

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

A61K 31/425 A61K 31/44

A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01813190.5

[43] 公开日 2003 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 1443186A

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01813190.5

[30] 优先权

[32] 2000.6.8 [33] GB [31] 0014006.1

[86] 国际申请 PCT/GB01/02567 2001.6.8

[87] 国际公布 WO01/94344 英 2001.12.13

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.22

[71] 申请人 史密斯科莱·比奇曼公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 安德鲁·S·克雷格

蒂姆·C·T·霍

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 4 页

[54] 发明名称 用于糖尿病治疗的噻唑烷二酮盐

[57] 摘要

一种新颖的药物化合物氢溴酸 5 - [4 - [2 - (N - 甲基 - N - (2 - 吡啶基)氨基)乙氧基] 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其溶剂化物, 一种制备这种化合物的方法, 一种包含这种化合物的药物组合物, 以及这种化合物在医药方面的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种化合物氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮及其溶剂化物。
- 5 2. 根据权利要求1的化合物,其特征在于它具有下列特征中的两个或更多个:
- (i) 基本上与图 I 一致的红外光谱;
- (ii) 基本上与图 II 一致的拉曼光谱;
- (iii) 基本上与表 I 或图 III 一致的 X-射线粉末衍射图(XRPD);
- 10 (iv) 基本上与图 IV 一致的固态 ^{13}C NMR 谱;
- (v) 熔点范围为 175~185°C, 特别是 180~185°C, 例如为 181°C。
3. 根据权利要求1或2的化合物,它处于已提纯形态。
4. 根据权利要求1~3的任一项的化合物,它处于固体剂型形态。
5. 根据权利要求1~3的任一项的化合物,它处于被研磨的药物上可接受
- 15 受的形态。
6. 根据权利要求1~3的任一项的化合物,它处于具有良好流动性能的药物上可接受的形态。
7. 一种制备氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其溶剂化物的制法,其特征在于 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶
- 20 基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其盐与溴化氢源反应,然后,如果需要,制备此氢溴化物的溶剂化物;以及回收此氢溴化物及其溶剂化物。
8. 一种包含氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其溶剂化物以及为其所用的药物上可接受的载体的药物组合物。
- 25 9. 一种用作活性治疗物质的化合物氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其溶剂化物。
10. 氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防糖尿病、与糖尿病相关的疾病及其某些并发症的药物方面的用途。

用于糖尿病治疗的
噻唑烷二酮盐

5

本发明涉及新颖的药物，此药物的制法以及此药物在医学中的用途。

公开号为 0306228 的欧洲专利申请涉及一些据报导具有降低血糖和促使血清脂质减少的活性的噻唑烷二酮衍生物。EP 0306228 的实施例 30 的化合物是 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(以下称作“化合物(I)”)。

公开号为 WO 94/05659 的国际专利申请披露了 EP 0306228 的化合物的某些盐类，包括由无机酸如氢溴酸、盐酸和硫酸，以及有机酸如甲磺酸、酒石酸和特别是马来酸形成的盐类。

业已发现，化合物(I)形成新颖的氢溴酸盐(以下也称作“氢溴化物”(“Hydrobromide”))，它是特别稳定的，因此适于大规模的制备和处理。此氢溴化物还具有高熔点，显示特别良好的水溶性，和具有良好的总体流动性。因此此氢溴酸盐令人惊异地能进行大规模药物加工特别是大规模研磨。

此新颖形式能够用有效的、经济的和特别适于大规模制备的可再生产工艺来制造。

此新颖的氢溴化物还具有有用的药物性能，而且特别是人们已指出，它对糖尿病、与糖尿病相关的疾病以及它的并发症的治疗和/或预防是有用的。

因此，本发明提供氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮或其溶剂化物。

此氢溴化物适用的是单氢溴化物。

在一个优选方面，此氢溴化物具有与图 I 基本上一致的红外光谱。

在一个优选方面，此氢溴化物具有与图 II 基本上一致的拉曼光谱。

在一个优选方面，此氢溴化物具有与表 I 或图 III 基本上一致的 X-射线粉末衍射图(XRPD)。

在一个优选方面，此氢溴化物具有与图 IV 基本上一致的固态 ^{13}C NMR 谱。

此氢溴化物的熔点为 175~185℃ 的范围，特别是 180~185℃ 例如为 181

℃，这也是优选的。

此外，此氢溴化物的 $T_{\text{开始}}$ 为 180-186℃ 的范围，例如 182.5℃。

因此，在一个优选方面，此氢溴化物的特征在于它具有下列特征中的两个或更多个：

- 5 (i) 基本上与图 I 一致的红外光谱；
- (ii) 基本上与图 II 一致的拉曼光谱；
- (iii) 基本上与表 I 或图 III 一致的 X-射线粉末衍射图(XRPD)；
- (iv) 基本上与图 IV 一致的固态 ^{13}C NMR 谱；
- (v) 熔点范围为 175~185℃，特别是 180~185℃，例如 181℃。

10 本发明包括分离成纯形态的氢溴化物或它的溶剂化物或与其他物质的混合物。因此，在一方面，本发明提供处于分离形态的氢溴化物或它的溶剂化物。

另一方面，本发明提供处于纯形态的氢溴化物或它的溶剂化物。

在又一方面，本发明提供处于结晶形态的氢溴化物或它的溶剂化物。

15 此外，本发明提供处于固态药物上可接受形态的氢溴化物或它的溶剂化物，例如固态剂型，特别适用于作口服。

另外，本发明也提供处于药物上可接受形态的氢溴化物或它的溶剂化物，特别是处于松散形态，这种形态特别易于进行研磨。

20 还有，本发明提供处于药物上可接受形态的氢溴化物或它的溶剂化物，特别是处于松散形态，这种形态具有良好流动性，特别是良好的总体流动性。

适合的溶剂化物是水合物。

25 本发明也提供制备所述氢溴化物或其溶剂化物的方法，其特征在于将优选分散于或溶解于合适溶剂中的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮或其盐，与溴化氢源反应，然后，如果需要，制备此氢溴化物的溶剂化物；以及回收此氢溴化物及其溶剂化物。

适合的反应溶剂是烷醇如丙醇-2，或烃如甲苯，酮如丙酮，酯如乙酸乙酯，醚如四氢呋喃，腈如乙腈，或卤代烃如二氯甲烷，水，或有机酸如乙酸；或它们的混合物。

30 溴化氢源可方便地用溴化氢水溶液例如 48% w/w 水溶液提供。此溴化氢源也可以是溴化氢在合适溶剂也可以是反应溶剂例如丙醇-2 中的溶液。此

外，溴化氢可以直接加到化合物(I)在所选反应溶剂中的溶液或悬浮液之中。

溴化氢的另一种来源用溴化氢的碱式盐如溴化铵，或胺如乙胺或二乙胺的氢溴酸盐提供。

5 反应通常在室温或高温下进行，例如在溶剂的回流温度下进行，虽然也可以采用任何能生成所需产物的合适温度。

此氢溴化物的溶剂化物例如水合物根据通常的制法制取。

所需化合物的回收一般包括通过通常将它冷却到 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 的范围例如 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 或 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ ，而从合适溶剂(合适的是反应溶剂)中结晶出来。例如，此氢溴化物可以从醇如丙醇-2 或酮如丙酮结晶出来。

10 在一种优选形式中，回收包括把初冷却到第一温度例如 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 的范围，由此产生起初的结晶，然后冷却到第二温度，合适范围为 $0\sim 25^{\circ}\text{C}$ 。

结晶也可以用氢溴化物或其溶剂化物的结晶进行接种而开始，但这并不必需。

使用合适方法来制造溶剂化物。

15 化合物(I)按照公知的方法制备，例如按照在 EP 0306228 和 WO 94/05659 公开的那些方法制备。EP 0306228 和 WO 94/05659 的公开在这里引用作参考文献。

20 当这里使用术语“ $T_{\text{开始}}$ ”时，它通常用差示扫描量热法测出，而且具有本技术领域都理解的意义，例如在 Ford 及 Timmins, 1989 所著的《药物热分析，方法及应用》(Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications)中以“相应于带有外推跃迁前沿的预跃迁基线的交叉的温度”所表达的意义。

当这里就某些化合物而使用术语时，术语“良好的流动性能”合适地表征为该化合物的 Hausner 比为小于或等于 1.5，特别是小于或等于 1.25。

25 “Hausner 比”是本技术领域接受的术语。

当这里使用术语时，术语“与糖尿病相关的疾病的预防”包括治疗那些疾病，如耐胰岛素性，受削弱的糖耐量，血内胰岛素过多症，及妊娠糖尿病。

糖尿病优选指 II 型糖尿病。

30 与糖尿病相关的疾病包括血糖过多及耐胰岛素性和肥胖症。此外，与糖尿病相关的疾病还包括高血压，心血管疾病特别是动脉粥样硬化，某些饮食疾病，特别是患与饮食不足相关的疾病如神经性食欲缺乏，及患与过食相关

的疾病如肥胖症和厌食贪食症的患者的食欲调节和摄取量调节。与糖尿病相关的其他疾病还包括多囊卵巢综合症和垂体导致的耐胰岛素性。

这里包括的与糖尿病相关的疾病的并发症包括肾脏疾病，特别是与 II 型糖尿病发展相关的肾病，这包括糖尿病肾病，肾小球性肾炎，肾小球硬化症，肾病综合症，高血压肾硬化，及最后阶段肾病。

如上所述，本发明的化合物具有有用的治疗性能：因此本发明提供了用作活性治疗物质的氢溴化物或其溶剂化物。

更具体地说，本发明提供了用于治疗/或预防糖尿病、与糖尿病相关的疾病以及其某些并发症的氢溴化物或其溶剂化物。

10 此氢溴化物或其溶剂化物本身即可给药，或者它优选以还包含药物上可接受的载体的药物组合物给药。配制此氢溴化物或其溶剂化物的合适方法通常是在上述出版物中关于化合物(I)所公开的那些方法。

因此，本发明也提供一种包含所述氢溴化物或其溶剂化物以及药物上可接受的载体的药物组合物。

15 此氢溴化物或其溶剂化物一般以单位剂量形式给药。

此活性化合物可以以任何合适途径给药，但通常是经口或胃肠外途径。为了这种用法，此化合物通常与药物载体、稀释剂和/或赋形剂一起以药物组合物的形式使用，虽然药物组合物的准确形式将自然取决于给药方式。

20 此组合物用混合制成，适用于口服、胃肠外或局部给药，为此制成片剂、胶囊，口服液体制剂，粉末，粒剂，锭剂，锭，可再溶解的粉末，可注射的或不可溶的溶液或悬浮液，栓剂和经皮使用的装置。可口服组合物是优选的，特别是成形的口服组合物，因为它们适合于普通用法。

25 口给药的片剂或胶囊通常以单位剂量提供，并含有常用的赋形剂如粘结剂，填料，稀释剂，成片剂，润滑剂，崩解剂，着色剂，芳香剂，及润湿剂。这些片剂可以按本技术领域公知的方法包覆。

所用合适填料包括纤维素，甘露糖醇，乳糖及其他相似物。适用的崩解剂包括淀粉，聚乙烯吡咯烷酮及淀粉衍生物如淀粉乙醇酸钠。适用的润滑剂包括例如硬脂酸镁。适用的药物上可接受的润湿剂包括月桂基硫酸钠。

30 可以采用通常用的掺混、填充、压片等方法制造固态口服组合物。可以采用重复掺混的操作法把活性剂分散到使用了大量填料的组合物中。当然，这种操作在本技术领域是常用的。

口服液态制剂的形态可以是例如水悬浮液或油悬浮液，溶液，乳液，糖浆，或酏剂，或者它可以以干产物提供，这种干产物可以在使用前用水或其他合适媒介物进行再溶解。这种液态制剂可以含有常用添加剂例如悬浮剂如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂，乳化剂如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶；非水媒介物(它可包括食用油)如杏仁油、分级椰子油、油性酯如甘油酯、丙二醇酯或乙醇酯；防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、或山梨酸；而如果需要还可含适用的芳香剂或着色剂。

为了胃肠外给药，制备了含本发明化合物及无菌媒介物的液态单元剂量剂形式。根据媒介物及浓度，可将此化合物悬浮或溶解。胃肠外用的溶液通常通过将此活性化合物溶在媒介物中、在灌入合适小玻璃瓶或安瓿之前过滤消毒、以及封口而制取。将辅剂如局部麻醉剂、防腐剂及缓冲剂也溶于媒介物中也是有好处的。为提高稳定性，在灌入小玻璃瓶和真空下除水之后，可将此组合物冷冻。

胃肠外用的悬浮液用基本相同方法制得，不同的是，在悬浮于消毒媒介物中之前，将此活性化合物悬浮于媒介物中，而不是使之溶解和曝露于环氧乙烷中使之消毒。在组合物中包括表面活性剂或润湿剂以使活性化合物均匀分布，是有益的。

共同的做法是，在有关的药物疗法的使用中，此组合物通常伴有书写的或印刷的使用方法。

这里所用的术语“药物上可接受的”包括化合物、组合物及各成分，既可人用，也可兽用；例如术语“药物上可接受的盐”包括兽药上可接受的盐。

本发明还提供治疗和/或预防人或非人的哺乳动物的糖尿病、与糖尿病相关的疾病以及其某些并发症的方法，此方法包括给需要的人或非人哺乳动物给药有效的无毒量的氢溴化物或其溶剂化物。

此活性组份方便地以上面定义的药物组合物给药，这构成本发明的一个特别方面。

另一方面，本发明提供了此氢溴化物及其溶剂化物在制造药物方面的用途，这种药物用于治疗 and/或预防糖尿病、与糖尿病相关的疾病以及其某些并发症。

在治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病相关的疾病以及其某些并发症时，氢

溴化物及其溶剂化物的使用量应使得能提供合适剂量的化合物(I), 例如 EP 0 306, 228, WO 94/05659 或 WO 98/55122 中所公开的。

对于本发明的化合物来说, 在上述治疗中未发现有害的毒理作用。

下列实施例将解释本发明, 但无论如何不是限制本发明。

5

实施例 1: 氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮

10 将 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷 2, 4-二酮(1.0 克)与丙醇-2(50 毫升)的混合物搅拌并加热至回流 10 分钟时间, 在此刻观察到清亮溶液。然后逐滴加入氢溴酸(48% w/w 水溶液, 0.31 毫升), 在回流下搅动此反应混合物 10 分钟, 然后使之冷却到 21°C。过滤收集产物, 并用丙醇-2(10 毫升)洗涤, 得到白色结晶固体氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(0.41 克)。

15 实施例 2: 氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮

20 将 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(3.0 克)与丙酮(10 毫升)的混合物搅拌并加热至回流 15 分钟时间, 在此刻观察到清亮溶液。然后加入氢溴酸(48% w/w 水溶液, 0.95 毫升), 在回流下搅动此反应混合物 15 分钟, 然后使之冷却到 21°C。放置 120 小时后, 倾析去母液, 用丙酮(10 毫升)洗涤结晶产物, 并在真空下干燥 3 小时, 得到氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(3.7 克)。¹H-NMR(d₆-二甲基亚砜): 与含丙酮(0.5% w/w)的氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮一致。

25

实施例 3: 氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮

30 将 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(15.0 克)与丙酮(230 毫升)的混合物搅拌, 并加热至回流 15 分钟, 在此刻观察到清亮溶液。然后加入氢溴酸(48% w/w 水溶液, 4.75 毫升), 把此反应混合物冷却至 45°C, 并搅拌 1 小时, 然后冷至 21°C。过滤收集白色固体, 并

用丙酮(100 毫升)洗涤, 得白色结晶固体氢溴酸 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2, 4-二酮(17.7 克)。

此氢溴化物的特征数据

(1) 实施例 3 产品的记录

5 此氢溴化物的溶解度

此物质的溶解度, 通过将 1 毫升至 1000 毫升分量的水加至约 100 毫克药物中, 直至此粉末已溶解为止而测得, 此目视溶解度用对饱和溶液的 HPLC 分析进行证实。

溶解度: 6 毫克/毫升

10 此氢溴化物的固态稳定性:

此药物的固态稳定性, 在下列情况下将在玻璃瓶中的大约 1.0 克此物质而测定之: i) 在 40°C/相对湿度(RH)75%, 打开瓶子, 1 个月, b) 在 50°C, 塞好瓶子, 1 个月。用 HPLC 测定在这两种情况下此物质的最终含量和降解产物。

15 a) 40°C/75% RH: 未观察到明显的降解(HPLC 测出含起始物 98%)。

b) 50°C: 未观察到明显的降解(HPLC 测出含起始物 98%)。

此氢溴化物的流动性能:

用标准方法(见“药物-剂量形式设计的科学”(“Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Design”), 编者 M. Aulton, 1988, 由 Churchill Livingstone 出版)测定此氢溴化物的堆积密度与多头堆积密度(tapped bulk density)之间的比值(Hausner 比)。

Hausner 比; 1.3

此氢溴化物的 $T_{\text{开始}}$

用 Perkin-Elmer DSC7 仪器以差示扫描量热法测定此药物的 $T_{\text{开始}}$ 。

25 $T_{\text{开始}}$: 182.5°C

此氢溴化物的熔点

使用温阶显微镜目视测定此药物的熔点。

熔点: 181°C。

(2) 实施例 2 产物的记录

30 用 Nicolet 710 FT-IR 光谱仪在 2cm^{-1} 分辨率下测得此产物在矿物油中的分散物的红外吸收光谱(图 I)。以 1cm^{-1} 间隔将这些数据进行数字化。在下列

处观察到各吸收谱带：2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712, 524 cm^{-1} 。

用通用 ATR 仪表记录此固体产物的 IR 光谱。在下列处观察到各吸收谱
5 带：2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm^{-1} 。采用 Nicolet 960 E. S. PFT-Raman 光谱仪，在 4 cm^{-1} 分辨率下，用输出功率为 400mw 的 Nd:V04 激光仪 (1064nm) 激发，使用 NMR 管中的样品，记录下产物的拉曼光谱(图 II)。在下
10 列处观察各吸收谱带：3067, 2997, 2926, 2884, 2960, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070, 1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} 。

采用下列捕获条件记录产物的 XRPD 图(图 III)：管状阴极：Cu，发生器
电压：40Kv，发生器电流：40mA，起始角：2.0°2 θ ，终止角：35.0°2 θ ，步宽：
15 0.02°2 θ ，每步时间：2.5 秒。特征 XRPD 角及相对强度记录在表 1 中。

表 1

角	强度
20°	%
10.0	2.9
11.7	2.7
12.4	0.8
13.2	8.9
13.4	9.6
13.8	1.1
14.4	1.8
14.8	5.6
15.9	7.4
16.3	23.5
17.1	17.2
17.6	15.5
18.1	21.1
19.4	15.1
20.3	6.8
20.7	2.4
21.3	7.3
22.1	36.3
22.5	20.8
22.8	3
23.4	100
23.7	18
24.0	19.7
24.5	18.1
24.9	25.2
25.7	10.6
26.3	12

26.8	11.8
27.0	15.8
27.3	6.6
27.8	15.4
28.2	5
29.2	12.4
29.4	6.8
29.9	5.9
30.4	11.5
30.7	21.9
31.1	2.9
31.8	7.2
32.2	8.3
32.3	8.8
32.5	11.9
33.0	7.3
33.9	7
34.3	9
34.7	5.5

图 1

氢溴化物的红外光谱

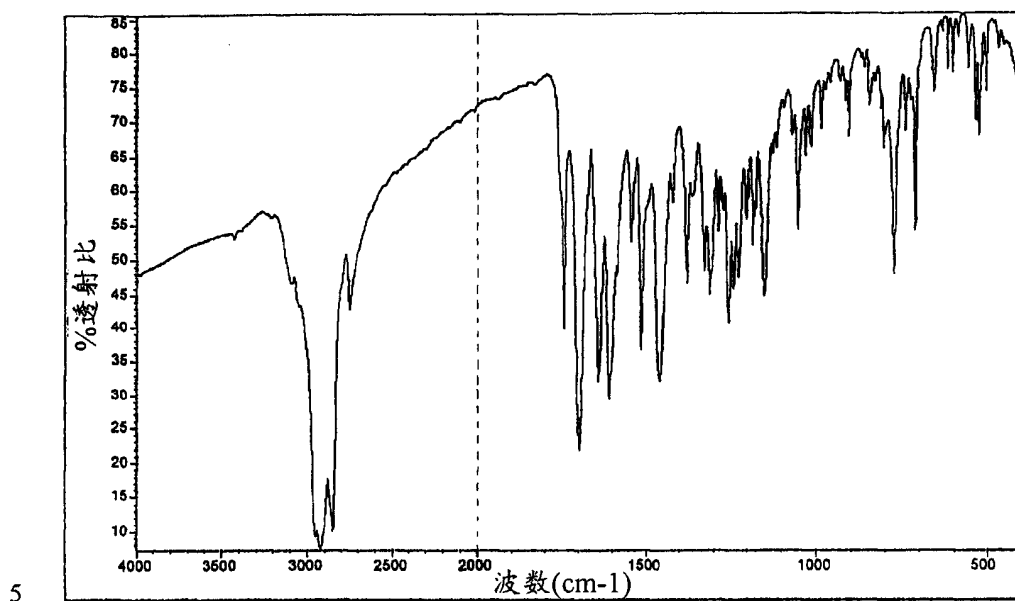


图 2

氢溴化物的拉曼光谱

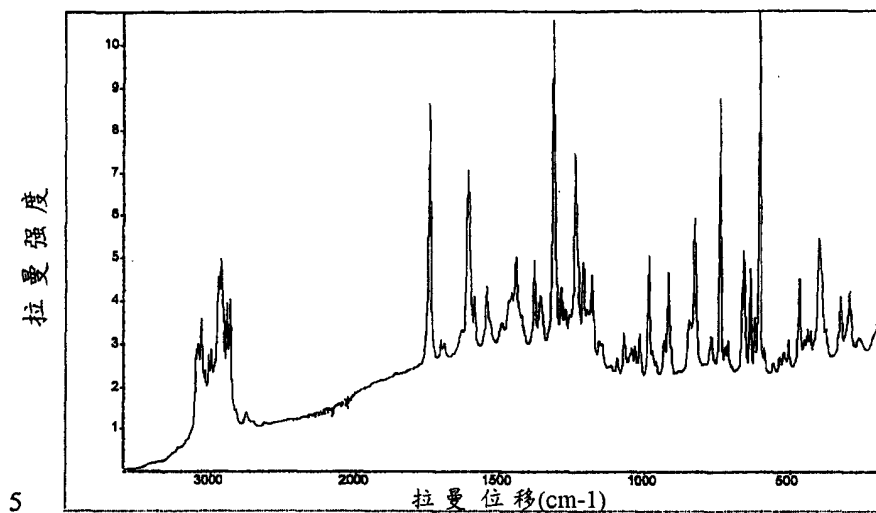


图 3

氢溴化物的X-射线粉末衍射图

Sqr(计数)

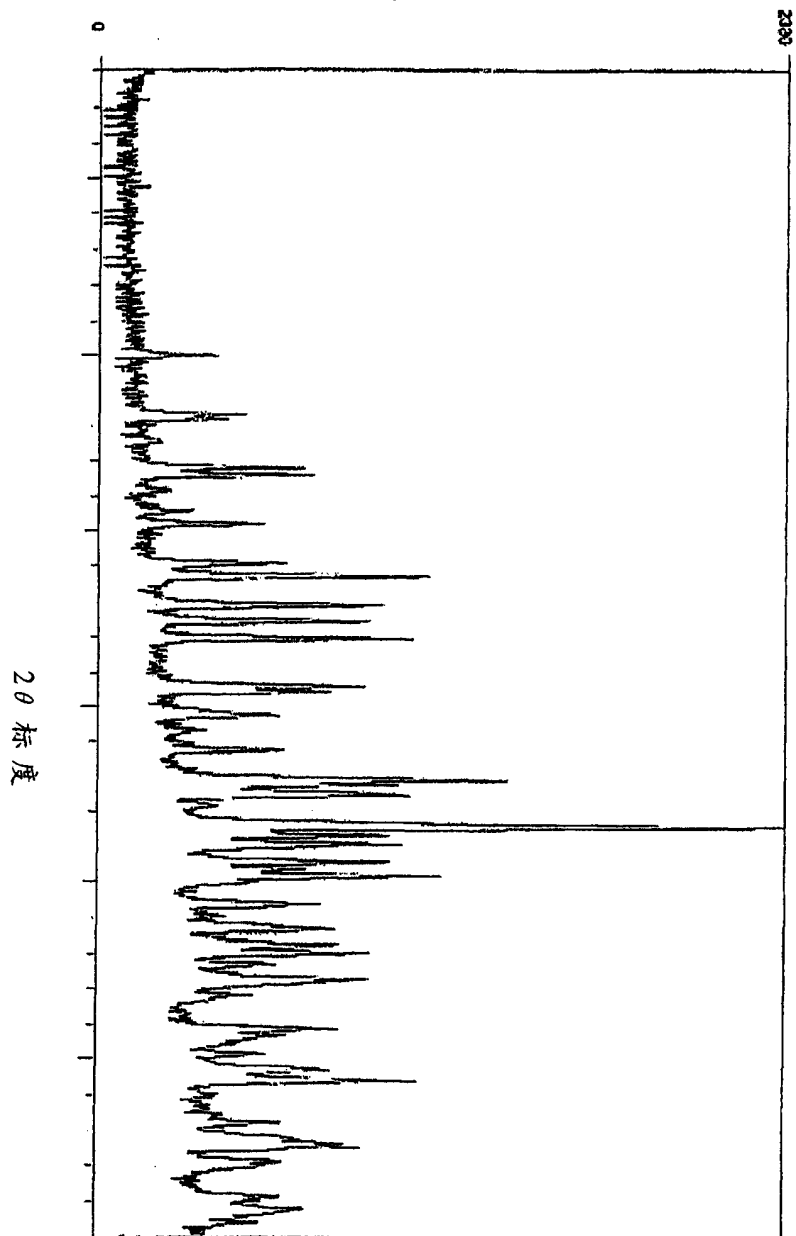


图 4

氢溴化物的固态 NMR 谱

5

