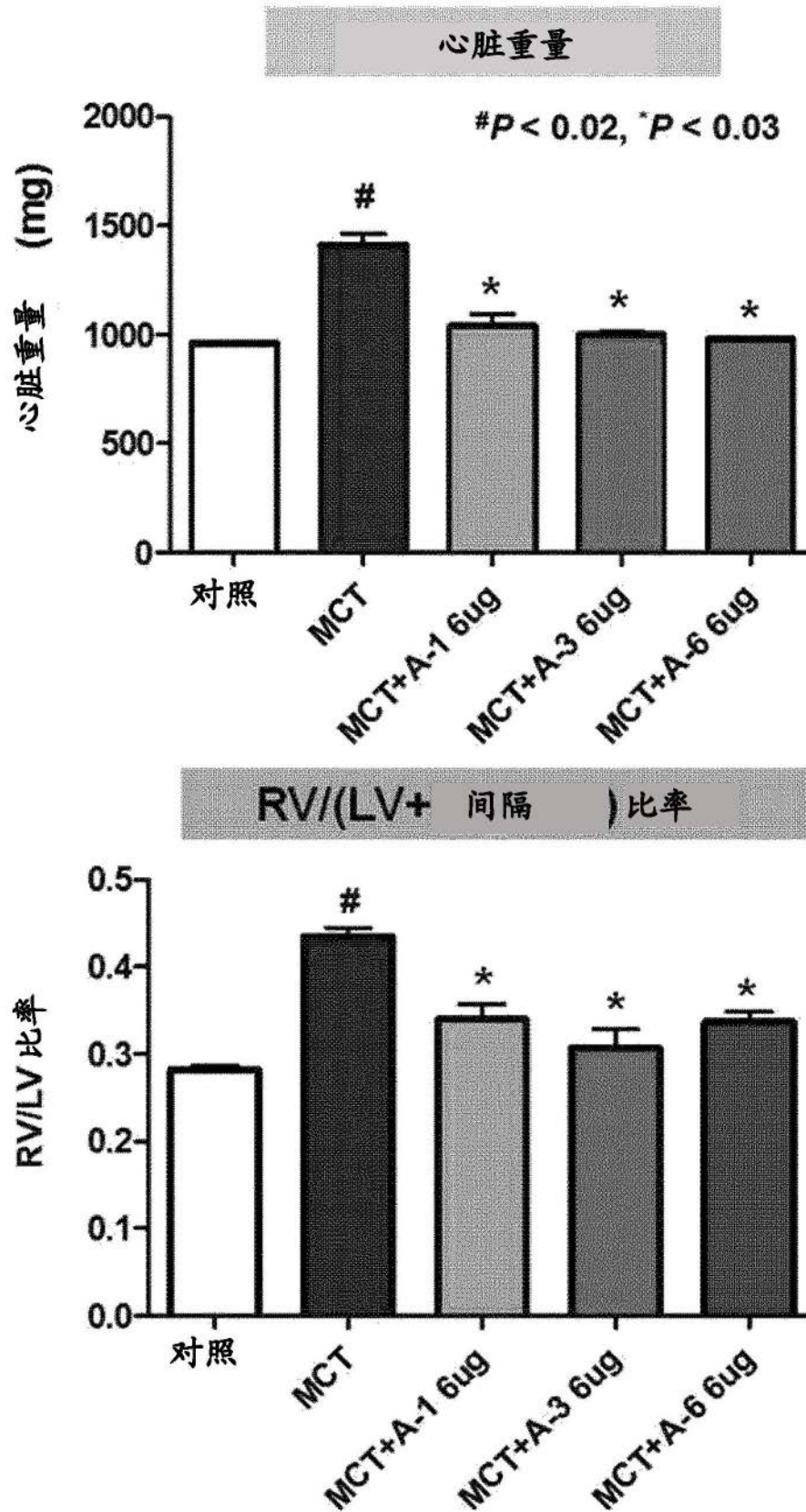


图5

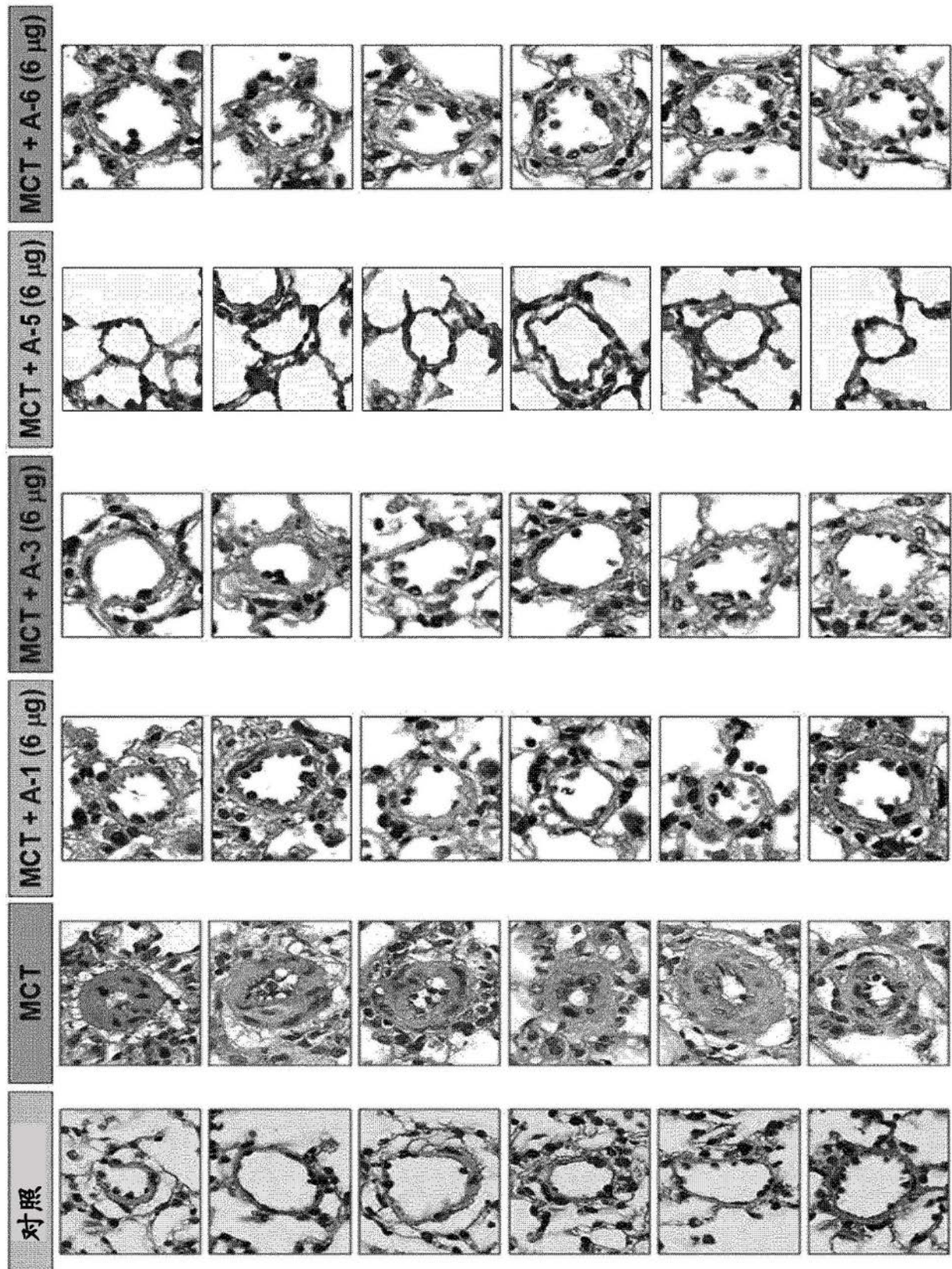


图6

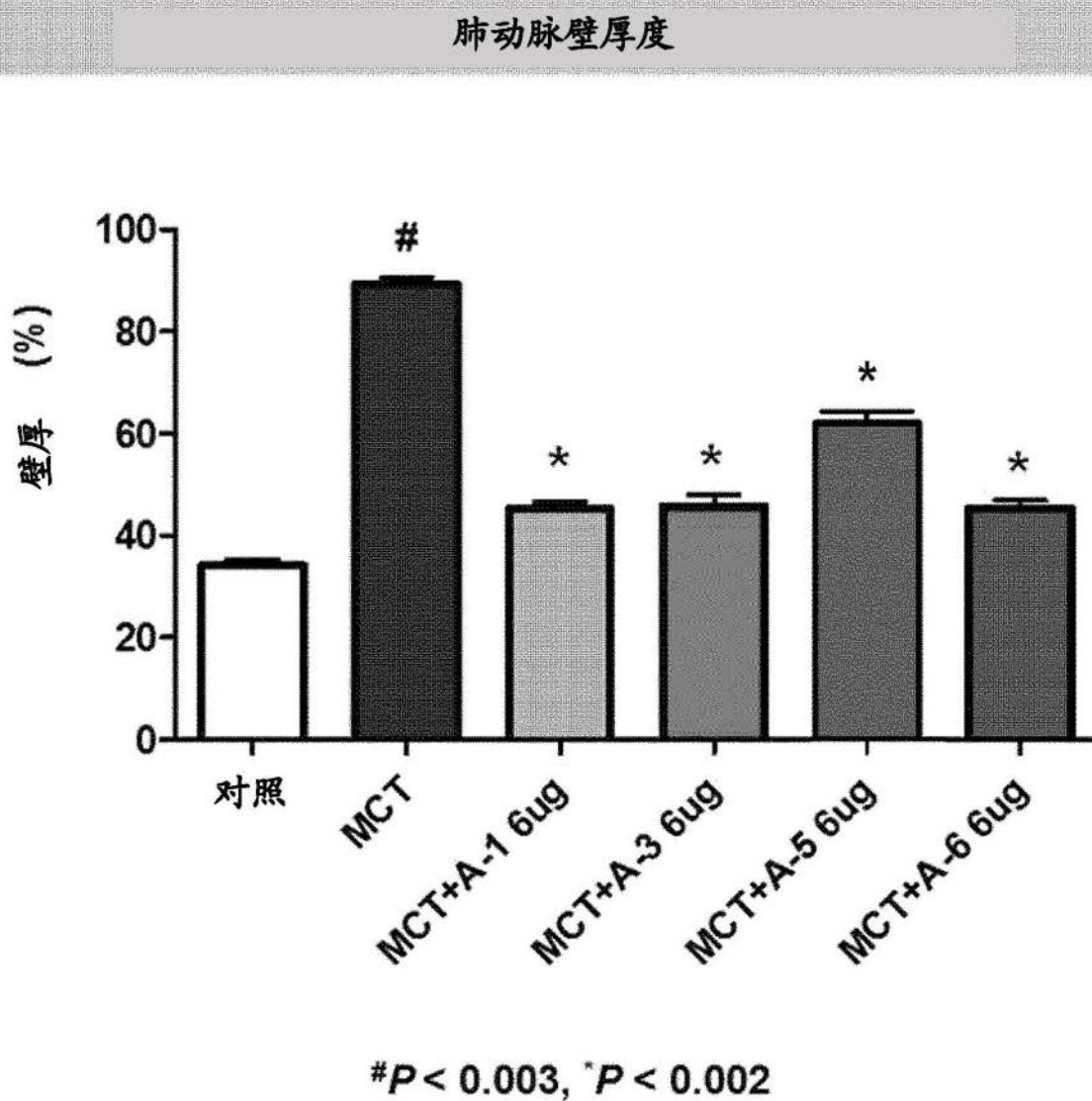


图7