



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119738.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/445

[43]公开日 1995年9月13日

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.21 [33]US [31]171,328

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 J·A·道奇

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗宏 王景朝

A61K 31/38

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抑制特纳综合征的方法

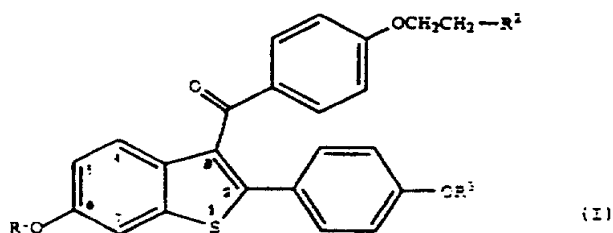
[57]摘要

抑制特纳综合征的方法, 包括给需要这种治疗的人施用有效量的式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物;

其中 R¹ 和 R³ 独立地为氢、-CH₃、 $-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ (C₁-C₆

烷基) 或 $-\overset{\overset{O}{||}}{C}-Ar$, 其中 Ar 是任意取代的苯基;

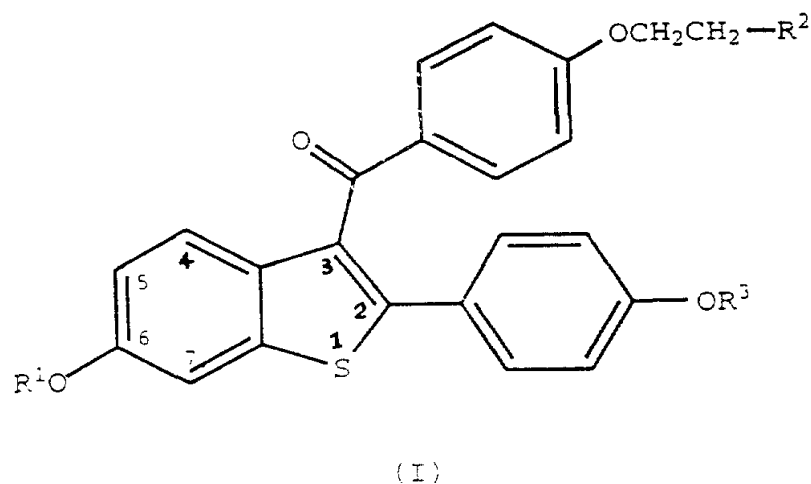
R² 选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。



(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 适用于抑制特纳综合征的药物组合物, 该组合物含有式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物作为活性成分,



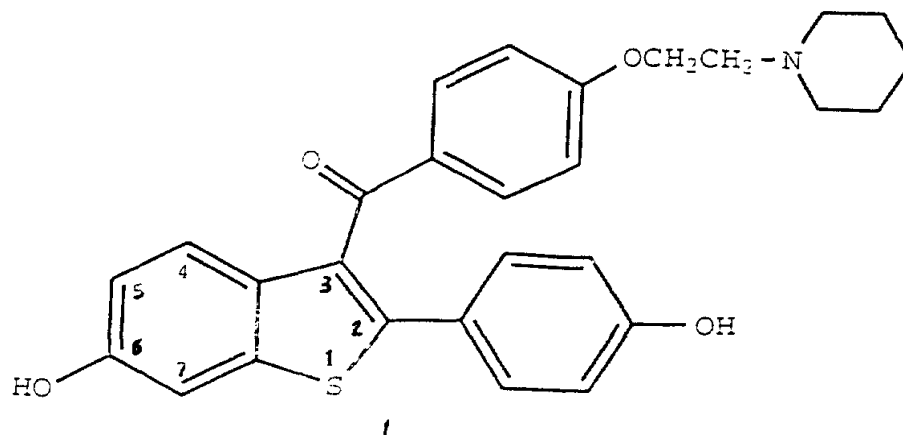
其中 R^1 和 R^3 独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$, 其中 Ar 是任意取代的苯基;

R^2 选自吡咯烷基、六亚甲基氨基和哌啶子基。

2. 按权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物是其盐酸盐。

3. 按权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物适用于预防性施用。

4. 按权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物是下式化合物或其盐酸盐。



说 明 书

抑制特纳综合征的方法

有几种其中卵巢不发育结果不出现青春期的疾病。性腺发育不全导致严重的疾病,这种已知疾病被称作特纳综合征,是由第二性染色体缺乏(X染色体单体性)所造成的。这种综合征与雌性表型、身材矮小、性幼稚型和各种躯体异常有关。在这些患者中观察到的几种典型特征包括独特的面部特征、平方型胸和短而宽的蹼颈。其他异常包括肘外翻、手足先天性淋巴水肿、肾异常、高弓型腭、骨骼异常、色素痣、瘢痕瘤形成、异常甲和经常发生中耳炎。心血管异常包括二尖主动脉瓣(bicuspid aortic valves)、部分异常静脉引流和左侧心发育不全综合征(Miller, M. J. 等人, J. Pediatr., 102: 47-50, (1983), Mazzanti, I. 等人, Helv. Paediatr. Acta., 43: 25-31, (1988), Van Egmond, H. 等人, Br. Heart J., 60: 69-71, (1988))。肾异常包括肾转动(rotation of the kidney)、马蹄肾、肾盂和输尿管重复(duplication)以及输尿管肾盂阻塞继发的肾盂积水。

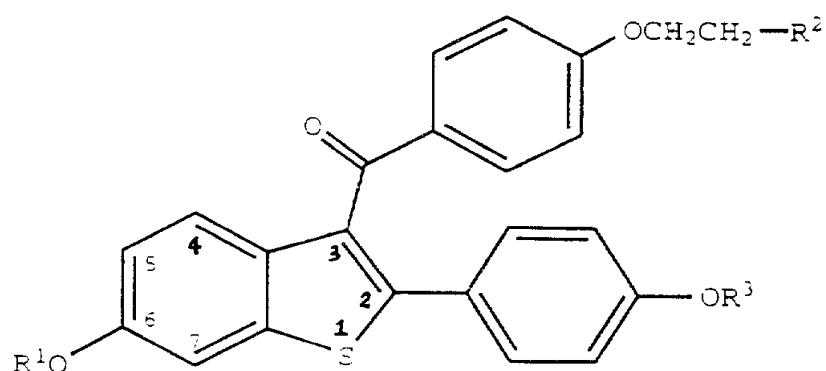
如果性腺类甾醇不足,骨骼的成熟尽管在儿童时正常或略微推迟,但在青春期却迟滞。通常发生因局部稀疏所致鱼网状外观(fishnet apperance)。早在8岁、晚在青春期发生骨矿物质含量下降。还通常发现脊柱变化、脊椎发育不全和脊柱侧凸。也可注意到腕、腰、膝和肾盂异常。直至3岁后身材矮小、包括子宫生长延滞并不明显,但其后生长速度明显减慢(Park, E. 等人, Pediatr. Res. 17: 1-7,

(1983), Lyon, A. J. 等人, Arch. Dis. Child. , 60: 932 - 935, (1985))。总的来说, 患者患有性幼稚型, 伴有生殖器导管和外生殖器发育不全。结果, 卵巢发育迟滞。

目前的治疗倾向于矫正身材、躯体异常和诱发第二性征。目前的资料表明生长激素对于改善身材是可行的治疗(Rosenfeld, R. G. 等人, J. Pediatr. , 113: 393 (1988))。未用雌激素治疗的患者经常发生与绝经后妇女所体验到的类似的严重骨质疏松。经常发生骨折和脊椎萎陷。类固醇激素治疗一般推迟到15岁以后, 因为据信过早治疗会导致骨骼早熟, 并因此降低身高。事实上, 药理学剂量的雌激素可以促进骨成熟, 并在年龄小时造成骺融合, 而身高不增加。其他研究表明低剂量雌激素可使患者胸部发育, 而不引起身高变化(Alexander, R. L. 等人, Clin. Res. 26: 174A (1978))。但是各项研究表明雌激素治疗造成许多性腺发育不全患者患子宫内膜癌(Levine, L. S. , Pediatrics, 62: 1178 - 1183 (1979))。

雌激素在特纳综合征患者中造成的不良副作用使得需要一种骨节省剂(bone sparing agent), 这种药剂不具有明显的向子宫后果。

本发明提供抑制特纳综合征的方法, 该方法包括给需要该治疗的人施用有效量的式 I 化合物及其可药用盐和溶剂化物,



(I)

其中 R^1 和 R^3 独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基) 或 $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Ar}$ ，其中 Ar 是任意取代的苯基；

R^2 选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

本发明 涉及下述发现：选自 2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩(各种苯并噻吩)的式 I 化合物适用于抑制特纳综合征。本发明提供的治疗方法是：给需要抑制特纳综合征的人施用抑制特纳综合征有效剂量的式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物。

术语“抑制特纳综合征”定义为包括对易患上述症状或其任何特征的人预防性施药、阻止和/或治疗已存在的症状或其任何特征。因此，本发明方法包括适宜的医疗和/或预防施药。

本发明的一种化合物雷洛昔芬是其中 R^1 和 R^3 为氢且 R^2 为 1-哌啶基的式 I 化合物的盐酸盐，并且该化合物是核调节分子。雷洛昔芬已表明与雌激素受体结合，并且最初被认为是这样一种分子：即其功能和药理学是抗雌激素的，因为它阻断雌激素激活子宫组织和雌激素依赖型乳腺癌的能力。在某些细胞中雷洛昔芬确实阻断了雌激素的作用；然而在其他各类细胞中，雷洛昔芬与雌激素一样也激活了受雌激素激活的基因，并显示同样药理学性质(例如骨质疏松、高脂血)。结果，雷洛昔芬被称作具有促效-拮抗混合性质的抗雌激素物质。与通过雌激素-雌激素受体复合物活化和/或抑制基因相反，雷洛昔芬所显示的和不同于雌激素的独特的特征目前被认为是由于通过雷洛昔芬-雌激素受体复合物独特地活化和/或抑制了各种基因功能。因此，尽管雷洛昔芬和雌激素使用和争夺同样的受体，但是二者调节基因的药理学结果是难以预见的并且是各自所独有的。

通常可以将本发明化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体一起

配制, 并压成片剂、或者配制成便于口服的酞剂或溶液剂; 或者通过肌内或静脉途径给药。该化合物可以经皮给药, 并且可以配制成持续释放等剂型。

本发明方法所使用的化合物可以按既定的和类似的方法 (例如 US 4, 133, 814、4, 418, 068 和 4, 380, 635 中所述的方法, 这些专利引入本文作为参考) 制备。一般, 该方法用具有 6-羟基和 2-(4-羟基苯基) 的苯并 [b] 噻吩开始。将起始化合物保护、酰基化并脱保护, 得到式 I 化合物。在上述美国专利中提供了这些化合物的制备实例。任意取代的苯基包括苯基和由 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三(氯或氟) 甲基取代一次或二次的苯基。

用于本发明方法的化合物与各种有机和无机酸和碱形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制药化学的生理上适用的盐。所述的盐也是本发明的一部分。生成所述盐的常用无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。盐也可由有机酸得到, 可以应用的有机酸有例如脂肪族一和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸, 芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸, 所述药学上适用的盐因此包括乙酸盐、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、乙炔-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、乙醇酸盐、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、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、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通常是由式 I 化合物与等摩尔或过量的酸反应而制得。通常使反应物于互溶剂如乙醚或苯中进行化合。盐通常约在 1 小时至 10 天内从溶液中析出，并经过滤分离，或按常规方法除去溶剂。

通常用于形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，以及脂肪族伯胺、仲胺、叔胺，脂肪族二胺。在制备加成盐中尤其适用的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、1,2-乙二胺、环己胺。

与衍生它的化合物比较，药学上适用的盐溶解性能提高，因此常常更适用于配制如液体剂或乳剂。

药用制剂可按本技术领域已知的方法制备。例如，将该化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体进行配制，并制成片剂、胶囊剂、悬浮液剂、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括如下：填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇和硅衍生物；粘合剂如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；润湿剂如甘油；崩解剂如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；溶解阻滞剂如石蜡；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；润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁，

以及固态聚乙基乙二醇。

化合物也可配制成便于口服的酞剂或溶液剂，或适于非肠道给药的溶液剂，例如经肌内、皮下或静脉内途径给药。此外，化合物也非常适合配制成持续释放等剂型。制剂也可这样构成，使他们仅仅或优选在肠道的特定部位，可在一定的时间内释放有效成分。包衣、包膜和保护基质可以由例如聚合物物质或蜡制成。

根据本发明，抑制特纳综合征或其至少一种症状所需要的式 I 化合物的具体剂量取决于疾病的严重程度、给药途径和有关因素，这些将由主治医生确定。一般来讲，每天可接受的和有效的剂量为约 0.1 至约 1000mg/天，更通常为约 50 - 200mg/天。需治疗的患者服用的上述剂量可为每天 1 次~约 3 次，或为了有效地治疗所述综合征或其至少一种症状，需要更经常地服用。将式 I 化合物与雄激素或生长激素结合施用将是有利的。

如同服用带有碱基 (如哌啶子基环) 的药物的做法一样，通常优选服用酸加成盐形式的式 I 化合物。口服本发明化合物也是有利的。为此目的，以下口服剂量形式是适用的。

制剂

在以下制剂中，“活性成分”是指式 I 化合物。

制剂 1: 明胶胶囊

用下列成分制备硬明胶胶囊:

成分	量 (mg/胶囊)
----	-----------

活性成分	0.1 – 1000
淀粉, NF	0 – 650
可流动的粉末状淀粉	0 – 650
硅氧烷流体 (350 厘沱)	0 – 15

将各成分混合, 通过美国 45 号筛, 装填入硬明胶胶囊。

已制备的化合物雷洛昔芬具体的胶囊制剂实例包括如下所示那些:

制剂 2: 雷洛昔芬胶囊

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
硅氧烷流体 (350 厘沱)	1.7

制剂 3: 雷洛昔芬胶囊

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

制剂 4: 雷洛昔芬胶囊

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
硅氧烷流体 (350 厘施)	1. 7

制剂 5: 雷洛昔芬胶囊

成分	量 (mg/胶囊)
雷洛昔芬	50
淀粉, NF	150
可流动的淀粉粉末	3 97
硅氧烷流体 (350 厘施)	3. 0

可以根据提供合理的变化对上述具体的制剂进行合理的改变。

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
-------	---------

锻制二氧化硅	0 - 650
--------	---------

硬脂酸	0 - 15
-----	--------

将上述成分混合, 压成片剂。

另外, 每片含 0.1~1000mg 活性成分的片剂可以按以下方法制备:

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% 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 号筛并充分混合。使聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得的粉末混合, 然后通过美国 14 号筛。将制

备的颗粒于 50~60℃干燥,并通过美国 18 号筛。然后将预先通过美国 60 号筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加入此颗粒中,混合后将颗粒在压片机上压片,得到片剂。

每 5ml 剂量含 0.1 - 1000mg 药物的悬浮液剂按下法制备。

制剂 8: 悬浮液剂

成分	量 (mg/5ml)
活性成分	0.1 - 1000
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
加纯化水	加至 5ml

将药物通过美国 45 号筛,并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合制成调匀的糊状物。苯甲酸溶液、调味剂和着色剂用一部分水稀释,并在搅拌下加入糊状物中。然后加入足够的水到所需体积。

试验方法

选择 5 - 50 名妇女进行临床研究。这些妇女年龄为 12 - 18 岁,并显示特纳综合征的特征,但总的来说其他方面健康状况良好。该研究设对照组,即将这些妇女分为两组,一组接受本发明的活性剂,另一组接受安慰剂。试验组的妇女每天口服 50 - 600mg 活性成分。连

续治疗 3-12 个月。准确记录各组中上述症状的数目及严重程度,并在研究结束时对这些结果进行比较。在每组受试者之间进行结果比较,还将每位患者的结果与研究开始时每位患者自述的症状进行比较。在上述研究中本发明化合物对一种或多种症状所得到的确定效果说明了其效用。