



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101600426 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 25

(21) 申请号 200780044301. 2

(22) 申请日 2007. 12. 27

(30) 优先权数据

06380338. 1 2006. 12. 28 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 05. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/064591 2007. 12. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02008/080955 EN 2008. 07. 10

(73) 专利权人 雷瑟尔股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

(72) 发明人 何塞·瑞波利斯莫利纳

弗朗西斯科·普比尔科伊

玛丽萨贝尔·莫瑞尔曼奇尼

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 韩克飞

(51) Int. Cl.

A61K 31/34 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 43/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1863905 A, 2006. 11. 15,

CN 1863905 A, 2006. 11. 15,

审查员 潘晓娇

权利要求书 1 页 说明书 6 页

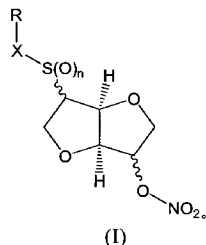
(54) 发明名称

用于治疗肠道疾病的异山梨醇单硝酸酯衍生物

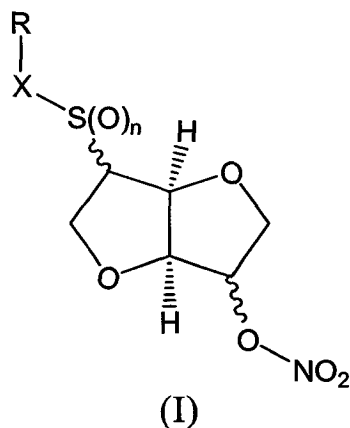
(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 化合物或其互变异构体、药物可接受的盐、前药或溶剂化物作为活性成分在制备用于预防和 / 或治疗肠道疾病的药物组

合物中的用途：



1. 通式 (I) 化合物或其互变异构体或药物可接受的盐作为活性成分在制备用于预防和 / 或治疗肠道炎症的药物组合物中的用途：



其中：

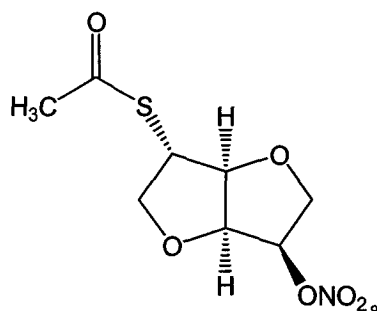
n 是 0；

X 是 $-(C=O)-$ ；

R 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 $(C_{1-6}$ 烷基) C_{3-8} 环烷基或 $(C_{1-6}$ 烷基) C_{4-8} 环烯基。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中 R 是 C_{1-6} 烷基。

3. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述化合物是由下式表示的 2-乙酰基硫代异山梨醇 5-单硝酸酯：



用于治疗肠道疾病的异山梨醇单硝酸酯衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及通式 (I) 的二脱水己糖醇单硝酸酯的二硫化物、硫化物、亚砷和砷衍生物,其互变异构体、药物可接受的盐、前药和溶剂化物在预防和 / 或治疗肠道疾病中的用途。

背景技术

[0002] 炎症性肠病 (IBD) 是由未知原因引起的、造成大肠和小肠粘膜的慢性炎症或溃疡的疾病的上位术语。该炎症性肠病包括诸如溃疡性结肠炎和克罗恩病的疾病。

[0003] 目前可用的对 IBD 的医学治疗通常涉及针对抑制胃肠道炎症的药物疗法。治疗 IBD 最常用的药物是诸如水杨酸盐的抗炎药物。水杨酸盐制剂可有效地治疗轻微的至中度的疾病。水杨酸盐的实例包括柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪和美沙拉嗪。为了使治疗效果最大化,所有这些药物均以高剂量口服给药。这些药物不是没有包括胃灼热、恶心、呕吐、腹泻和头痛在内的副作用。患有更严重 IBD 的人能够被诸如泼尼松和氢化可的松的皮质类固醇治疗,它们在治疗 IBD 中比水杨酸盐更有效和更快速起效,但它们具有潜在的副作用。在对水杨酸盐或皮质类固醇不响应的 IBD 患者中,使用抑制免疫系统的药物。然而,免疫抑制剂导致感染风险增加、肾衰竭,并且会增加住院治疗的需要。还能够给予诸如止泻药、通便剂和止痛剂的药物以帮助缓解症状。由于对 IBD 的所有可用的药物治疗在一定程度上令人不满意并且经常无效,目前仍然亟需能够治疗 IBD 并防止恶化的新颖药物。

[0004] 在与诸如心血管疾病的由 NO 通道缺陷介导的不同的病理学疾病状态相关的很多研究中已使用或评价了二脱水己糖醇单硝酸酯的二硫化物、硫化物、亚砷和砷衍生物 [W000/20420 和 W02005/037842]。然而,所有这些研究均未确认这些化合物能够有效地治疗诸如肠道炎症的肠道疾病。

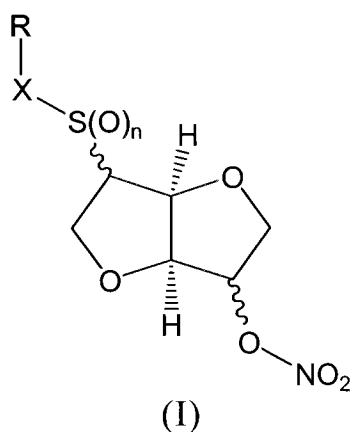
[0005] 发明概述

[0006] 本发明人惊奇地发现,通式 (I) 化合物,尤其是 2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯,对于肠道疾病,尤其是肠道炎症,具有潜在的治疗效果。

[0007] 这些化合物的新用途是基于通过在受到诸如肠道炎症等的不同刺激的动物中进行的体内实验获得的结果,其中已观察到通式 (I) 化合物的给药显著降低了副作用。因此,这些化合物在降低由不同刺激造成的肠道疾病中具有很高的效力。

[0008] 因此,本发明涉及通式 (I) 化合物或其互变异构体、药物可接受的盐、前药或溶剂化物作为活性成分在制备用于预防和 / 或治疗肠道疾病的药物组合物中的用途:

[0009]



[0010] 其中：

[0011] n 是选自 0、1 和 2 的整数；

[0012] X 是 $-S(O)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 或单键，其中 m 是选自 0、1 和 2 的整数，前提是当 X 是 $-(C=O)-$ 时 n 是 0；

[0013] R 是氢或基团 R^a ，其中 R^a 选自：

[0014] C_{1-6} 烷基；

[0015] C_{2-6} 烯基；

[0016] C_{3-8} 环烷基；

[0017] C_{3-8} 环烷基，其中一个 CH_2 基团被 O、S、NH 或 NCH_3 替换；

[0018] C_{4-8} 环烯基；

[0019] 苯基；

[0020] 吡啶基；

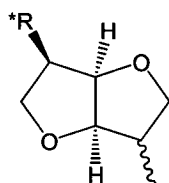
[0021] 硫代苯基；

[0022] 亚硝酰基；

[0023] S-半胱氨酰基；

[0024] S-谷胱苷肽基；以及

[0025]



[0026] 其中 R^* 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、乙酰氧基、羟基、 ONO_2 和卤素；

[0027] 并且其中 R^a 被独立选自下列基团的一至三个基团任选取代： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、乙酰氧基、羟基、 ONO_2 和卤素。

[0028] 在具体的实施方案中，所述肠道疾病是肠道炎症。

[0029] 另一方面，本发明涉及用于治疗或预防肠道疾病的上文所定义的通式 (I) 化合物。

[0030] 最后，另一方面，本发明涉及预防和 / 或治疗肠道疾病的方法，所述方法包括向需要该方法的患者给予治疗有效量的上文所定义的通式 (I) 化合物或其互变异构体、药物可

接受的盐、前药或溶剂化物。

[0031] 发明详述

[0032] 在本发明所用的通式 (I) 化合物的上述定义中, 下列术语具有所指明的含义:

[0033] 本文所用的“ C_{1-6} 烷基”是指直链或支链的烃链基团, 其由碳和氢原子组成, 不含不饱和, 具有一至六个碳原子, 并且通过单键与分子其余部分连接, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等等。

[0034] 本文所用的“ C_{2-6} 烯基”是指直链或支链的由碳和氢原子组成的链烯基部分, 具有一至六个碳原子和至少一个双键, 当可适用时, 该双键可为 E 或 Z 立体化学, 例如乙烯基、烯丙基、1-丁烯基和 2-丁烯基、以及 2-甲基-2-丙烯基。

[0035] 本文所用的“ C_{3-8} 环烷基”是指由碳和氢原子组成的脂环基团, 其具有三至八个碳原子, 例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0036] 相应地, 本文所用的术语“ C_{3-8} 环烷基, 其中一个 CH_2 基团被 O、S、NH 或 NCH_3 替换”是指具有三至八个碳原子的脂环基团, 其中一个 CH_2 基团被 O、S、NH 或 NCH_3 替换, 例如四氢吡喃、四氢呋喃、吡咯烷、哌啶和四氢噻吩。

[0037] 本文所用的“ C_{4-8} 环烯基”是指由碳和氢原子组成的脂环基团, 其具有四至八个碳原子, 如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0038] 本文所用的“卤素”是指氟、氯、溴或碘, 其中优选溴。

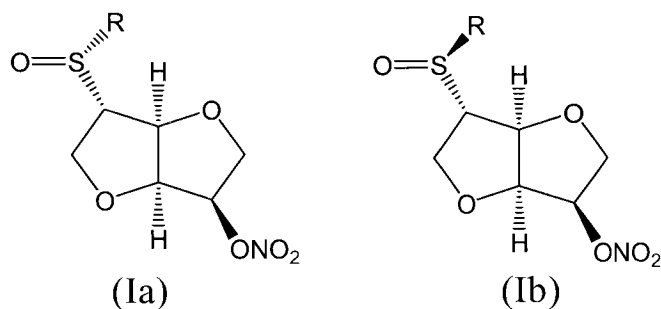
[0039] 优选地, R 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、(C_{1-6} 烷基) C_{3-8} 环烷基、(C_{1-6} 烷基) C_{4-8} 环烯基、苯基或 (C_{1-6} 烷基) 苯基, 其中尤其优选 C_{1-6} 烷基。

[0040] 还优选通式 (I) 中 m 和 n 中一个或两个是 0。

[0041] 还优选 X 表示单键或 -S-。

[0042] 尤其优选在通式 (I) 化合物中, $RXS(O)_n-$ 和 ONO_2 相对于环平面互为反式。通式 (I) 化合物还包括通式 (Ia) 和 (Ib) 所示的 (R) 和 (S) 非对映异构体:

[0043]



[0044] 尤其优选的通式 (I) 化合物是:

[0045] 2-硫代异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0046] 5,5'-二硝酸-2,2'-二硫代二异山梨醇酯;

[0047] 2-甲基硫代异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0048] 2-[(R)-甲基亚磺酰基]异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0049] 2-[(S)-甲基亚磺酰基]异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0050] 2-甲基亚磺酰基异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0051] 2-甲基磺酰基异山梨醇 5-单硝酸酯;

[0052] S-亚硝基-2-硫代异山梨醇 5-单硝酸酯;

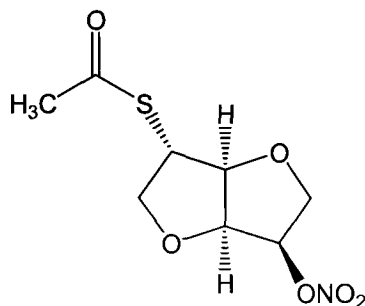
[0053] 2-(四氢吡喃-2-基-硫代)异山梨醇 5-单硝酸酯；

[0054] 2-(异山梨醇基-2'-二硫代)异山梨醇 5-单硝酸酯；以及

[0055] 2-(5'-乙酰氧基异山梨醇基-2'-二硫代)异山梨醇 5-单硝酸酯。

[0056] 此外,尤其优选使用 2-乙酰基硫代-异山梨醇-5-单硝酸酯、其互变异构体、药物可接受的盐、前药或溶剂化物作为活性成分制备用于预防和/或治疗肠道疾病的药物组合物；

[0057]



[0058] 在具体实施方案中,所述肠道疾病是肠道炎症。

[0059] 除非另外指明,本发明中所用的化合物还旨在包括那些仅在存在一个或多个同位素富集的原子上不同的化合物。例如,具有本发明的结构,但氢被氘或氟替换或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳或 ^{15}N - 富集的氮替换的化合物在本发明的范围内。

[0060] 术语“药物可接受的盐、溶剂化物、前药”是指当向接受者给药时能够(直接或间接)提供本文所述化合物的任何药物可接受的盐、酯、溶剂化物或任何其它化合物。然而,应当理解,非药物可接受的盐也落在本发明的范围内,因为它们可用于制备药物可接受的盐。盐、前药和衍生物的制备能够通过本领域已知的方法进行。

[0061] 例如,本发明所用的化合物的药物可接受的盐通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐是通过例如使这些化合物的游离酸或碱的形式与计量量的适当的碱或酸在水或有机溶剂或二者的混合物中反应而制备的。通常,优选诸如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等的非水介质。酸加成盐的实例包括无机酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐;以及有机酸加成盐,例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐和对甲苯磺酸盐。碱加成盐的实例包括无机盐,例如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、镁盐、铝盐和锂盐;以及有机碱盐,例如乙二胺、乙醇胺、N, N'-二亚烷基乙醇胺、三乙醇胺、葡糖胺和碱性氨基酸盐。

[0062] 尤其偏爱的衍生物或前药是当将这样的化合物向患者给药时增加本发明化合物的生物利用度(如通过允许口服给药的化合物更容易被吸收入血液中)的那些衍生物或前药或者是相对于母体物质增强母体化合物向生物腔室(如脑或淋巴系统)输送的那些衍生物或前药。

[0063] 术语“前药”以其最广泛的意义使用并涵盖在体内转化为本发明化合物的那些衍生物。这样的衍生物是本领域技术人员容易想到的,并且根据分子中存在的官能团包括但不限于本发明化合物的下列衍生物:酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐磺酸酯、氨基甲酸酯以及酰胺。生产特定活性化合物的前药的公知方法的实例是本领域技术人员已知的并且能够见于例如 Krogsgaard-Larsen et al. “Textbook of Drugdesignand Discovery(药物设计

和发现教科书)”Taylor & Francis(april 2002)。

[0064] 本发明所用的化合物可以是作为游离化合物或作为溶剂化物(如水合物)的晶体形式。

[0065] 本发明所用的通式(I)化合物或其盐或溶剂化物优选为药物可接受的或基本纯的形式。药物可接受的形式是指例如除去诸如稀释剂和载体的通常药物添加剂之外具有药物可接受的纯度水平,并且不包括通常剂量水平下被认为有毒的物质。原料药的纯度水平优选高于50%,更优选高于70%,最优选高于90%。在优选的实施方案中,其为高于95%的通式(I)化合物或其盐、溶剂化物或前药。

[0066] 取决于手性中心的存在和/或取决于多重键的存在(例如Z、E),由通式(I)表示的本发明所用的化合物能够包括对映异构体。纯的异构体、对映异构体或非对映异构体以及其混合物均在本发明的范围内。

[0067] 本发明所用的通式(I)化合物能够通过现有的合成方法获得。这些方法的某些实例描述于W02005/037842以及其中的参考文献中。将这些文献的内容的全文以参考的方式并入本文。

[0068] 在本发明的具体实施方案中,在肠道疾病的治疗中所用的通式(I)化合物被以治疗有效的量与一种或多种药物可接受的载体、佐剂或赋形剂一起配制为合适的药物组合物。

[0069] 药物组合物可以以不同制剂的形式给药。非限制性的实例为口服给药制剂,如片剂、胶囊、糖浆或混悬剂;眼科给药制剂,如溶液剂、混悬剂、软膏或药膏;以及肠胃外给药制剂,如水性或非水性无菌注射溶液剂或者水性和非水性无菌混悬剂。此外,药物组合物可包括局部组合物,如药膏、软膏或糊剂;或者透皮制剂,如贴剂或膏药。药物组合物还可被配制为用于阴道或直肠给药,如直肠凝胶或栓剂。

[0070] 通常,本发明所用化合物的有效给药量会取决于所选化合物的相对效力、被治疗疾病的严重性以及患者的体重。然而,活性化合物通常会每日给药一次或多次,例如每日1次、2次、3次或4次,通常每日总剂量为0.01至100mg/kg/日。

[0071] 本发明所用化合物还可以与其它药物一起给药以提供联合疗法。其它药物可形成同一组合物的一部分,或者以单独的组合物形式被提供以便同时或不同时给药。

[0072] 在另一具体的实施方案中,本发明涉及通式(I)化合物或其互变异构体、药物可接受的盐、前药或溶剂化物在制备用于治疗/或预防肠道疾病的药物组合物中的用途。在优选的实施方案中,所述肠道疾病是肠道炎症。

[0073] 在受到诸如高肠道炎症的不同刺激的动物的体内实验已显示通式(I)化合物的给药显著降低副作用。因此,这些化合物在降低由不同刺激引起的肠道疾病方面具有很高的效力。

实施例

[0074] 实施例1.-用2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯对患有吡啶美辛诱导的肠道炎症的小鼠给药所得到的结果

[0075] 如先前在Porras M., Martin MT., Soler M. and Vergara P., “Intestinal motor disorders associated with cyclical bacterial overgrowth in a rat model

of enteritis(与小肠炎的大鼠模型中轮状细菌的过度生长相关的肠道动力障碍)”。Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2004), 287 :G58-G64 和 Porras M., Martin MT., Torres R. and Vergara P., “Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse and quiescent phases in a rat model of IBD(轮状上调的 iNOS 和长期下调的 nNOS 是 IBD 的大鼠模型中恶化和静止期的基础)”。Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2006), 290 :G423-G430 中所述,通过皮下注射给予两次 7.5mg/kg 的吡哌美辛而诱导肠道炎症。

[0076] 一旦肠道炎症被诱导后,一组小鼠用每 kg 体重 30mg 的化合物 2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯处理,该化合物被溶于水并口服给药。为了进行数据比较,结构类似于 2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯的化合物异山梨醇-5-单硝酸酯(IS-5-MN)也被给予另一组小鼠。

[0077] 在使用特定的 ELISA 试剂盒(HyCult biotechnology, Uden, The Netherlands)离心后,测量髓过氧化物酶(MPO)活性作为均质组织样品中的炎症指数。此外,由于当上皮细胞发炎时肠道粘膜的屏障功能被破坏并且因此暴露的细菌跨过膜并进入血流,通过如[M Mainous MR., Tso P., Berg R. D. and Deitch E. A., Arch Surg(1991) 126 :33-37]所述检测肠系膜淋巴结中的存活肠道菌来测量细菌移位作为炎症程度的额外量度。

[0078] 对系统性炎症的模型中细菌移位的途径、数量和持续时间研究如 Arch Surg 126 :33-37, 1991 中所述进行。细菌移位被表示为阳性培养物的数目相对于每一组中样品的总数目,并且动力活性被测量为收缩活性,所述收缩活性表示为每分钟在十二指肠处记录的自发收缩的数目。结果在表 1 中给出。

[0079] 表 1

组别	细菌移位		MPO 活性 ng/ml	收缩 min
	大肠杆菌	肠球菌		
对照	1/6	0/6	5±1	0.25±0.1
肠道炎症	4/6	4/6	25±2	0.6±0.1
IS-5-MN	3/6	3/6	19±4	0.5±0.1
2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯	2/6	1/6	10±2*	0.2±0.1

[0081] 这些结果指出,与结构类似的化合物相比,化合物 2-乙酰基硫代异山梨醇-5-单硝酸酯导致 MTO 活性的显著降低。此外,还降低了细菌移位,防止细菌进入血流,从而证实了本发明化合物在治疗肠道炎症中的应用。