



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119742.5

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/445

[43]公开日 1995年9月6日

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.21[33]US[31]171,329

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 J·J·沙利士

[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 31/38

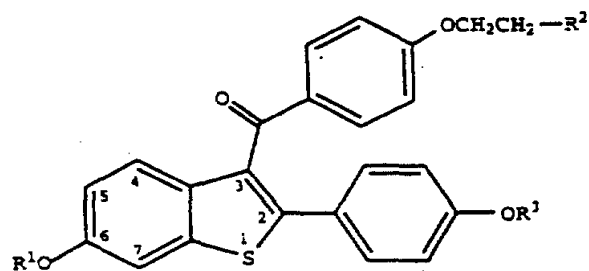
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 提高绝经后妇女性欲的方法

[57]摘要

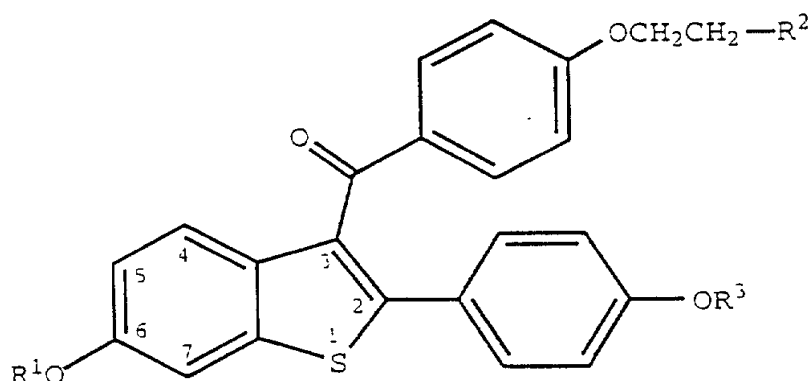
提高绝经后妇女性欲的方法,该方法包括对需要治疗的妇女给药有效量的下式化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物,其中 R¹ 和 R³ 独立地为氢、-CH₃、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、或-C(=O)-Ar, 这里 Ar 为任意取代的苯基; R² 系选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。



(I)

权利要求书

1. 适于提高绝经后妇女性欲的药用组合物, 该组合物包含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,



(I)

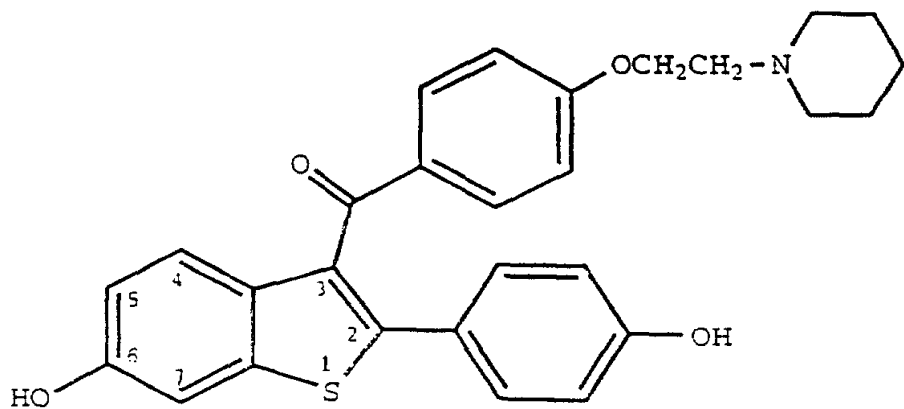
其中 R¹和 R³独立地为氢、-CH₃、 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$ (C₁-C₆烷基) 或 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—Ar}$, 这里 Ar 为任意取代的苯基;

R²系选自吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2. 权利要求 1 所述的药用组合物, 其中所述化合物为其盐酸盐。

3. 权利要求 1 所述的药用组合物, 其中该组合物适用于预防性给药。

4. 权利要求 1 所述的药用组合物, 其中所述化合物为下式化合物或其盐酸盐。



说 明 书

提高绝经后妇女性欲的方法

由于医学科学的进步、随着教育的普及,人类的生活质量和寿命都得到了提高。因此作为一个整体来看全体居民的寿命更长了。就这一点而论,已经存在但还不是大量存在的问题正在变得更多,并且已被人们所认识。

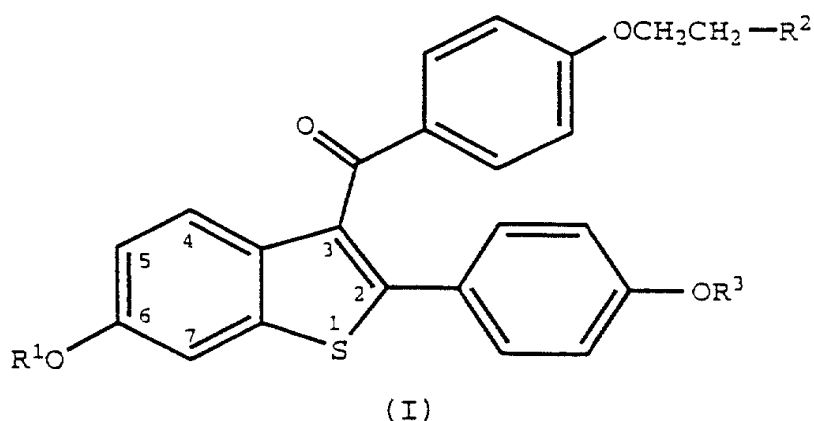
已经存在但可能未给予足够重视的这些问题之一是老年人的性欲。当人变老时男女两性的性欲无疑会减低,这一情况尽管支持有些人往往认为老年人没有进行性活动的的能力这一看法,但是老年人中间的性活动是不容忽视的。因此,与该活动有关的问题也不容忽视。

虽然在性能力和性活动方面男性自早年和中年有相对稳定的减低,但是关于女人就不能令人信服地这样认为。据报道,女性的性能力直至生命的后期仍无大的变化(Kinsey, A. C. 等, *Sexual Behavior in the Human Female*, Saunders, PA., p. 353 (1953))。尤其是在绝经之后,妇女的性欲实质上以相当大的百分比减低 (Lauritzen 等, *Estrogen Therapy the Benefits and Risks*, 3rd International Workshop on Estrogen Therapy in Geneva, October 20 - 21, 1977, *Frontiers of Hormone Research*, Vol. 5, p. 10 (1978))。该看法被 Pfeiffer. E. 等, *Terminus of Sexual Behavior in Middle and Old Age*, *Journal of the American Geriatric Society*, p. 2151 - 2158 (1972), 和 Pfeiffer 等, *Sexual Behavior in Middle Life*, *American Journal of Psychiatry*, 128,

1262 - 1267 (1972) 所支持。在 Pfeiffer 研究中发现, 在年龄为45 - 71 岁的妇女中与同年龄的男性相比较, 其性活动和性兴趣减低更大, 最引人注目的变化发生在 50 - 60 岁人中间, 当然, 50 - 60 岁通常是妇女经历绝经或为绝经后的时期。在 66 - 71 岁年龄组, 50% 的妇女说她们没有或很少有性兴趣, 而相比较而言同年龄组男人的比例仅为 10%。

虽然雌激素水平的降低和性欲的降低之间没有直接的联系, 但据报道, 在自然绝经之后, 以及外科手术绝经之后肯定有的激素的改变可能促使部分妇女性欲减低。准确地说, 对绝经怎样使性欲降低人们还不了解, 可是看起来似乎是十分明显的 (Bancroft, Human Sexuality and Its Problems, 2nd ed., p. 292 - 293 (1989))。因此, 发现可提高绝经后妇女性欲的化合物将是有益的。

本发明提供了提高绝经后妇女性欲的方法, 该方法包括给需要治疗的人给药有效量的式 I 化合物及其药学上适用的盐和溶剂化物,



其中 R^1 和 R^3 独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-Ar$, 这里 Ar 为任意取代的苯基;

R²系选自吡咯烷子基 (pyrrolidino)、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

本发明涉及发现的有选择的一组 2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩类化合物 (苯并噻吩类), 即式 I 化合物, 可用于提高性欲。本发明提供的治疗方法可按下法实施: 对需要治疗的患者给药可提高性欲的有效剂量的式 I 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物。

术语“绝经后的妇女”是指不仅包括已经过绝经的高龄妇女, 而且也包括子宫已经切除的妇女或由于某些其他原因抑制雌激素产生的妇女, 如长期服用皮质类固醇的妇女、患 Cushings 氏综合症的妇女或性腺发育不全的妇女。

雷洛昔芬 (本发明的一个化合物) 为式 I 化合物 (其中 R¹和 R³均为氢, R²为 1-哌啶基) 的盐酸盐, 雷洛昔芬为核调节分子。雷洛昔芬已显示具有与雌激素受体结合的能力, 因为雷洛昔芬具有阻断雌激素激活子宫组织和雌激素依赖性乳腺癌的能力, 因此原先认为它是这样一种分子: 即其分子的功能和药理学是抗雌激素的功能和药理学。实际上雷洛昔芬确实在一些细胞中阻断雌激素的作用, 但是在其他各类细胞中雷洛昔芬激活与雌激素激活的基因相同的基因, 并且显示出相同的药理作用 (如骨质疏松和血脂过多)。因此雷洛昔芬被称作具有混合的激动剂-拮抗剂性质的抗雌激素。与通过雌激素-雌激素受体复合物活化和/或抑制基因相反, 雷洛昔芬所显示和不同于雌激素的独特的特征目前被认为是通过雷洛昔芬-雌激素受体复合物独特地活化和/或抑制了各种基因功能。因此, 虽然雷洛昔芬与雌激素利用相同的受体, 但是由两者基因调节所引起的药理作用的结果不易被预测, 并且各自是独特的。

这里所用的术语“性欲”是指涉及性兴趣和性冲动的人的心理的那些方面。另外，术语“性欲”是指涉及精神健康的有关的精神状态，并且涉及下述特征如精神机敏性和活动度、创造力、积极性、社交心理和人与人之间关系的意识。性欲通常被认为是各种因素(其中遗传学、解剖学、神经病学、心理学和生物化学因素都起重要的作用)复杂的交相感应的结果。除了可归因于生物化学机理的限度之外，本发明化合物实现上述作用的确切机理尚不清楚。

一般来说，本发明化合物可以与常用的赋形剂、稀释剂或载体进行配制并且可压制成片剂，或者也可以配制成方便口服给药的酞剂或溶液剂，或者通过肌肉注射或静脉注射途径给药。本发明化合物还可以经皮给药，并且可以配制成缓释剂型等。

可以按照已有的方法制备本发明方法中使用的化合物，如按美国专利 4, 133, 814、4, 418, 068 和 4, 380, 635 中所述方法进行制备，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。以上讨论的美国专利提供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、 $C_1 \sim C_4$ 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中的生理上适用的盐。所述盐也是本发明的一部分。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。也可以应用由有机酸生成的盐，有机酸有例如脂

肪族一和二羧酸、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、脂肪族酸和芳香族磺酸。因此所述药理学上适用的盐包括乙酸盐、苯乙酸盐、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 (teraphthalate)、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、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、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。

药理学上适用的酸加成盐一般可通过使式 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化合。所述盐一般在约 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、碳酸盐和碳酸氢盐，以及脂肪族的伯、仲、叔胺，脂肪族二胺和羟基烷基胺。尤其用于制备加成盐的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钙、甲胺、二乙胺、乙二胺、环己胺和乙醇胺。

与衍生它们的化合物相比较，所述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成液体或乳剂。

药物制剂可以按本领域已知的方法制备。例如，可将所述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、悬浮液、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括如下：填充剂和增量剂如淀粉、糖类、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类。

本发明化合物也可以配制成方便口服的酞剂或溶液剂，或者配制成适于非经胃肠道（如经肌内、皮下或静脉内途径）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、包袋和保护基质可以由例如聚合物质或蜡制得。

为提高性欲需应用的本发明式 I 化合物的具体剂量将取决于病症的严重程度、给药途径以及有关的因素，这要由主治医师决定。一般来讲，每天接受的有效剂量为约 0.1~约 1000mg/天，更一般的是约 50~约 200mg/天。该剂量每天将对需治疗的患者给药一次至约三次，或更经常地按需要给药，以便有效地提高性欲。

以酸加成盐的形式给药式 I 化合物通常是较好的，正如给药带有碱基（如吡啶子基环）的药物通常习惯的那样。老年人（如绝经后的

妇女) 通过口服途径服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	用量(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厘施)	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。

已经制备的雷洛昔芬的具体胶囊剂的实例包括如下所述制剂:

制剂 2: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	用量(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厘施)	1.7

制剂 3: 雷洛昔芬胶囊剂

成 分	用量(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	用量(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	用量(mg/胶囊)
雷洛昔芬	50
淀粉, NF	150

可流动的淀粉粉末	397
聚硅氧烷流体(350厘池)	3.0

按照所提供合理的改变, 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	用量(mg/片)
活性成分	0.1~1000
微晶纤维素	0~650
煅制二氧化硅	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	用量(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°C 干燥并通过美国 18 号筛。然后将预先通过美国 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 剂量各含 0.1~1000mg 药物的各个悬浮液可按下法制备：

制剂 8: 悬浮液剂

成 分	用量(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
纯化水	加至 5ml

将所述药物通过美国 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、调味剂和着色剂稀释，并于搅拌下加入。再加入足量的水至所需体积。

试验方法

测定法 1

应用的动物是重 250~300g 的切除了卵巢或切除了卵巢/切除了肾上腺的 Sprague - Dawley 大白鼠 (Specific Pathogen Free - Anticimex, Stockholm)。在交替光照 (10 小时黑暗) 下将大白鼠饲养在保持在 24°C 温度的房间内。任意摄取食物和水 (或盐水)。将本发明化合物给予一组大白鼠, 保持另一组作为对照组, 按下法进行行为观察: 使每只雌鼠与 2 只适应笼养的、性方面有体验的雄鼠放在一起达 5 分钟, 在该期间发生交配 (mount) 约 20 次。记录以下的测定值:

1. 引诱脊柱前凸反应的雄鼠交配的比例 -- L/M;

2. 以 3 分记分法测定脊柱前凸强度;

3. 脊柱前凸持续时间 (以秒计);

4. 雌鼠接受的比例—交配数除以 (拒绝交配企图数 + 交配数), 该比例是当雄鼠企图与雌鼠交配时雌鼠乐意接受雄鼠的一种量度。

与对照组相比, 本发明化合物的活性可通过所述 4 项观察中任何一项的正性效果来显示。

测定法 2

选择 5 - 50 名妇女进行临床研究。这些妇女为绝经后妇女, 即她们在本研究开始之前已停止行经 6 - 12 个月, 她们的健康状况良好, 并且自述尤其在绝经之后没有性欲。由于这些症状有特异反应性和主观的特性, 因此本研究设安慰剂对照组, 即将这些妇女分成两组,

其中一组接受本发明活性药剂, 另一组接受安慰剂。试验组的妇女每天口服 40~200mg 药物。她们连续接受该治疗 3~12 个月。精密记录两组妇女性欲的水平, 在本研究结束时将这些结果进行比较。

本发明化合物的活性可用上述测定法中至少一种测定法中的正性效果来证明。