

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/216

A61P 27/06



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00810867.6

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170532C

[22] 申请日 2000.7.26 [21] 申请号 00810867.6

[30] 优先权

[32] 1999.7.30 [33] IT [31] MI99A001713

[86] 国际申请 PCT/EP2000/007184 2000.7.26

[87] 国际公布 WO2001/008667 英 2001.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.25

[71] 专利权人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72] 发明人 S·邦格拉尼 R·拉泽提

P·奇斯

审查员 梁敬臣

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

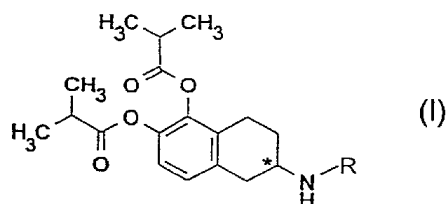
代理人 程金山

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 2 页

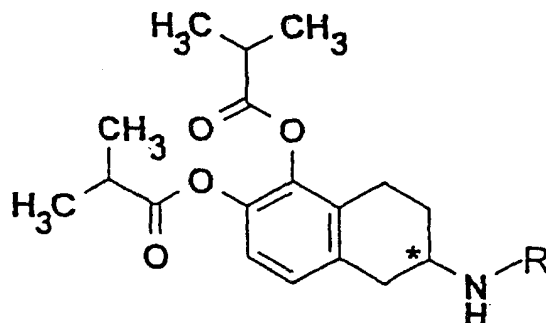
[54] 发明名称 用于青光眼治疗的 2-氨基 1,2,3,4-
-四氢化萘衍生物

[57] 摘要

本发明涉及由通式 (I) 代表的外消旋或旋光活性化合物及其盐在制备用于眼病治疗的药物组合物中的用途, 其中 R 是 H 或 CH₃。



1.通式 I 的化合物、其对映体及其盐在制备用于青光眼治疗的药物组合物中的用途:



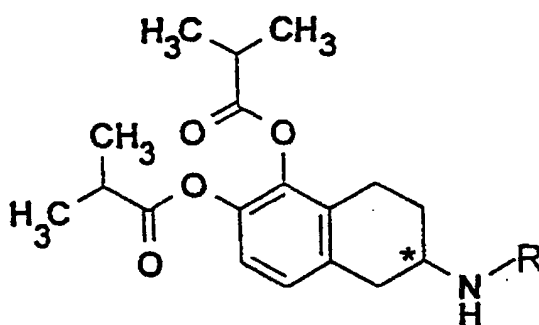
其中 R 是 H 或 CH₃。

2.根据权利要求 1 的通式 I 的化合物的用途, 其中 R 是甲基。

3.根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述通式 I 的化合物是
(-)-(S)-5,6-二异丁酰氧基-2-甲氨基-1,2,3,4-四氢化萘。

用于青光眼治疗的 2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物

本发明涉及由通式 (I) 代表的外消旋或旋光活性化合物及其盐在制备用于眼病治疗的药物组合物中的用途,



其中 R 是 H 或 CH₃。

更具体地说, 本发明涉及(±)-(R, S)-5, 6-二异丁酰氧基-2-甲氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘或其(-)-(S)-对映体在制备用于治疗青光眼的眼用制剂中的用途。

青光眼是一种眼科疾病, 其特征在于可导致视神经盘陷凹和退化的眼内压升高。尽管在治疗上已经获得了进展, 但是青光眼仍然是不可逆转的失明的主要原因, 因为青光眼的病因学尚未完全得到阐明。

已知三种类型的青光眼: 原发性青光眼、继发性青光眼和先天性青光眼。原发性青光眼由此被分类入急性充血性或闭角型青光眼和慢性单纯性或开角型青光眼。高眼内压(IOP)是由于水状液从眼内室外流不充分所导致的。因此, 交感神经治疗的目的通常在于降低眼内压, 这一过程可以通过三种机制来完成: i) 通过使用直接拟副交感神经药或胆碱酯酶抑制剂使水状液的外流增加; ii) 通过使用诸如脲或甘露糖醇这样的渗透剂使眼球脱水; iii) 通过纤毛上皮减少水状液的产生: 诸如碳酸酐酶和β-阻断剂这样的许多药剂按照本机制起作用。

可以将上述各种类型的药剂以单独或其联用方式进行给药。

在过去主要将拟交感神经药用于治疗开角型青光眼。这些药物通过直接刺激肾上腺素能受体或通过从肾上腺素能神经末梢的突触泡中释放儿茶酚胺而起作用。它们在对特异性受体的选择性和它们产生的肾上腺素能反应的强度方面有差异。随着优选涉及的受体类型的不同,它们可以通过促进水状液外流或通过减少水状液的产生来起作用。然而,这类药物可诱发主要与其非特异性相关的许多副作用,由此这类药剂作为肾上腺素或其相应的前体药物肾上腺素异戊酯的应用在对患者的联合治疗中受到限制,其中禁止使用 β -阻断剂。为了减少副作用的发作,研究已经集中在具有高选择性、特别是对突触前 α_2 -肾上腺素受体具有较高选择性的药物。 α_2 -兴奋剂通过促进水状液外流并通过减少其产生起作用。近来已经将属于该药物类型的可乐定类似物、即溴莫尼定和阿可乐定引入了治疗。对用于治疗青光眼的药物的研究还涉及用于其刺激 α -肾上腺素能受体的能力的多巴胺类似物以及多巴胺能类似物。通过这种双向作用,眼内压可以通过多种作用机制而得到降低。在许多实验研究中,发现某些 DA_2 -兴奋剂特别具有活性;由于它们可诱发对眼内儿茶酚胺释放的抑制作用,所以在功能上可以将它们看作间接起 β -阻断剂的作用。在多巴胺能药剂中,许多氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物已经成为几种研究和专利申请的目标。

Burke J 等(《自律性药物杂志》*J. Auton. Pharmac.*)4, 185-192, 1984) 中报导了作为滴眼剂给予的 6, 7-二羟基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘和 N, N-二甲基-6, 7-二羟基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘可使家兔的低眼压升高;由 Thörig L 等对相同实验模型进行的随后的研究(《眼科研究》(*Ophthalmic Res.*) 17, 362-372, 1985) 表明 N, N-二甲基-5, 6-二羟基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘 (M-7) 也在降低眼内压方面起作用且已经以 0.1% 的浓度诱发了眼部刺激。在一种一般的方式中,儿茶酚衍生物的特征在于内在稳定性的问题,这一问题可以对其成功作为药剂的应用起到不利影响。此外,不含儿茶酚基团的 2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘的分配系数 ($\log P_{app}$) 对眼吸收来说通常不是最佳的(Schoenwald RD 等《药物科学杂志》*J. Pharm. Sci.*)72, 1266-1272,

1983 和《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 67, 787-789, 1978)。

在 Synthelabo 名下的 US4, 588, 747 要求保护 N,N-丙基-6-羟基-甲酰氨基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘的用途。

在 Nelson R & D 名下的 US4, 657, 925 要求保护不同取代的 N-烷基、N-芳烷基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘对 DA₂ 受体的作用的用途。更具体地说, 要求保护 2-(N-丙基-N-2-噻吩基乙氨基)-5-羟基 1, 2, 3, 4-四氢化萘的用途。然而, 尽管所述的衍生物可发挥长期作用, 但是它也可以诱发眼部刺激。

在 Alcon 名下的 US4, 722, 933 要求保护对心血管系统没有副作用的 5, 6-酰氧基-1-羟基-2-氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物的用途。

US5, 382, 596、EP163458、US5, 430, 056、EP627407、US5, 140, 040、US5, 086, 074 要求保护在包括青光眼在内的许多病理情况中使用的其它氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物, 所述的这些疾病可以得益于基于多巴胺能药剂的治疗。所述的对比文件没有报导支持所述疾病治疗有效性的数据。

迄今为止还没有将这些化合物中的任意一种引入治疗。因此, 存在对治疗青光眼的氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物的需求, 这种治疗可对升高的 IOP 提供有效的控制而不会导致明显的副作用、特别是对心血管系统的副作用。特别地, 存在对具有良好的局部耐受性和局部生物利用度且可溶于且稳定于水性介质中并在延长给药时不会表现出耐药性的衍生物的需求。

发明目的

首先在 GB 2, 123, 410 中公开了一系列有潜力的抗支气管痉挛药 (antibronchospastic) 氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物中的 (±)-(R, S)-5, 6-二异丁酰氧基-2-甲氨基 1, 2, 3, 4-四氢化萘 (以下称作 CHF 1035); 随后要求保护所述的化合物在治疗心脏病、特别是充血性心力衰竭中的用途。

目前已经发现 CHF 1035 可以通过局部给药而有效地治疗青光眼。在眼压正常家兔以及含水增多的 IOP 家兔中进行的研究表明滴眼

液形式的 CHF 1035 在单一给药后可显著降低眼内压。

就在眼压正常家兔中进行的研究而言,与溴莫尼定(brimonidine)相比,在未治疗的眼中没有观察到显著有利的 IOP 降低,从而表明系统性吸收极少或没有系统性吸收发生。与所述的参比化合物相比,CHF 1035 表现出的起效速度较慢、而作用期限较长。

其它结果证明 CHF 1035 可在反复给药后诱发 IOP 的持续降低。

与在 5、6 位上带有游离儿茶酚部分的化合物或其它类似化合物(M-7)相比,5,6-二异丁酰氧基-2-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘衍生物因其化学稳定性和眼部生物利用度而具有更好的特性,这正如由较高的分配系数正辛醇/缓冲液 pH 7.4 ($\log P_{app}=0.75$ 比 -0.9) 所证明的。更好的化学稳定性使得处理原料较为容易且也能够制备具有较为接近生理值且由此具有更好的耐受性的眼用溶液。

此外,已经令人意外地发现:与现有技术所述的(Järvinen T 等《药物转运进展综述》(Adv. Drug Deliv. Rev.) 1996, 19, 203-224)相反,通过形成相应的二异丁酰氧基衍生物对儿茶酚部分的保护不仅可以改善角膜的渗透性,还可以增加眼部对药物的耐受性。该药剂实际上的可充分耐受的浓度达 5%,既没有导致诸如发红和眨眼这样的刺激症状、也没有其它不需要的副作用。Chetoni P 等在 1994 年《国际药物杂志》(Int. J. Pharm.) 105, 147-155 中报导:例如,就舒喘灵而言,尽管相应酯化前体药物的合成可以提高有效性,但是不会防止其刺激作用。已经作为二新戊酰酯形式的肾上腺素前体药物在市场上销售的肾上腺素异戊酯可在长期应用过程中使诸如眼内和眉弓内疼痛这样的副作用增加以及角膜血管化和浑浊化。(Salminen L 等《眼科药理治疗杂志》(J. Ocul. Pharmacol. Ther.) 11, 37-40, 1995)。匹罗卡品前体药物的体内应用与眼部刺激相关(Saarinen-Savolainen P 等《国际药物杂志》(Int. J. Pharm.) 133, 171-178, 1996; Suhonen P 等《国际药物杂志》(Int. J. Pharm.) 127, 85-94, 1996)。

就其有利特征而言,CHF 1035 可以有利地用于制备青光眼治疗的眼用组合物。甚至更优选相应的(-)-(S)对映体的应用,它对 α_2 和 DA_2

受体的选择性约为外消旋物的 2 倍。

本发明除包括 CHF 1035 外还包括在氨基上不带有甲基的类似衍生物。本发明的化合物可以以其与诸如盐酸和氢溴酸这样的无机酸形成的盐或与诸如乙酸、酒石酸和柠檬酸这样的有机酸形成的盐的形式使用。

所用活性组分的量随患者年龄和青光眼的严重程度的不同而改变。

一般来说,活性组分的浓度在 0.001 - 5% 的范围、优选 0.01 - 1.0 %。

就眼部给药而言,可以通过使用常规的添加剂和赋形剂将所述化合物配制成水溶液或软膏、霜剂或凝胶的形式。

用于本发明化合物的优选载体是那些由无菌等渗水溶液组成的用于滴眼液给药的物质,它们包括诸如羟丙基甲基纤维素这样的粘度增加剂、诸如 EDTA 或亚硫酸氢钠这样的稳定剂、诸如苯扎氯铵或三氯叔丁醇这样的防腐剂。

通过使用诸如硼酸盐、碳酸盐或磷酸盐这样的常规缓冲剂将眼用组合物的 pH 有利地调节至 3.0 - 7.5。优选将 pH 调节至 4.0 - 5.0,从而尽可能避免为控制角膜前区的生理环境而使用缓冲液。

通过下列实施例来具体地解释本发明。

实施例 1 - 表观分配系数的测定

根据所述化合物在 1-辛醇与磷酸盐缓冲溶液(50mM; pH 1.4、5.5、6.5 和 7.4)之间的分布来测定 CHF 1035 的表观分配系数($\log P_{app}$)。在进行分配研究前,通过剧烈振摇 24 小时使磷酸盐缓冲溶液和 1-辛醇彼此饱和。将已知浓度的溶于磷酸盐缓冲溶液的 CHF 1035 与适宜体积的饱和 1-辛醇一起振摇 60 分钟。在振摇后,通过离心分离各相并在分配前后通过 HPLC 测定 CHF 1035 在缓冲相中的浓度。将表示为平均值 $\pm$ SD(标准偏差)的结果报导在表 1 中。

表 1. CHF 1035 的表观分配系数($\log P_{app}$, 平均值 $\pm$ SD, n=3)

缓冲溶液的 pH	Log P _{app} (平均值±SD, n=3)
4.5	0.17±0.02
5.5	0.17±0.01
6.5	0.20±0.08
7.4	0.75±0.02

CHF 1035 是一种 $pK_a=9.4$ 的碱, 因此, 其 $\log P_{app}$ 值随 pH 的增加而增加。表观分配系数较高对眼部吸收更为有利。然而, 应将酸水溶液作为滴眼液给药用的载体, 这是因为 CHF 1035 在这样的 pH 范围内具有更好的化学稳定性。相应未酯化衍生物的理论 $\log P_{app}$ 在 pH 7.4 下的结果是 -0.9。

实施例 2 - 单一剂量在对正常眼压 (normotensive) 家兔给药后的眼内压 (IOP) 研究

将水 (pH 4.5, 用氯化钠制成等渗) 选作 IOP-研究的载体。不使用缓冲溶液以便尽可能小地控制角膜前区的生理环境。选择 pH 为 4.5 以便给 CHF 1035 提供良好的稳定性。

研究 5 种浓度的 CHF 1035 (0.01、0.05、0.2、0.5 和 1.0 % w/v)。将溴莫尼定 (0.2 % w/v) 用作阳性对照且将载体 (pH 4.5 的水) 用作阴性对照。

所用的实验动物是任意两种性别的正常眼压 Dutch Belted 家兔 (n=6)。将测试溶液的单一滴剂 (25 μ l) 以单侧方式滴注入左眼 (治疗眼)。在局部给予滴眼液前 1 小时和 0 小时以及给药后 0.5、1、2、3、4、5、6 和 7 小时测定家兔的 IOP (治疗眼和未治疗眼)。将给予滴眼液时 (0 小时) 的 IOP 用作基线值。使用 BioRad 呼吸气量测定器 (Pneumatometer) 测定 IOP。对 IOP 测定程序的更具体的描述可以在《药物研究》(Pharm. Res.) 14, 1738-1743, 1997 和《最新眼科研究》(Curr. Eye Res.) 14, 791-797, 1995 中找到。全部研究均

使用随机交叉设计来设定。在两次给药之间使各家兔有至少 72 小时的洗出时间。通过记录局部给予滴眼液后眼睑闭合的程度来评价经滴入滴眼液所造成的刺激。

将表示为从基线的改变的作用 (mmHg) 报导在表 2 和 3 中、为平均值 $\pm$ SEM (平均值的标准误差)。

CHF 1035 在局部给药入正常眼压家兔后使经治疗的眼内 IOP 显著降低。然而, 在未治疗的眼内没有观察到明显的 IOP 降低, 将这种情况看作是有利的。在未治疗眼内的最低 IOP 作用可能意味着最低程度的系统性吸收和严重系统性副作用的危害降低。

CHF 1035 表现出迟缓的起效作用, 这可能是因其前体药物性质所导致的。IOP 最大程度的降低发生在使用 0.2% - 1.0% 剂量的 5 - 6 小时之间。就较小剂量 (即 0.01% - 0.05% 的剂量) 而言, 最大程度的 IOP 降低倾向于较早发生。该前体药物还可以延长 CHF 1035 的作用期限。

局部给予 (单一剂量) CHF 1035 不会导致对家兔眼部的显著刺激: 在局部给予 (25 μ l) 的 0.5%、0.2%、0.05% 和 0.01% 的 CHF 1035 溶液后没有观察到眼睑的闭合。

CHF 1035 还表现出比溴莫尼定更为有效的降 IOP 的结果且具有比溴莫尼定更为延长的作用期限。

在给予载体后没有观察到明显的 IOP 变化: 在经治疗的眼内和未经治疗的眼内的 IOP 改变分别为 -1.1 - 1.4mmHg 和 0.3 - 1.5mmHg。

表 2. 单侧给予测试溶液后在经治疗的正常眼压家兔(n=6)的眼内的眼内压 (IOP) 改变 (平均 mmHg $\pm$ SEM)

剂量 (% w/v)	时间 (分钟)									
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	
水 *	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.4	-0.9 ± 0.4	-0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.6	-0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.7	-0.4 ± 0.9	0.6 ± 0.9	
1.0 % CHF	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.9	0.4 ± 1.0	0.1 ± 0.9	-3.2 ± 1.8	-4.9 ± 1.5	-5.8 ± 1.6	-6.6 ± 1.6	-5.3 ± 1.5	
0.5 % CHF	0.0 ± 0.0	1.8 ± 0.6	1.2 ± 0.7	0.1 ± 0.7	-5.0 ± 1.2	-5.6 ± 0.6	-7.9 ± 0.9	-6.9 ± 0.8	-7.0 ± 0.8	
0.2 % CHF	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.9	-0.4 ± 1.1	-2.1 ± 0.7	-6.0 ± 0.9	-6.3 ± 1.0	-7.6 ± 1.5	-6.9 ± 1.0	-5.7 ± 1.1	
0.05 % CHF	0.0 ± 0.0	-0.4 ± 0.5	-3.3 ± 0.4	-6.5 ± 0.9	-6.3 ± 0.9	-6.7 ± 0.8	-6.4 ± 0.8	-5.5 ± 0.7	-4.3 ± 0.5	
0.01 % CHF	0.0 ± 0.0	-1.9 ± 0.9	-4.2 ± 1.1	-5.3 ± 0.7	-5.0 ± 1.0	-4.5 ± 1.3	-4.3 ± 0.9	-2.6 ± 0.6	-1.3 ± 0.8	
0.2 % Brim.	0.0 ± 0.0	-2.7 ± 0.9	-7.8 ± 0.9	-6.2 ± 1.4	-3.9 ± 0.8	-3.4 ± 0.7	-2.4 ± 0.7	-0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.3	

*n= 12 (2 X 6) 而不是 6

CHF = CHF 1035 HCl

Brim. =溴莫尼定

表 3. 单侧给予测试溶液后在未治疗的正常眼压家兔(n=6)的眼内的眼内压 (IOP) 改变 (平均 mmHg±SEM)

剂量 (% w/v)	TIME (min)									
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	
水 *	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.5	-0.4 ± 0.3	0.0 ± 0.5	-0.2 ± 0.4	-0.4 ± 0.4	-0.7 ± 0.7	0.3 ± 0.8	0.9 ± 0.4	
1.0 % CHF	0.0 ± 0.0	2.2 ± 0.9	1.2 ± 1.2	1.0 ± 0.8	-2.5 ± 1.3	-1.8 ± 0.6	-0.7 ± 0.8	-0.2 ± 1.1	-0.9 ± 1.0	
0.5 % CHF	0.0 ± 0.0	2.9 ± 0.8	2.4 ± 0.7	1.4 ± 0.4	0.0 ± 0.5	-0.2 ± 0.7	-0.9 ± 0.4	-0.7 ± 0.6	-0.2 ± 0.3	
0.2 % CHF	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.8	0.5 ± 1.2	0.0 ± 0.9	-1.5 ± 1.2	-1.6 ± 1.1	-1.1 ± 1.1	-0.7 ± 1.0	0.0 ± 0.8	
0.05 % CHF	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.6	0.1 ± 0.7	-1.5 ± 0.8	-0.4 ± 1.0	-1.0 ± 0.4	-1.9 ± 0.9	-0.6 ± 1.2	0.3 ± 0.7	
0.01 % CHF	0.0 ± 0.0	-1.0 ± 1.1	-1.9 ± 1.2	-1.6 ± 1.0	-0.5 ± 0.7	-1.4 ± 0.7	-1.7 ± 0.4	0.0 ± 0.6	0.4 ± 0.7	
0.2 % Brim.	0.0 ± 0.0	-3.2 ± 1.2	-8.7 ± 0.8	-3.3 ± 1.3	-1.7 ± 0.9	-2.1 ± 1.0	-0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.6	0.0 ± 0.6	

*n=12 (2 X 6) 而不是 6
CHF = CHF 103S HCl
Brim. = 溴莫尼定

实施例 3 - 对水量增加的 IOP 家兔给予单一剂量后的眼内压 (IOP) 研究

在 20 只新西兰白化体家兔中进行与安慰剂对比的研究以便评价 CHF 1035 在单一给药后的作用。对麻醉家兔的双眼测定基础眼内压 (IOP)。各眼接受 2 滴含有 5% 药物的生理盐水。对照组动物仅接受生理盐水。1 小时后, 通过口服途径对动物给予总量为 200ml 的蒸馏水。IOP 在约 1 小时内升高并在约 3 小时后正常, 当没有观察到两眼之间 I 的 OP 差异时, 相应的眼压测量曲线重叠。通过使用 Goldman 眼压计测定 IOP 并在给予水后 1 小时进行重复测定。

附图 1 表示水负载后 CHF 1035 对家兔眼内压 (IOP) 的作用。将数值表示为平均值 ($SE^1 = 1.6-2.7$)。将每组中眼的总数列在括号内。

可以理解的是用 CHF 1035 预治疗的动物表现出的 IOP 值明显低于对照组动物。

¹ 标准误差

实施例 4 - 对水量增加的 IOP 家兔反复给药后的眼内压 (IOP) 研究

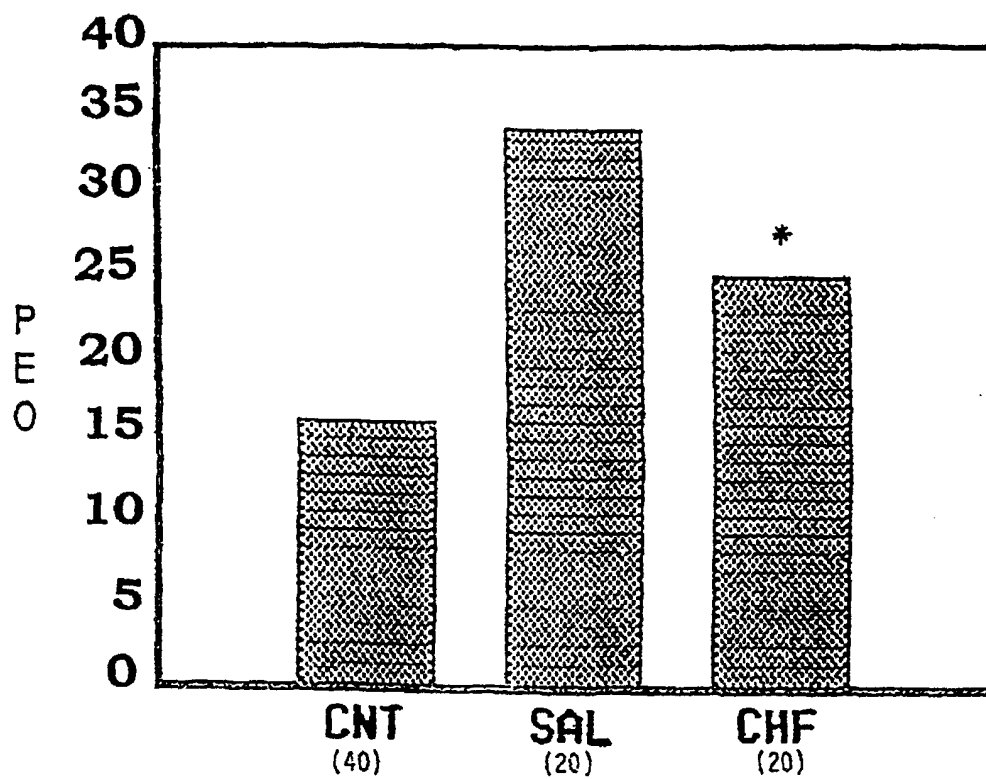
在 20 只新西兰白化体家兔中进行的与安慰剂对比的研究中测试反复给药后 CHF 1035 的功效。为了诱发 IOP 的缓慢升高, 给各动物经眼内注入 0.5mg/天的 α -胰凝乳蛋白酶 5 天。从治疗的第一天开始每隔 6 小时给各眼滴入 2 滴含有 5% 所述药物的生理盐水。对照组动物仅接受生理盐水。

在注射前和随后直到第 10 天之间的每天, 如实施例 1 中所述进行 IOP 测定。

附图 2 报导了 CHF 1035 对注射 α -胰凝乳蛋白酶后家兔 IOP 的作用。将数值报导为平均值 ($SE = 1.2-2.6$; $n=20$ /组)。

在注射 α -胰凝乳蛋白酶前 IOP 值是相似的。然而, 用 CHF 1035 治疗的动物表现出的 IOP 显著低于用安慰剂治疗的动物。此外, 在整个治疗周期过程中该药剂表现出良好的耐受性并且没有诱发眼部刺激和/或不适感。

图1



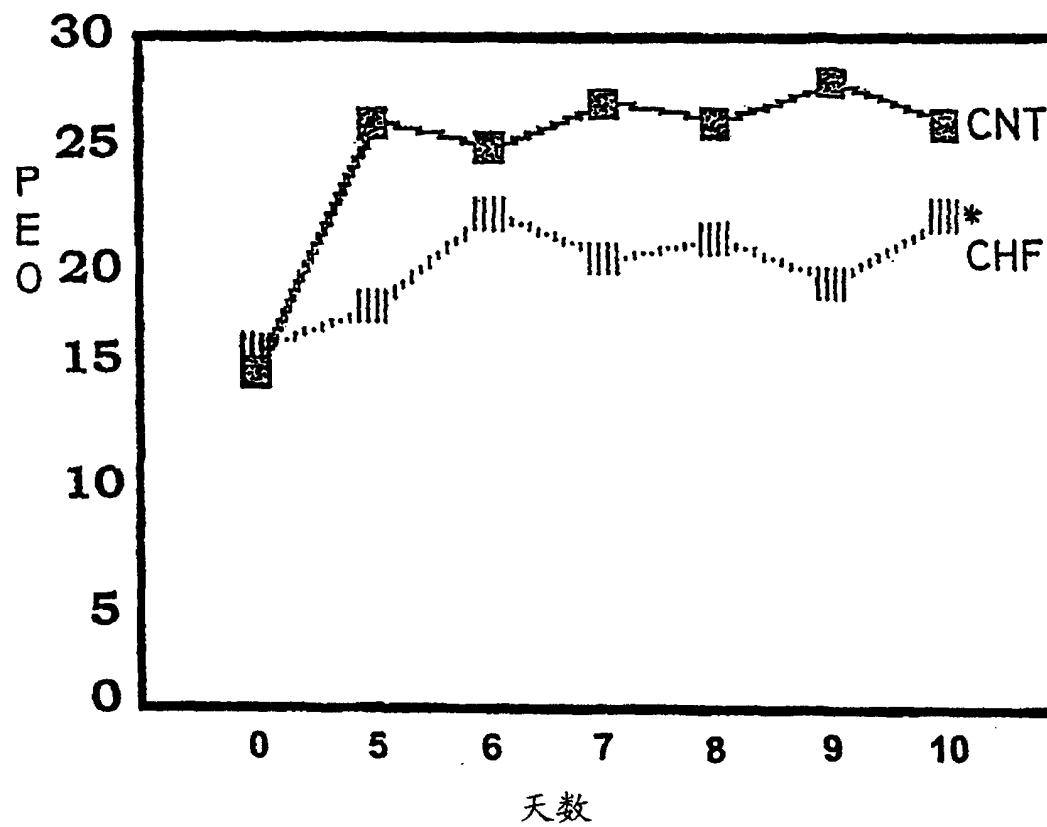
CNT= Icarico idrico 前的对照值 (合并两组的值)

SAL=用生理盐水治疗的动物

CHF=用CHF1035治疗的动物

* 与SAL组相比有显著性差异, $P < 0.05$ (双向ANOVA)

图 2



CNT=对照值。

CHF=用CHF1035治疗的动物。

* 与对照组相比有显著性差异, $P < 0.05$ (双向ANOVA)