

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00803328.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1310642C

[22] 申请日 2000.2.2 [21] 申请号 00803328.5

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 2 [33] US [31] 60/118,225

[86] 国际申请 PCT/CA2000/000104 2000.2.2

[87] 国际公布 WO2000/045814 英 2000.8.10

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.1

[73] 专利权人 阿诺医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 R·T·麦克法兰 A·W·米勒

G·布里杰 M·J·阿布拉姆斯

G·W·亨森

[56] 参考文献

US5698546A 1997.12.16

US5021409A 1991.6.4

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 赵蓉民 彭益群

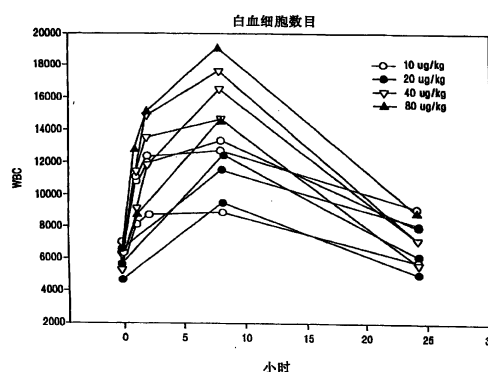
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

环状聚胺的制药用途

[57] 摘要

本发明涉及在动物个体中使用分子式(1)的化合物升高白血细胞数量的方法。在所述个体中施予有效量的化合物或其可药用盐,升高所述个体的白血细胞数量,这些化合物的分子式为: Z-连接物-Z', 其中 Z 是一种环状聚胺, 含 9-32 个原子, 其中 3-8 个是氮原子, 所述氮原子互相间被至少 2 个碳原子隔开, 其中所述杂环可以任选含有除氮原子以外的另外的杂原子和/或与另外的环状系统稠合; Z' 可以表现为 Z 所定义的形式, 或者其分子式可以是: -N(R)-(CR₂)_n-X, 其中每个 R 独立地是 H 或者直链, 支链或环状烷基(1-6 个碳原子), n 是 1 或 2, X 是包括杂芳香族环的芳族环, 或者是硫醇; “连接物”代表一个键, 亚烷基(1-6 个碳原子)或者可以包含芳基, 稠合的芳基, 包含在亚烷基链中的氧原子, 或者可以含酮基或氮原子和硫原子。



1. 分子式 (1) 的化合物或其可药用盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要白血细胞升高的个体中升高白血细胞数量

Z-连接物-Z' (1)

其中 Z 是含有 9-32 个环原子的环状聚胺, 其中 3-8 个环原子是氮原子, 所述氮原子互相间被至少两个碳原子分隔开;

Z' 的定义与 Z 相同;

“连接物”代表一个键、具有 1-6 个碳原子的亚烷基, 或者“连接物”在具有 1-6 个碳原子的亚烷基中包含芳基、稠合的芳基或氧原子。

2. 依照权利要求 1 的用途, 其中 Z 或 Z' 与另外的环状体系稠合。
3. 依照权利要求 1 的用途, 其中 Z 和 Z' 都是环状聚胺。
4. 依照权利要求 1 的用途, 其中 Z 和 Z' 是一致的。
5. 依照权利要求 1 的用途, 其中 Z 包含 10-24 个原子并且含有 4 个氮原子。
6. 依照权利要求 1 的用途, 其中 Z 和 Z' 都是 1,4,8,11-四氮杂环十四烷。
7. 依照权利要求 1 的用途, 其中所述连接物包含由两个亚甲基基团插入连接的芳族环。
8. 依照权利要求 6 的用途, 其中所述连接物是 1,4-亚苯基-二-亚甲基。
9. 依照权利要求 7 的用途, 其中所述分子式 (1) 的化合物是 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷。
10. 依照权利要求 1 的用途, 其中所述分子式 (1) 的化合物是

7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂双环-[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯;

7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环-[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯;

1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷;

1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷;

1,1'-[1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷;

1,1'-[1,3-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷;

11,11'-(1,2-丙烷二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷。

11. 依照权利要求 1 的用途, 其中所述分子式 (1) 是酸加成盐的形式。

12. 依照权利要求 11 的用途, 其中所述酸加成盐是氢溴化物。

环状聚胺的制药用途

技术领域

本发明涉及治疗学和医用化学领域。尤其是，本发明涉及通过给药一定的环状聚胺增加个体的白血细胞数量的方法。

背景技术

白血细胞在维持动物，包括人类的健康和活力方面发挥着重要的作用。这些白血细胞包括中性细胞，巨噬细胞，嗜碱性细胞/肥大细胞以及免疫系统中的 B 细胞或 T 细胞。通过促红细胞生成系统对多种生长因子，如集落刺激因子（CSF）和各种细胞因子的反应，白血细胞不断地被更新（与红血细胞和凝血形成细胞相同）。已经克隆和测定了这些编码生长因子的核苷酸序列。或许其中最广为人知的是粒细胞集落刺激因子（G-CSF），它已经被批准用于抵消化疗的副作用。可以发现有关这种因子的促红细胞生成作用的讨论，例如，美国专利 5,582,823，这里作为整体参考。

虽然内源性生长因子药理学上有效，但与小分子相反，应用蛋白质和多肽作为药品的已知副作用解释了对本身是小分子的所有这些生长因子化合物的需求。在另一方面，当需要大批量生产时，这样的小分子优于蛋白质和多肽。

在过去几年里，在一系列美国专利和申请中已描述了多种环状聚胺抗病毒药物。这些专利，美国专利 5,021,409；5,583,131；5,698,546 以及 5,817,807 在这里引入作为参考。同样作为整体参考的是 1998 年 7 月 8 号提出的申请 09/111,895，其中描述了另外的化合物。这些专利描述了环状聚胺抗病毒药物的结构特征。

此外，美国专利 5,612,478；5,756,728；5,801,281 以及 5,606,053 描述了制备某些这类化合物的改良的方法。这里整体引入了这些公开的美国专利作为参考。

已经发现上述专利中描述的环状聚胺抗病毒药物在显示抗病毒特

性的同时又增加白血细胞产量的作用。因此，当治疗影响骨髓内的活性导致白血球减少症时，这些药物很有效，因此可以控制化疗，放疗的副作用，增加骨髓移植的成功率，加快伤口愈合和烧伤治疗，同时还可以治疗白血病时的细菌感染。

上述文献的引用并不旨在承认上述的任何一种是相关的在先技术。所有的有关日期，表达式以及文献内容的陈述都是以申请者得到的信息为基础的，并不确认文献内容及日期的正确性。此外，本申请参考的所有文献在这里整体引入作为参考。

本发明的公开

本发明涉及治疗动物个体，特别是患有白血细胞数目(WBC)减少的，或可以受益于白血细胞数量升高的动物患者或病人的方法。本发明的方法采用了环状聚胺，包括这里作为参考的专利中所描述的那些。

因此，一方面，本发明涉及在需要这种白血细胞升高的个体中升高白血细胞数量的方法，这种方法包括给药所述个体一定量的分子式(1)的化合物，或者其药物组合物，以有效升高白血细胞水平。

另一方面，本发明涉及用于动物个体有升高白血细胞数量作用的含分子式(1)的化合物的药物组合物。

分子式(1)的化合物的分子式为：

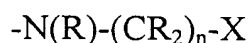


其中 Z 是一种环状聚胺，其含有 9-32 个环原子，其中 3-8 个是氮原子；

所述氮原子互相间被至少 2 个碳原子分隔开，

其中所述杂环可以任选含有除氮原子以外的另外的杂原子和/或可以与另外的环状体系稠合。

Z'可以表现为 Z 所定义的形式，或者其分子式可以是：



其中每个 R 独立地是 H 或者直链，支链或环状烷基（1-6 个碳原子），

n 是 1 或 2，以及

X 是芳族环，包括杂芳族环，或者是硫醇；

“连接物”代表一个键，亚烷基（1-6 个碳原子）或者可以包含芳基，稠合的芳基，包含在亚烷基链中的氧原子，或者可以含有酮基或氮原子或硫原子。

本发明优选的化合物的形式讨论如下。

附图的简要说明

图 1 是显示患者对静脉内给药本发明化合物的个体反应的图。

图 2 是显示在接受连续 10 天持续注入 AMD-3100 的 HIV 感染患者中观察的白血细胞数量升高的反应的图。

本发明的实施方式

用于本发明的化合物一般的分子式为上面列出的分子式 (1)。某些实施方案是优选的，其中包括上述引入的美国专利中列出的化合物。

一般来讲，Z 和 Z' 优选的实施方案是具有 9-24 个碳原子，包括 3-5 个氮原子的环状聚胺部分。特别优选的是包括稠合到另外的芳族或杂芳族环的这种环状聚胺和/或在环中不含氮原子而含杂原子的 1,5,9,13-四氮杂环十六烷；1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；1,4,8,11-四氮杂环十四烷；1,5,9-三氮杂环十二烷；1,4,7,10-四氮杂环十二烷；等等。美国专利 5,698,546 描述的实施方案，其中环状聚胺包含稠合的另外的环状体系，或含一个或多个另外的杂原子，这里作为整体参考。其它优选的是：

3,7,11,17-四氮杂双环 (13.3.1) 十七烷 (heptadeca) -1 (17)，13, 15-三烯；

4,7,10,17-四氮杂双环 (13.3.1) 十七烷-1 (17)，13, 15-三烯；

1,4,7,10-四氮杂环十四烷；1,4,7-三氮杂环十四烷；和 4,7,10-三氮二环 (13.3.1) 十七烷-1 (17)，13, 15-三烯。

当 Z' 不是与 Z 定义相同的环状聚胺时，优选的实施例是美国专利 5,817,807 阐述的那些，这里引入作为参考。

连接物部分的优选形式包括其中连接物是一个键的那些，或其中

连接物包括由亚烷基，优选亚甲基侧连接的芳族基团的那些。优选的连接基团包括 1,3-亚苯基，2,6-吡啶，3,5-吡啶，2,5-噻吩，4,4'-(2,2'-二噻吩)；2,9-(1,10-二菲咯啉)等的亚甲基插入链的形式 (bracketed forms)。特别优选的连接物是 1,4-亚苯基-二- (亚甲基)。

分子式 (1) 的化合物特别优选的实施例包括,2'-bicyclam、6,6'-bicyclam、美国专利 5,583,131 中阐述的实施例，和特别是美国专利 5,021,409 阐述的 1,1'-[1,4-亚苯基-二 (亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷，这里指定为 AMD3100。

其它优选的实施例包括

N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-2 氨基甲基-吡啶；

7,7'-[1,4-亚苯基二 (亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂双环-[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯；

7,7'-[1,4-亚苯基二 (亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环-[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯；

1,1'-[1,3-亚苯基二 (亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基二- (亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,3-亚苯基二- (亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷；

11,11-(1,2-丙烷二基(propanediyl))二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

N-[4-(1,4,7-三氮杂环四-癸烷)-1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-2 氨基甲基-吡啶；

N-[7-(4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；和

N-[4-(4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二 (亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶。

用于本发明方法中的化合物的合成方法在本文引入作为参考的美国专利和申请中已阐述。

本发明的化合物可以药物前体的形式制备，如，在给药个体后才

释放本发明的化合物的保护形式。典型地，保护基团在体液如血流中水解，因而释放出活性成分或在体内被氧化或还原以释放活性成分。史密斯和威廉姆斯关于药物设计原理的介绍中可以发现药物前体的讨论（史密斯，H. J.; wright, 2nded., London (1988)）。

本发明的化合物，由于它们是聚胺，可以制备成它们的酸加成盐或金属络合物的形式给药。适合的酸加成盐包括生物相容的包括盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸等的无机酸盐，以及有机酸如乙酸，丙酸，丁酸等，和含有 1 个以上羧基基团的酸，如乙二酸，戊二酸，己二酸等。典型地，在生理 PH 值下，本发明的化合物是酸加成盐的形式。特别优选的是氢溴化物。此外，当制备成提纯的形式时，本化合物也可以结晶成水合物。

本发明的化合物可以单独的活性成分给药，以分子式（1）的各种化合物的混合物给药，和/或与其它有治疗或营养作用的活性添加成分，如抗生素，维生素，中草药提取物，抗炎药，葡萄糖，退热剂，止痛剂等混合物给药。

给个体用药时，配制本发明的化合物可以使用本领域中熟知的配制方法。适合特定给药模式以及分子式（1）代表的那类化合物的制剂见于 Remington's 制药科学，最新增刊，MackPublishing 公司，Easton, PA。

优选地，本化合物的给药方式是注射，最优选的是经静脉注射，但也可以经皮下或腹腔内注射等。其它的肠道外给药途径包括肌肉注射和关节内注射。对静脉内和肠道外给药而言，以合适的液体形式与所需要的赋形剂配制化合物。这些成分包括脂质体和其它合适的载体。对静脉注射而言，使用标准的制剂如 Hank's 溶液，将溶液制成等渗溶液。

除注射外，也可使用其它的注射途径。化合物可以制成片剂，胶囊，糖浆，粉末，或其他适合口服给药的形式。通过使用合适的赋形剂，使用栓剂或鼻腔内喷雾，这些化合物可以经粘膜给药。通过使用合适的渗透剂以及控制释放的速度，可以实现经皮给药。

所选择的制剂和给药途径应根据患者的个体情况，患者要治疗的疾病的特点，以及通常，主治医生的判断来进行考虑。

分子式(1)的化合物的合适的剂量范围根据这些情况变化,但是通常来讲,所给的化合物的范围在大约 $0.1\mu\text{g/kg}$ - 5mg/kg 公斤体重;优选的范围是大约 $1\mu\text{g/kg}$ - $300\mu\text{g/kg}$ 公斤体重;最优选的范围是大约 $10\mu\text{g/kg}$ - $100\mu\text{g/kg}$ 公斤体重。因此对一名有典型的 70kg 的人患者来讲,剂量范围在大约 $0.7\mu\text{g}$ - 350mg ;优选的范围是 $700\mu\text{g}$ - 21mg ;最优选的范围是 $700\mu\text{g}$ - 7mg 。与静脉给药相比,口服或经皮给药时,化合物的剂量要大些。

化合物的给药可以单独的大丸药剂量,或间隔剂量,如经静脉内或经皮给药,或者用多种剂量给药。

对本发明的方法反应很好的个体通常包括医学和兽医学的个体,包括病人。本发明的方法用于其它的个体,有猫,狗,大动物,鸟类如鸡,等等。通常来讲,任何有 WBC 不足的个体,更常见的,任何受益于白血细胞数量升高的患者适合于应用本发明的方法。

通过本发明的方法可以改善或者受益的典型疾病包括促红细胞生成作用衰竭,如再生障碍性贫血,白血病,药物诱导的贫血,和化疗或放疗后促红细胞生成作用减低。本发明的方法还可用于在接受免疫抑制治疗时提高移植的成功率,以及可以更加有效地治疗伤口愈合和细菌性炎症。本发明的方法进一步用于治疗免疫缺陷或免疫系统受到损害的个体。通过本发明的方法可以改善或者受益的典型疾病包括那些感染了逆转录酶病毒,特别是感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)的个体。因此本发明是针对宽范围的疾病,其特点是白血细胞数量减少,或者可以受益于白血细胞数量升高。

现在大体上已对本发明进行了描述,同样通过参考以下提供举例说明的实例可以便于理解,但并非为了限制本发明,除非是特指的。

实施例 1

临床升高白血细胞数量—健康志愿者

本研究中的 11 名人患者最初的白血细胞数量是 $4,000$ - $6,500$ 个/ mm^3 。在无菌条件下将在 0.9% 盐水(正常盐水)中稀释成 $1:10$ 的浓度的 1mg/ml 的原液制备成静脉给药的 AMD3100 溶液(如 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)。将原液的等

分试样加入到 50 ml 0.9%盐水袋中，按照达到的所需的给药水平（10 μ g/kg–80 μ g/kg）用于静脉注射。

本实施例中所述的患者已有内置的外周静脉导管。以单一的剂量每隔 15 分钟静脉注射处方的 AMD3100 的量。在用药前和给药后 24 小时的不同时间点进行采血。

11 名患者静脉以 10，20，40，和 80 μ g/kg 的剂量给药 AMD3100。5 名患者还以 40 和 80 μ g/kg 的剂量皮下给药 AMD3100。图 1 可见这 11 名患者静脉给 AMD3100 的效果。3 名患者所给的剂量是 10 μ g/kg（空心圈）；3 名患者所给的剂量是 20 μ g/kg（实心圈）；3 名患者所给的剂量是 40 μ g/kg（空心三角）；2 名患者所给的剂量是 80 μ g/kg（实心三角）。

如图 1 所示，所有给药水平的全部患者给药后间隔 5-10 小时后白血细胞数量明显升高，大约 24 小时后白血细胞数量逐渐减少，尽管没有但终究会回到最初的水平。一般来讲，白血细胞的水平和血流中化合物的浓度水平相关。例如，接受 80 μ g/kg 的患者经历了白血细胞数量从 6,000 个/mm³ 达到峰值 19,000 个/mm³ 的提高。即使给 20 μ g/kg 的显示最小反应的患者，也经历了从 6,300 个/mm³ 达到 9,000 个/mm³ 的提高。

因此，似乎 AMD3100 可以稳定地升高人类患者的白血细胞数量。

虽然并不想被任何理论约束，由于在抗病毒应用方面本化合物作用的相似性以及升高白血细胞数量的可能的机制，确信其在不同的种系中升高白血细胞数量的能力以及各种分子式（1）的化合物的应用。确信本发明的化合物发挥其抗病毒作用是抑制 HIV 病毒，CXCR-4 的第二受体的结合，因而阻止病毒进入细胞。在很多物种中，包括小鼠，大鼠，猫和人，这些特殊的受体似乎有同源性。

实施例 2

临床升高白细胞数量—感染 HIV 的患者

在通过连续输入持续 10 天接受 AMD-3100 的 HIV 感染的患者中，也观察到了白血细胞数量的升高（图 2）。8 名患者接受

AMD3100 治疗, 患者 1-4 的灌输速度为 $2.5\mu\text{g/kg/hr}$, 患者 5-8 的灌输速度为 $5.0\mu\text{g/kg/hr}$ 。在灌输期间的第 2, 6 以及 11 天 (灌输结束前的瞬间) 相对于基线的升高非常显著。白血细胞数量升高的比率 (11 天的样本) 的范围是从基线的 1.4-2.8 倍。中断灌输后 7 天, 白血细胞的数量返回到基线。因此, 在一次剂量或连续灌输后似乎 AMD3100 可以稳定地升高人类患者的白细胞数量。

虽然并不想被任何理论约束, 由于本化合物抗病毒作用的相似性以及升高白血细胞数量的可能的机制, 确信其在不同的物种中升高白血细胞数量的能力以及各种分子式 (1) 的化合物的应用。确信本发明的化合物发挥其抗病毒作用是抑制 HIV 病毒, CXCR-4 的第二受体的结合, 因而阻止病毒进入细胞。在很多种物种中, 包括小鼠, 大鼠, 猫和人, 这些特殊的受体似乎有同源性。

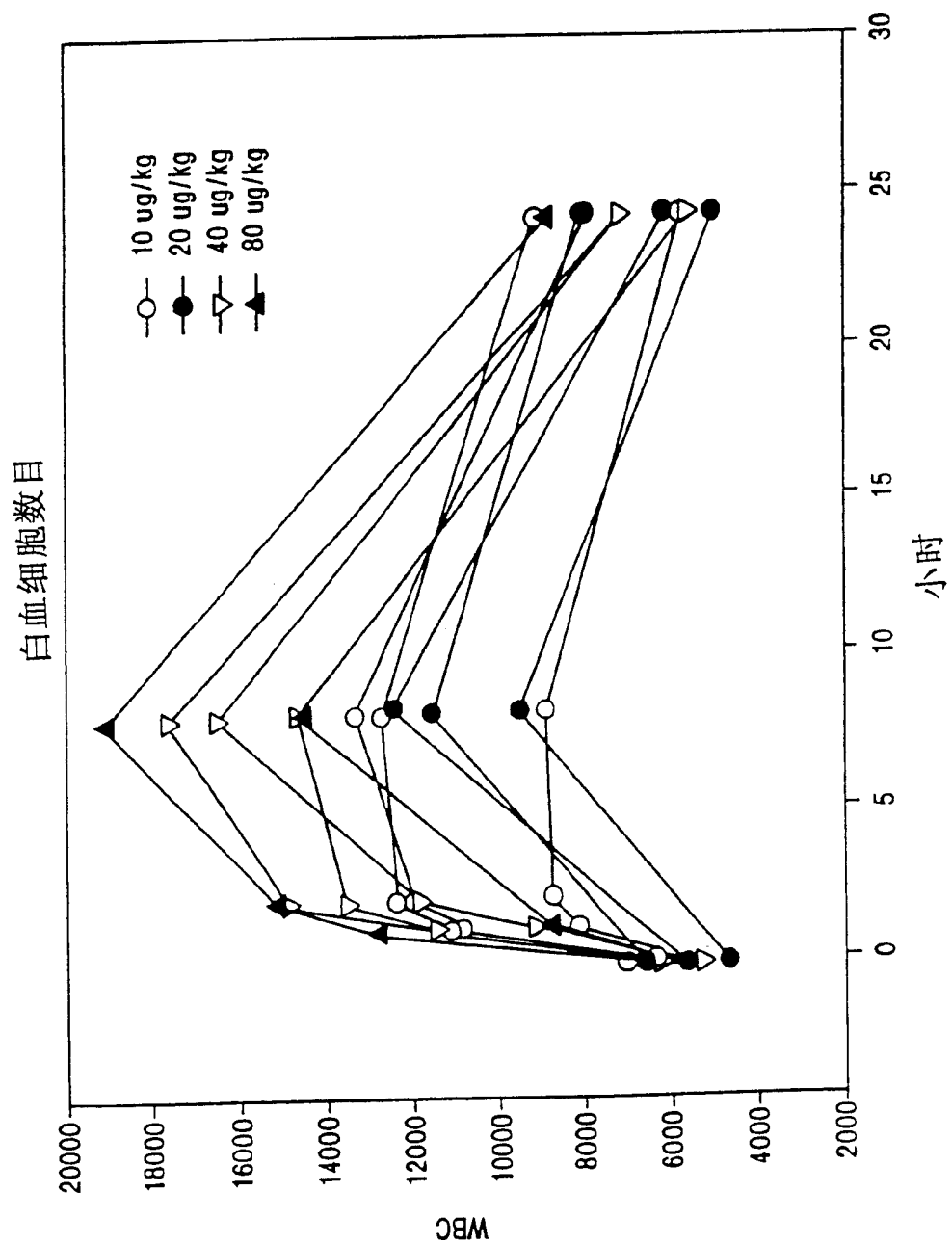


图 1

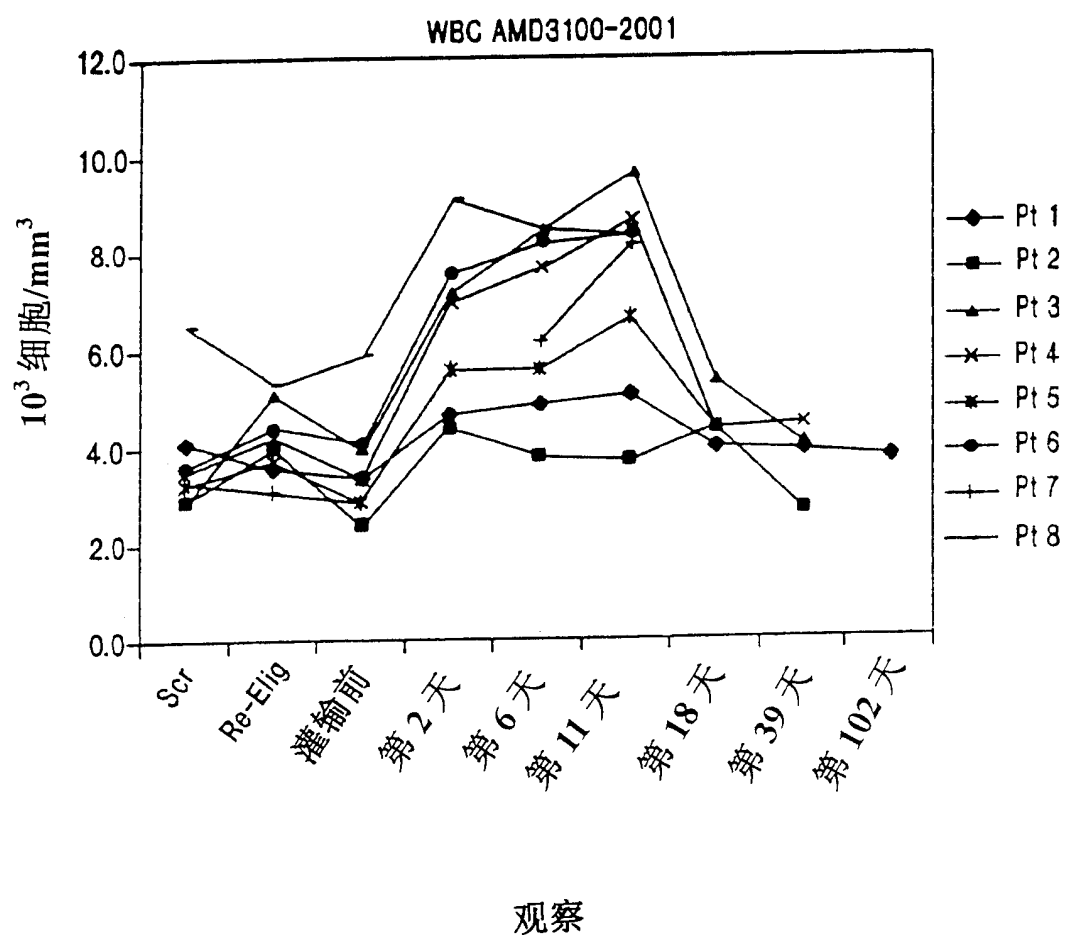


图 2