

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191887.4

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/42

[43]公开日 1996年5月1日

[22]申请日 94.4.25

[30]优先权

[32]93.4.23 [33]GB[31]9308487.9

[86]国际申请 PCT/GB94/00879 94.4.25

[87]国际公布 WO94/25026 英 94.11.10

[85]进入国家阶段日期 95.10.23

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 M·A·考托恩

R·M·兴利

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

A61K 31/425 A61K 31/44

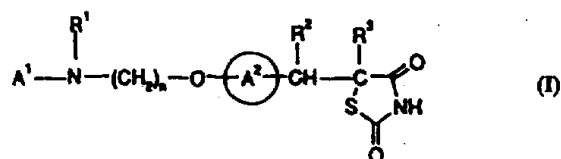
A61K 31/505

权利要求书 6 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 噻唑烷二酮在治疗动脉粥样硬化和摄食性疾病方面的用途

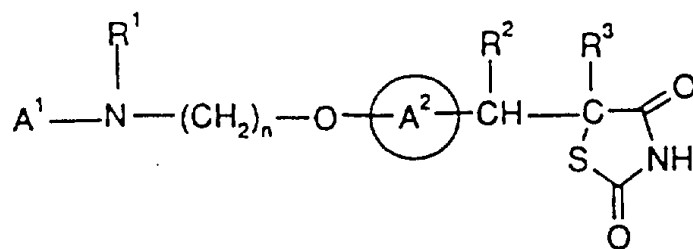
[57]摘要

本发明提供式 (I) 化合物或其互变异构体和 / 或其药学上可接受的盐和 / 或其药学上可接受的溶剂化物在制造用于治疗 / 或预防动脉粥样硬化和 / 或调节食欲和摄食的药物方面的用途, 式 (I) 中 A¹、A²、R¹、R²、R³ 和 n 的定义见说明书。



权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物在制造用于治疗 and/或预防动脉粥样硬化和/或调节食欲和摄食的药物方面的用途:



(I)

式中:

A¹ 代表取代的或未取代的芳杂环基;

R¹ 代表氢原子、烷基、酰基、芳烷基, 其中芳基部分可以是
被取代的或未被取代的, 或者代表取代的或未取代的芳基;

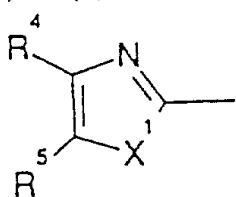
R² 和 R³ 各自代表氢, 或 R² 和 R³ 一起代表一个键;

A² 代表具有至多 5 个取代基的苯环;

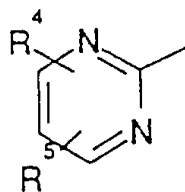
n 代表 2 至 6 范围内的一个整数。

2. 按照权利要求 1 的用途, 其中在式(I)化合物中, A¹ 代表在环上含有至多 4 个选自氧、硫或氮的杂原子的取代或未取代的单环或稠合环芳杂环基团。

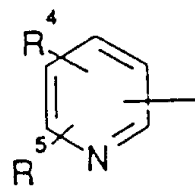
3. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中在式(I)化合物中, A¹ 代表式
(a)、(b)或(c)基团:



(a)



(b)



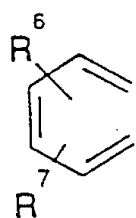
(c)

式中:

R^4 和 R^5 各自独立地代表氢原子、烷基或取代的或未取代的芳基, 或者当 R^4 和 R^5 各自与碳原子相连时, R^4 和 R^5 同与之相连的碳原子一起形成苯环, 其中由 R^4 和 R^5 一起代表的各碳原子可以是取代的或未被取代的; 在式(a)基团中, X 代表氧或硫。

4.按照权利要求 3 的用途, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地代表氢、烷基或取代的或未取代的苯基。

5.按照权利要求 3 或 4 的用途, 其中在式(I)化合物中, R^4 和 R^5 一同代表式(d)基团:

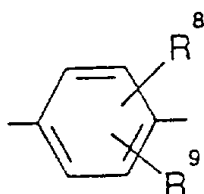


(d)

式中 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素、取代的或未取代的烷基或烷氧基。

6.按照权利要求 5 的用途, 其中在式(d)基团中, R^6 和 R^7 均代表氢。

7.按照权利要求 1 至 6 中任一项的用途, 其中在式(I)化合物中, A^2 代表式(e) 基团:



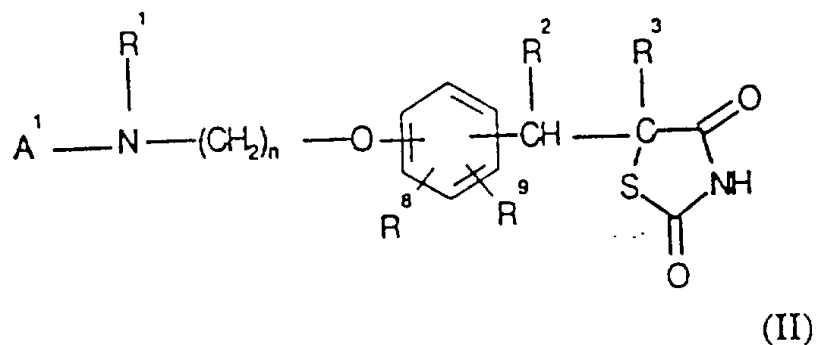
(e)

式中 R^8 和 R^9 各自独立地代表氢、卤素、取代的或未取代的烷基

或烷氧基。

8.按照权利要求 7 的用途, 其中在式(e)基团中, R^8 和 R^9 各自代表氢。

9.按照权利要求 1 的用途, 其中式(I)化合物是式(II)化合物或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物:



式中 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 与权利要求 1 中的式(I)中的定义相同, R^8 和 R^9 与权利要求 7 中的式(e)中的定义相同。

10.按照权利要求 1 至 9 之任一项的用途, 其中在式(I)化合物中, n 代表整数 2 或 3。

11. 按照权利要求 1 至 3 之任一项的用途, 其中在式(I)化合物中, R^1 代表甲基。

12. 按照权利要求 1 至 3 之任一项的用途, 其中式(I)化合物选自下列一组化合物或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物:

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噁唑基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噁唑基)氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-嘧啶基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-嘧啶基)氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4,5-二甲基噻唑基)]氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4,5-二甲基噻唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-噻唑基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-噻唑基)氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-[4-(2-(N-甲基-N-(2-(4-苯基噻唑基))氨基)乙氧基)苄基]-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-(4-苯基噻唑基))氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4-苯基-5-甲基噻唑基)]氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4-苯基-5-甲基噻唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4-甲基-5-苯基噻唑基)]氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4-甲基-5-苯基噻唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-[4-(2-(N-甲基-N-[2-(4-甲基噻唑基)]氨基)乙氧基)苄基]-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4-甲基噻唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(5-苯基噁唑基)]氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(5-苯基噁唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4,5-二甲基噁唑基)]氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-[2-(4,5-二甲基噁唑基)]氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-[4-(2-(2-嘧啶基氨基)乙氧基)苄基]-2,4-噻唑烷二酮

5-[4-(2-(2-嘧啶基氨基)乙氧基)亚苄基]-2,4-噻唑烷二酮

5-(4-[2-(N-乙酰基-N-(2-嘧啶基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-(2-(N-(2-苯并噻唑基)-N-苄基氨基)乙氧基)亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-(2-(N-(2-苯并噻唑基)-N-苄基氨基)乙氧基)苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-(3-(N-甲基-N-(2-苯并噁唑基)氨基)丙氧基)苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[3-(N-甲基-N-(2-苯并噁唑基)氨基)丙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮;

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮; 和

5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮。

13.按照权利要求 1 的用途, 其中式(I)化合物是 5-(4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基)-2,4-噻唑烷二酮; 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物。

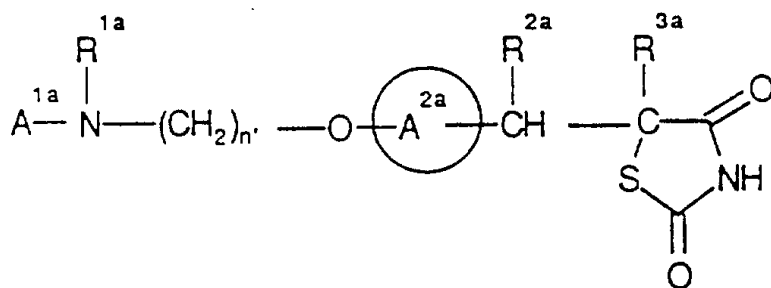
说明书

噻唑烷二酮在治疗动脉粥样硬化和 摄食性疾病方面的用途

本发明涉及某些取代的噻唑烷二酮衍生物和含这样的化合物的药用组合物的新用途。

一些欧洲专利申请(公开号 0008203、0139421、0155845、0177353、0193256、0207581 和 0208420)涉及了据称具有降血糖和降血脂活性的噻唑烷二酮衍生物。Chem.Pharm.Bull 30(10)3580-3600 也涉及了一些具有降血糖和降血脂活性的噻唑烷二酮衍生物。

公开号为 0306228 的欧洲专利申请公开了一些式(A)取代的噻唑烷二酮衍生物:



(A)

或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐, 和/或其药学上可接受的溶剂化物, 式中:

A^{1a} 代表取代的或未取代的芳杂环基;

R^{1a} 代表氢原子、烷基、酰基、芳烷基, 其中芳基部分可以是被取代的或未被取代的, 或者代表取代的或未取代的芳基;

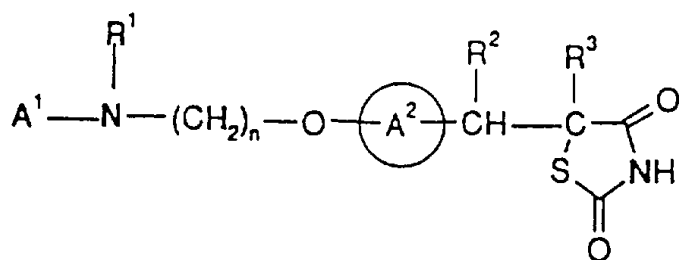
R^{2a} 和 R^{3a} 各自代表氢, 或 R^{2a} 和 R^{3a} 一起代表一个键;

A^{2a} 代表具有至多 5 个取代基的苯环;

n'代表 2 至 6 范围内的一个整数。这样的化合物据称尤其可用于治疗和/或预防心血管疾病和某些摄食性疾病。

现已惊异地发现, 这些化合物在治疗和/或预防动脉粥样硬化方面具有特殊的用途。此外, 这些化合物特别可用于调节与摄食不足相关的疾病如神经性厌食症和与摄食过度相关的疾病如肥胖症和贪食症的患者的食欲和摄食。

因此, 本发明提供式(I)化合物或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物在制造用于治疗 and/或预防动脉粥样硬化和/或调节与摄食不足相关的疾病如神经性厌食症和与摄食过度相关的疾病如肥胖症和贪食症的患者的食欲和摄食的药物方面的用途:



(I)

式中:

A¹ 代表取代的或未取代的芳杂环基;

R¹ 代表氢原子、烷基、酰基、芳烷基, 其中芳基部分可以是被取代的或未被取代的, 或者代表取代的或未取代的芳基;

R² 和 R³ 各自代表氢, 或 R² 和 R³ 一起代表一个键;

A² 代表具有至多 5 个取代基的苯环;

n 代表 2 至 6 范围内的一个整数。

适宜的芳杂环基包括取代的或未取代的单环或稠合环芳杂环基, 它们在各环中含有至多 4 个选自氧、硫或氮的杂原子。

优选的芳杂环基包括具有 4 至 7、优选 5 或 6 个环原子的取代的

或未取代的单环芳杂环基。

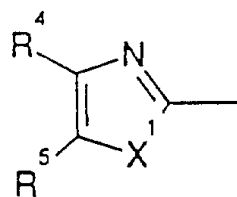
特别是，所述芳杂环基包含 1、2 或 3 个、尤其是 1 或 2 个选自氧、硫或氮的杂原子。

当 A^1 代表五元芳杂环基时，适宜的 A^1 包括噻唑基和恶唑基，尤其是恶唑基。

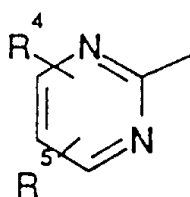
当 A^1 代表六元芳杂环基时，适宜的 A^1 包括吡啶基或嘧啶基。

R^2 和 R^3 宜各自代表氢。

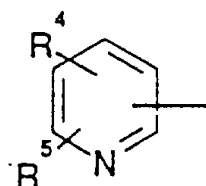
A^1 最好代表式(a)、(b)或(c)基团：



(a)



(b)



(c)

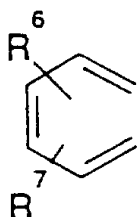
式中： R^4 和 R^5 各自独立地代表氢原子、烷基或取代的或未取代的芳基，或者当 R^4 和 R^5 各自与相邻的碳原子相连时， R^4 和 R^5 同与之相连的碳原子一起形成苯环，其中由 R^4 和 R^5 一起代表的各碳原子可以是取代的或未被取代的；在式(a)基团中，X 代表氧或硫。

A^1 宜代表上述的式(a)基团。

A^1 宜代表上述的式(b)基团。

A^1 宜代表上述的式(c)基团。

优选的是 R^4 和 R^5 一起代表式(d)基团：



(d)

式中 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素、取代的或未取代的烷基或烷氧基。

R^6 和 R^7 宜各自独立地代表氢、卤素、烷基或烷氧基。

R^6 优选代表氢。 R^7 优选代表氢。

最好是， R^6 和 R^7 均代表氢。

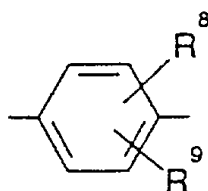
更为优选的是， R^4 和 R^5 各自独立地代表氢、烷基或取代的或未取代的苯基，更优选 R^4 和 R^5 各自独立地代表氢、烷基或苯基。

对于式(a)基团， R^4 和 R^5 最好一起代表式(d)基团。

对于式(b)或(c)基团， R^4 和 R^5 最好均代表氢。

应当知道的是， A^2 的 5 个取代基包括 3 个可任选的取代基。 A^2 基团的适宜的可任选的取代基包括卤素、取代的或未取代的烷基或烷氧基。

A^2 优选代表式(e)基团：



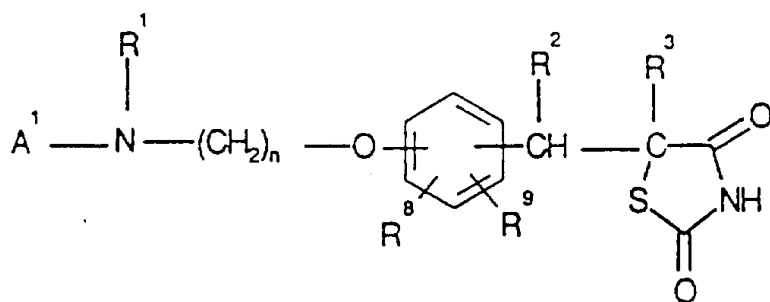
(e)

式中 R^8 和 R^9 各自独立地代表氢、卤素、取代的或未取代的烷基或烷氧基。

R^8 和 R^9 宜各自独立地代表氢、卤素、烷基或烷氧基。最好是 R^8 和 R^9 各自代表氢。

X 优选代表氧。 X 优选代表硫。

本发明的一个优选的方面是提供完全落在式(I) 范围内的一类式(II)化合物或其互变异构体，和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物：



(II)

式中 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 与式(I)中的定义相同， R^8 和 R^9 与式(e)中的定义相同。

n 宜代表整数 2、3 或 4，特别是 2 或 3，尤其是 2。

R^1 宜代表氢、烷基、酰基，尤其是乙酰基或苄基。

当 R^1 代表烷基时，所述烷基的实例包括甲基和异丙基。 R^1 最好代表甲基。

如上所示，式(I)化合物可以以几种互变异构体之一存在，所有这些互变异构体均包括在本发明范围内。应当懂得，本发明包括式(I)化合物及其药学上可接受的盐的所有的异构体，包括其任何立体异构体，而不管它是单一的异构体还是异构体的混合物。

任何杂环基团的适宜的取代基包括至多 4 个选自下列一组基团的取代基：烷基、烷氧基、芳基和卤素，或者任何两个在相邻碳原子上的取代基同与之相连的碳原子一起可以形成芳基，最好是苯环，其中由所述的两个取代基代表的芳基的碳原子本身可以是被取代的或未被取代的。

本文所用的术语“芳基”包括被至多 5 个、优选至多 3 个选自下列的基团任选地取代的苯基和萘基：卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、羟基、氨基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基或烷基羰基。

本文所用的术语“卤素”指氟、氯、溴和碘，优选氯。

本文所用的术语“烷基”和“烷氧基”涉及含有至多 12 个碳原子的具有直碳链或支碳链的基团。

本文所用的术语“酰基”包括烷基羰基。

适宜的烷基是 $C_1 - 12$ 烷基，尤其是 $C_1 - 6$ 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

任何烷基的适宜的取代基均包括上面在术语“芳基”中所述的那些取代基。

适宜的药学上可接受的盐包括噻唑烷二酮部分的盐，适当时也包括羧基部分的盐。

噻唑烷二酮部分的适宜的药学上可接受的盐包括金属盐，尤其是碱金属盐例如锂盐、钠盐和钾盐。

羧基部分的适宜的药学上可接受的盐包括金属盐，例如铝盐；碱金属盐，例如钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；以及铵盐或取代的铵盐，例如与低级烷基胺如三乙胺、羟基烷基胺如 2-羟基乙胺、二(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺、环烷基胺如二环己基胺形成的盐，或与普鲁卡因、二苄基哌啶、N-苄基-b-苯乙基胺、脱氢枞胺、N，N' - 双脱氢枞胺、葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺或吡啶类型的碱如吡啶、可力丁或喹啉形成的盐。

适宜的药学上可接受的溶剂化物包括水合物。

式(I)化合物的盐和/或溶剂化物可以按照常规程序来制备并分离，例如钠盐可以通过在甲醇中使用甲醇钠来制备。

噻唑烷二酮部分的适宜的药学上可接受的盐包括金属盐，尤其是碱金属盐如锂盐、钠盐和钾盐。

优选的式(I)化合物是 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物。

式(I)化合物、或其互变异构体、和/或其药学上可接受的盐、和/或其药学上可接受的溶剂化物可用EP0306228中所述的方法来制备。EP0306228的内容被参考结合入本文中。

如上所述，本发明化合物具有有效的治疗特性。

式(I)化合物、或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物可以直接使用，或者最好是以还包括药学上可接受的载体的药用组合物形式使用。

本文中所用的术语“药学上可接受的”包括人和兽均能使用的化合物、组合物和成分，例如术语“药学上可接受的盐”包括兽医学上可接受的盐。

若需要，所述组合物可以是带有使用说明书的包装形式。

本发明的药用组合物通常适于口服，当然也可以设想通过其它途径如注射和经皮吸收使用的组合物。

特别适宜的口服用组合物是单位剂型如片剂和胶囊剂，其它固定的单位剂型例如装在小袋中的粉剂也可以使用。

按照常规的制药方法，载体可经包括稀释剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、着色剂、矫味剂或其它常规助剂。

典型的载体包括例如微晶纤维素、淀粉、淀粉羟基乙酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基聚吡咯烷酮、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠或蔗糖。

最宜将所述组合物配制成单位剂型。这样的单位剂量中活性成分的含量一般应在0.1-1000mg、更常用的是0.1-500mg、尤其是0.1-250mg范围内。

本发明还提供治疗人或其它哺乳动物动脉粥样硬化的方法，它包括给需要治疗的人或其它哺乳动物使用有效且无毒量的式(I)化合物，或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受

的溶剂化物。

本发明还提供调节人或其它哺乳动物中与摄食不足相关的疾病如神经性厌食症和与摄食过度有关的疾病如肥胖症和贪食症的患者食欲和摄食的方法，它包括给需要此调节的人或其它哺乳动物使用有效且无毒量的式(I)化合物，或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物。

方便的是，所述活性成分可以上文所定义的药用组合物形式来使用，这构成本发明的一个特别方面。

在上述的治疗中，通式(I)化合物或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐和/或其药学上可接受的溶剂化物可以一定的剂量例如上面所述的那些剂量摄入，每天使用1至6次以使得体重为70Kg的成人的总日剂量应一般在0.1-6000mg范围内，更常用的是在约1-1500mg范围内。

在对除人以外的哺乳动物尤其是狗进行治疗和/或预防时，所述活性成分可以经口服，通常每天一次或两次，用量在约0.025mg/kg-25mg/kg例如0.1mg/kg-20mg/kg范围内。

式(I)化合物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物的治疗活性可以用常规实验方法予以证实，例如抗动脉粥样硬化活性可以用 Journal of Clinical Investigations 1992，第89卷，第706-711页中公开的方法予以证实。