

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119740.9

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/38

[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]173,502

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 G·J·库里南

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

A61K 31/445

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抑制血管舒缩症状和护理有关绝经后综合征心理障碍的方法

[57]摘要

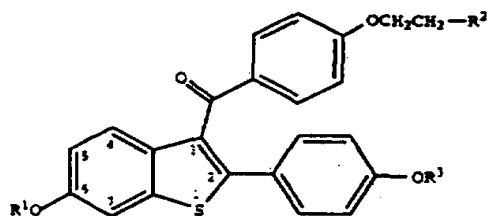
抑制血管舒缩症状和护理有关绝经后综合征的心理障碍的方法,该方法包括给需要治疗的妇女施用有效量的 I 式化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物。

其中 R¹ 和 R² 各自独立地为氢、-CH₃、

$\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{烷基})$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--Ar}$,

这里 Ar 为任意取代的苯基,

R² 系选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

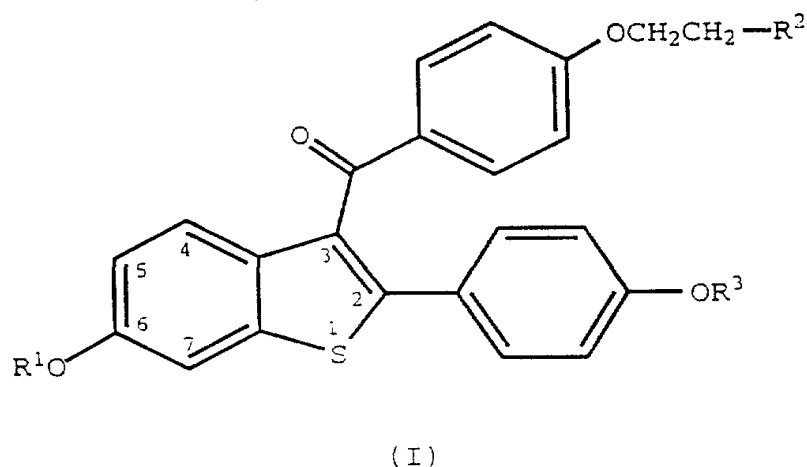


(I)

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 适用于抑制血管舒缩症状和护理有关绝经后综合征的心理障碍的药物组合物, 该组合物含有下式化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物作为活性成分,



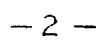
其中 R^1 和 R^3 各自独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{烷基})$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$,
这里 Ar 为任意取代的苯基,

R^2 选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物为其盐酸盐。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述组合物适用于预防给药。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物为下式化合物或其盐酸盐,



说明书

抑制血管舒缩症状和护理有关绝经后综合征

心理障碍的方法

人们注意到在整个人类历史过程中，到达绝经年龄的妇女遭受与卵巢功能退步有关的各种症状的困扰。虽然不能清楚地明白这些症状的病因学，但是它显然与天然激素的减少和失衡、特别是与性有关的激素、更具体地说与雌激素产生的减少有关系。许多症状与通常称为的“绝经后综合征”有关。在不同的患者之间以及对于同一患者，所述症状通常是高度特异反应性的，并且有不同的严重程度和持续时间长度。许多症状是严重的，并且有时威胁到生命，如骨质疏松、血脂过多和Ⅱ型糖尿病。一些症状是不太严重的，但是会引起许多疼痛和/或折磨，如潮热、心悸、萎缩性阴道炎、关节疼痛和肌无力。还有的其他症状属于心理学的性质，如头疼、头晕、注意力不集中、失眠、感情淡漠、无力、抑郁和无用的感觉。上述心理学症状或许是所有绝经后综合征中最具有特异反应性的，并且也是最少被理解的。许多问题有争论，有人认为不存在象实际精神病学综合征一样的绝经后综合征，但是下述事实是不能否定的：在绝经后妇女中上述症状是普遍的并且在绝经一开始它们就会出现。很显然，上述心理学症状或者是在中枢或外周神经系统中雌激素缺乏的直接的影响，或者上述症状是雌激素缺乏的血管舒缩作用的结果，例如影响睡眠的潮热可以引起常见的疲劳和倦怠。

本发明的主题涉及治疗与绝经有关的血管舒缩和心理学症状。主要的和最常见的血管舒缩症状是潮热和/或潮红以及由此所致的出汗。潮热是令人窘迫的、不舒适的,并影响睡眠。较少常见的症状是有关心律的心悸,这些通常虽然不是病理性的,但可以使人非常惊恐并会引起不适。最少见的血管舒缩症状是关节疼痛和肌无力。另外,治疗有关的心理学症状是本发明的主题,虽然不明白所述治疗是由于对神经系统的直接作用还是对血管舒缩异常治疗的间接效果。

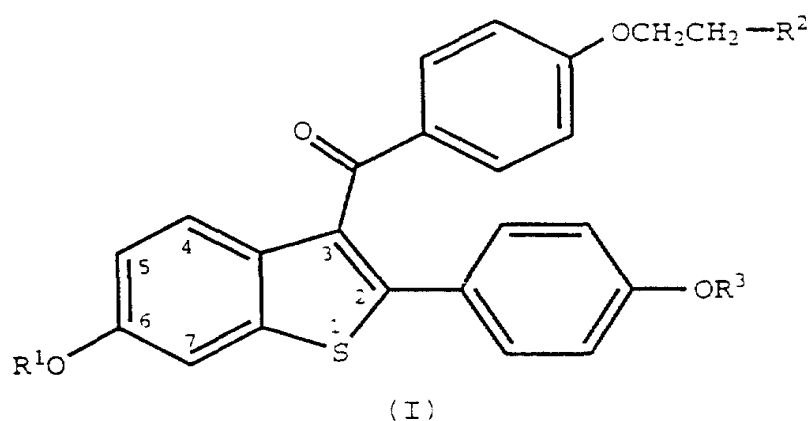
目前有一个经许可的治疗绝经后妇女上述症状的方法,该方法是施用外源性雌激素类或激素替代疗法。虽然该疗法是非常有效的,但是它却伴有一些严重的不利因素。与施用雌激素类有关的十分严重的不利因素是子宫内膜癌的威胁,因此必须与孕激素一起施用,或者依次与雌激素连续施用,以减低上述危险。由于孕激素消极的心理副作用,因此在激素替代疗法中包括孕激素使该疗法对大多数妇女没有吸引力。另外,加入的孕激素可以使雌激素的一些正性作用(如控制血脂过多)无效。许多妇女不喜欢激素替代疗法的其他副作用,如月经的恢复、体重增加、乳房组织的触痛。虽然激素替代疗法在治疗许多与绝经有关的血管舒缩和心理学症状中总的结果是有效的,但是只有少数的患者适应。因此,上述症状更好的治疗方法会是有用的。

人们对激素(如雌激素)的药理学作用不够理解,并且在许多情况下是相互矛盾的,例如由于某些组织对雌激素的不合适反应所引起的子宫内膜异位在一些情况下可以通过施用雌激素进行治疗,而在另一些情况下可以通过施用雄激素进行治疗。在疾病的治疗中激素的具体反应是什么通常不清楚,因此必须根据每个病例研究各个

疾病。

甾体激素如何作用的分子机理了解得较清楚，因为已知在细胞液中激素与特定的受体相结合。该激素-受体复合物易位到靶细胞核上，在这里复合物调节基因功能。因此，可以说该激素是一基因调节分子。不能准确知道的是在所述细胞中那些基因被活化或被抑制，或者在各个靶细胞中相同的激素是否以同样的方式起作用。在激素的药理学中人们可能还缺乏关于各种激素具有的无数令人惊奇和相互矛盾作用的了解。

本发明提供了抑制血管舒缩症状和护理有关绝经后综合征的心理障碍的方法，该方法包括给需要治疗的妇女施用有效量的式 I 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物，



其中 R^1 和 R^3 各自独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基) 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$ ，

这里 Ar 为任意取代的苯基，

R^2 系选自吡咯烷基 (Pyrrolidino)、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

本发明涉及发现经选择的 2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩类 (苯并噻吩类) 化合物 (式 I) 可用于抑制血管舒缩症状和护理有关绝经

后综合征的心理障碍。本发明提供的治疗方法通过给需要治疗的人施用一定剂量的能有效地抑制血管舒缩症状和有关绝经后综合征心理障碍的式 I 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物来实施。术语抑制的定义包括其通常已被接受的意义，包括预防性治疗易患上述疾病的人、控制和/或治疗已有的病症。因此，当合适时，本发明的方法包括治疗和/或预防。

雷洛昔芬 (本发明的一个化合物) 是式 I 化合物的盐酸盐，其中 R^1 和 R^3 为氢， R^2 为 1-哌啶基，它是核调节分子。雷洛昔芬具有与雌激素受体结合的能力，因为雷洛昔芬具有抑制雌激素激活子宫组织的能力和抑制依赖雌激素的乳房癌的能力，因此原先认为其分子的功能和药理学是抗雌激素。雷洛昔芬确实在一些细胞中具有抑制雌激素的作用，但是在另一些类型细胞中雷洛昔芬可激活与雌激素所激活的相同的基因，并且显示出相同的药理学作用 (如骨质疏松、血脂过多)。因此可以认为，雷洛昔芬具有抗雌激素作用，并且有激动剂-拮抗剂混合性质。雷洛昔芬所显示和不同于雌激素的独特性质，现在认为是由于与通过雌激素-雌激素受体复合物激活和/或抑制各种基因功能相反，雷洛昔芬通过雷洛昔芬-雌激素受体复合物独特地激活和/或抑制各种基因功能。因此，虽然雷洛昔芬与雌激素利用和竞争同一受体，但是由两者的基因调节所引起的药理学结果不易被预测，并且各自是独特的。

一般来讲，可以将本发明化合物与常用的赋形剂、稀释剂或载体进行配方并且可压制成片剂，或者也可以配制成方便口服给药的酞剂或溶液剂，或者通过肌肉或静脉途径给药。本发明的化合物还可以经皮给药，并且可以配制缓释剂型等。

可以按照已有方法制备本发明方法中的化合物, 如按美国专利 4, 133, 814、4, 41 8, 068 和 8, 380, 635 所述方法进行制备, 所有这些文献均收编在本发明中作为参考。一般来讲, 该方法从带有 6-羟基和 2-(4-羟基苯基)基团的苯并 [b] 噻吩开始。起始化合物被保护、酰化和脱保护, 生成式 I 化合物。以上美国专利叙述了制备上述化合物的实施例。取代的苯基包括用 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三(氯或氟)甲基一次或二次取代的苯基。

用于本发明方法的化合物可以与多种有机和无机酸、碱生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药物化学上的生理上适用的盐。所述盐也包括在本发明的范围内。用于生成上述盐的典型的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。可以应用由有机酸生成的盐, 有机酸包括脂肪族一或二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸, 以及芳香族酸、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、氯代苯甲酸盐、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、己炔-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、羟基乙酸盐、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、对苯二甲酸盐、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、氯代苯磺酸盐、乙烷磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、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一般可通过式 I 化合物与等摩尔或过量的酸反应制得。反应物通常于互溶剂如乙醚或苯中进行反应。盐一般在约 1 小时~10 天内从溶液中析出, 并且可以经过滤分离, 或者按常规方法除去溶剂。

通常用于生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, 以及脂肪族的伯、仲、叔胺, 脂肪族二胺。用于制备加成盐的碱尤其包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、乙二胺和环己胺。

与化合物 (由该化合物衍生得到盐) 相比较, 药学上适用的盐一般具有提高溶解度的性质, 因此它们通常更适用于配制液剂或乳剂。

药物制剂可以按本技术领域已知的方法制备。例如, 将化合物与常用的赋形剂、稀释剂或载体一起配制, 并可配制成片剂、胶囊剂、混悬液剂、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体包括: 填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇以及硅衍生物; 粘合剂如羧甲基纤维素和其他的纤维素衍生物, 藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮; 湿润剂如甘油; 崩解剂如碳酸钙和碳酸氢钠; 阻滞溶解剂如石蜡; 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; 以及润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁以及固体聚乙二醇。

本发明的化合物也可以配制成方便口服的酏剂或溶液剂, 或者配制成适于非经胃肠道 (如经肌肉、皮下或静脉途径) 给药的溶液剂。另

外,本发明化合物还非常适用于配制成缓释剂型等。缓释制剂可以这样构成,以使它们仅仅或最好在肠道的特定部位并可能在一定时间内释放活性成分。包衣材料、包袋材料和保护材料可以由例如聚合物或蜡制得。

为抑制血管舒缩症状和有关绝经后心理障碍综合征需应用的本发明式 I 化合物的具体剂量将取决于由主治医师决定的疾病的严重程度、给药途径以及有关的因素。一般来讲,每天接受的有效剂量为约 0.1~1000mg,更一般的是约 50~200mg。该剂量每天将对需治疗的患者一次或分约三次施用,或更经常按需要施用,以便有效地治疗所述症状。

正如施用带有碱性基团(如吡啶子基环)的药物时惯用其酸加成盐一样,以酸加成盐的形式施用式 I 化合物通常是优选的。老年人(如绝经后的妇女)通过口服途径施用上述化合物也是有益的。为此,可利用下述口服剂型的药物。

制剂

在下述制剂中“活性成分”是指式 I 化合物。

制剂 1: 明胶胶囊剂

硬明胶胶囊剂按下面方法制备

成分	量(mg/胶囊)
活性成分	0.1 - 1000
淀粉, NF	0 - 650

可流动的淀粉粉末	0 - 650
聚硅氧烷流体 (350 厘沱)	0 - 15

将上述成分混合, 通过美国 45 号筛并将其装入硬明胶胶囊。

已经制备的其中 R^2 为哌啶子基的式 I 化合物 (雷洛昔芬) 的具体胶囊剂实施例包括下列制剂:

制剂 2: 雷洛昔芬胶囊剂

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
聚硅氧烷流体 (350 厘沱)	1.7

制剂 3: 雷洛昔芬胶囊剂

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
聚硅氧烷流体 (350 厘沱)	1.7

制剂 4: 雷洛昔芬胶囊剂

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
聚硅氧烷流体 (350 厘沱)	1.7

制剂 5: 雷洛昔芬胶囊剂

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
聚硅氧烷流体 (350 厘沱)	3.0

按照合理的改变, 还可以将上述具体的制剂进行变化。

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
煅制的二氧化硅	0 - 650
硬脂酸	0 - 15

将上述成分混合并压制成片剂。

另外, 每片含 0.1~1000mg 活性成分的片剂可以按下法制备:

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% 的水溶液)	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, 并充分地混合。使聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合, 然后再通过美国 14 号筛。得到的颗粒于 50~60℃干燥并通过美国 18 号筛。将预先通过美国 60 号筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加到颗粒中, 在混合以后将其在压片机上压制成片剂。

每 5ml 剂量含 0.1 - 1000mg 药物的各个混悬液剂可按下示制备:

制剂 8: 混悬液剂

成分	量 (mg/5ml)
活性成分	0.1 - 1000mg
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
纯水	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, 得到调匀的糊状物。用一些水将苯甲酸溶液、调味剂、着色剂稀释, 然后于搅拌下加入。再加入足量的水至所需体积。

试验方法

选择 5~50 名妇女进行临床研究。她们是具有良好健康状况的绝经后 (即在本研究开始之前已停经 6~12 个月) 的妇女, 并且她们患有 1 个或 1 个以上上述血管舒缩和/或心理学的症状。由于上述绝经后症状的特异反应性和主观性质, 因此本研究设安慰剂对照组, 即将受试妇女分成两组, 其中一组接受本发明的活性药物, 另一组接受安慰剂。试验组妇女每天口服 50~200mg 药物。她们连续本治疗 3~

12个月。精确记录两组中上述症状的数目和严重程度，并在研究结束时将结果进行比较。将每组成员之间的结果进行比较，并将每个患者的结果与试验开始前每个患者所报告的症状进行比较。

本发明化合物对上述试验中一个或多个症状具有正性效果，表明了本发明的化合物的效用。