

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D213/75

A61K 31/44

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90100487.1

[45]授权公告日 1999年6月2日

[11]授权公告号 CN 1043527C

[22]申请日 90.2.2 [24]颁证日 99.2.20

[21]申请号 90100487.1

[30]优先权

[32]89.2.3 [33]US [31]306,714

[73]专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 戴维·韦恩·罗伯特逊

米歇尔·欧文·斯坦伯格

审查员 43 13

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成 杨九昌

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备胍衍生物的方法

[57]摘要

本发明提供化合物(-)-N⁴氰基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍的制备方法。

ISSN 1000-4274

权 利 要 求 书

1.一种制备(-)-N"-氰基-N-3-吡啶基-N'-1, 2, 2-三甲基丙基胍或其药学上可接受的酸加成盐的方法, 该方法包括:

a)使(-)-N-3-吡啶基-N'-(1, 2, 2-三甲基丙基)硫脲与碳化二亚胺试剂和氨基氰反应; 及

b)视需要将所得到的产物转化成其药学上可接受的酸加成盐。

制备胍衍生物的方法

本发明提供化合物 (-) - N^{''} - 氟基 - N - 3 - 吡啶基 - N['] - 1, 2, 2 - 三甲基丙基胍、它的盐、制剂及开启哺乳动物体内的钾离子通道的方法。

过去的几年中，钾通道领域已有了突破性的进展。对这一领域的迅速发展产生重大影响的主要有两个事实。第一，建立了一些新的电生理方法，这些方法采用全细胞和接线夹 (patch clamp) 技术，在全细胞和单个通道水平上对钾通道的功能进行定性。第二，已经认识到，能够研制出各种新型的药理物质来特异性地阻断或开启这些通道。例如，可以得到能够特异性地阻断心肌中的延迟整流通道的化合物 (如氟苯庚铵和苏特罗)，这些化合物现在作为一类新的重要的抗心律失常剂 (即 III 型抗心律失常剂) 的原型。最近发现，某些曾被认为是“非特异性血管舒张剂”的药物 (例如皮纳西多 (pinaclidil) 和克罗梅卡林 (cromakalim)) 在血管平滑肌中是具有选择性的钾通道开启剂 (PCO)。

现在了解到，在各种生物组织中有大约 30 种不同的钾通道。虽然早就知道钾通道在神经元兴奋性中起重要作用，但最近有了新的钾通道探针，这帮助我们了解了这些通道在包括平滑肌和心肌及腺体在内的多种组织的基本电功能和机械功能中所起到的复杂而关键性的作用。

钾通道开启剂是从多种类型的结构衍生的。美国专利

4,057,636 和 Patensen (J. Med. Chem., 21(8): 773, 1982) 描述了皮纳西多 (N'' -氟基-N-4-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍)。各种烷基提供了抗高血压活性, 而最佳化合物在相对于氮为 α 位的碳上具有分枝结构。4-吡啶基和 3-吡啶基异构体都是有效的血管舒张剂。2-吡啶基异构体基本无活性。在 Peterson 的文章 (J. Med. Chem., 21(8): 773, 1982) 中, 皮纳西多是 50 号化合物, 3-吡啶基异构体是 17 号化合物。在这篇报导中, 皮纳西多在自发高血压的大鼠体内降低血压的最低有效剂量 (MED) 是 $0.5\text{mg} / \text{kg}$, 而 3-吡啶基异构体的 MED 为 $1\text{mg} / \text{kg}$ 。皮纳西多现正接受临床试验以确定其抗高血压效力。

我们现已发现, 皮纳西多的 3-吡啶基异构体的 (-) 异构体作为钾通道开启剂的效力大大高于外消旋体或皮纳西多。

因此, 本发明提供化合物 (-)- N'' -氟基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍及其药学上可接受的酸加成盐。

这里所用的术语化合物 (-)- N'' -氟基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍或其药学上可接受的盐, 也将称为“本发明的化合物”。虽然它是 (-) 异构体, 但另一种命名法也把该化合物看作是 1-异构体。该化合物基本上是对映异构纯的, 至少含 95% (-) 异构体, 相比之下, 已知的外消旋体基本是 (-) 异构体和 (+) 异构体的 1: 1 混合物。

本发明包括 (-)- N'' -氟基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍的药学上可接受的酸加成盐。由于该化合物性质为碱性, 所以它能与任意多种无机酸和有机酸反应而形成药学上可

接受的酸加成盐。常用于形成这类盐的酸包括无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸以及有机酸如对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸以及有关的无机酸和有机酸。因此上述药学上可接受的盐包括：硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的药学上可接受的酸加成盐包括与诸如盐酸和氢溴酸等无机酸形成的盐，尤其是与诸如草酸和马来酸等有机酸形成的盐。

本发明的另一方面包括制备(—)-N"-氰基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍的方法。本发明的化合物可以应用本领域熟知的一般方法来制备，这些方法中值得一提的是美国专利4,057,636和Peterson的方法(J. Med. Chem., 21(8): 773, 1978)，这两篇文献特别列入本说明书作为参考。

(—)-N"-氰基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍可以利用经典方法通过拆分外消旋体来制备。这些方法包括与具有光学活性的酸形成盐，以及将外消旋体在手性柱上进行高压液相

层析。

(-)-N''-氨基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍也可以采用具有光学活性的原料通过上述参考文献所述的方法来制备。例如，参见美国专利 4,057,636，可以使氨基胍与适当的式 I 光学活性前体反应，得到本发明的化合物。也可以使光学活性中间体 III 或 IV 与 3-氨基吡啶反应。也可以以类似的方式使光学活性亚胺 V 或硫脲 VI 与氨基胍反应，得到 (-)-N''-氨基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍。我们推荐使用后一种方法，即用式 VI 的硫脲与氨基胍反应制备所要的产物。

所需的硫脲用异硫氰酸 3-吡啶基酯与光学活性的 2-氨基-3,3-二甲基丁烷或其盐反应来制备。这种光学活性原料的最好的制备方法是，通过对所需的光学活性酒石酸盐进行分级重结晶而拆分 2-氨基-3,3-二甲基丁烷外消旋体。例如，为了制备供制备本发明化合物用的光学活性胺中间体，采用 L(+)-酒石酸。异硫氰酸 3-吡啶基酯与光学活性 (-)-2-氨基-3,3-二甲基丁烷 L(+)-酒石酸盐的反应最好是在无反应性的酸清除剂如三烷基胺或吡啶存在下，通过无反应性的溶剂如四氢呋喃中混合约等摩尔量的两种试剂来进行。该反应在约 25℃ 至反应混合物回流温度的温度下进行。加热回流时，向所需硫脲的转化通常在约 18 小时内完全。

接着，在无反应性的溶剂如乙腈中，用碳化二亚胺试剂（如 1,3-二环己基碳化二亚胺）和氨基胍处理所产生的 (-)-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基硫脲，将其转化为 (-)-N''-氨基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍。此外，最好还应用一种无反应性的酸清除剂，如三烷基胺。一般

采用摩尔数相对于硫脲原料略过量的碳化二亚胺和氨基氰试剂。反应一般在约 0—50℃ 的温度下进行，在约 25℃ 下搅拌约 18 小时后，反应即基本完全。

下列实例说明本发明化合物的制备方法。该方法只是说明性的，决不是要限制本发明的范围，请不要误解。

实例 1

(—) — N'' — 氰基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍

A. (—) — N — 3 — 吡啶基 — N' — (1, 2, 2 — 三甲基丙基) 硫脲的制备。

在氮气氛下，于 9.2 g (—) — 2 — 氨基 — 3, 3 — 二甲基丁烷 L (+) — 酒石酸盐在约 100 ml 四氢呋喃中的浆状物中加入 21 ml 三乙基胺。搅拌 15 分钟后，在搅拌下加入 5 g 异硫氰酸 3 — 吡啶基酯。将该溶液加热回流过夜，然后冷却并真空浓缩。在硅胶上进行高压层析纯化所得的油状物。合并适当的级分并真空浓缩，得到 9 g 所要的标题中间体，为粘稠油状物。

元素分析：C₁₂ H₁₉ N₃ S

计算值：C, 60.72；H, 8.07；N, 17.70；

实测值：C, 59.93；H, 7.99；N, 16.34。

B. (—) — N'' — 氰基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍的制备。

将 3 g 得自上述实例 1 A 的硫脲、3.9 g 1, 3 — 二环己基碳化二亚胺和 1.06 g 氨基氰在氮气氛下加至约 50 ml 乙腈中。加入 5 滴 N, N — 二异丙基乙胺，将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将

混合物真空浓缩，所得糊状物加 100ml 4:1 己烷/乙醚研制。倾出液体，将残余固体在 100ml 0.8N 盐酸中搅拌 1 小时。过滤该溶液，将滤液调至 pH 8。过滤回收所得固体并用甲醇/水结晶，得 1.3g 所要的标题产物，m. p. 144-145 °C。在甲醇中的旋光度为： $[\alpha]_D = -165.365^\circ$ 。

元素分析：C₁₂H₁₉N₅

计算值：C, 63.65% ; H, 7.81% ; N, 28.55%

实测值：C, 63.88% ; H, 7.84% ; N, 28.69%

用同样的方式制得 (+)-N''-氟基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍，m. p. 141-142 °C。 $[\alpha]_D = +161.034^\circ$ (甲醇)。

元素分析：C₁₃H₁₉N₅

计算值：C, 63.65% ; H, 7.81% ; N, 28.55%

实测值：C, 63.39% ; H, 7.99% ; N, 28.35%

本发明还提供一种开启哺乳动物钾通道的方法，该方法包括施用开启钾通道有效量的 (-)-N''-氟基-N-3-吡啶基-N'-1,2,2-三甲基丙基胍或其药学上可接受的盐。

本发明的化合物是一种钾通道激动剂或“开启剂”。因此，该化合物引起血管舒张，这使它成为一种有效的抗高血压剂，因而可用于治疗其它有关病症，如哮喘、间质性膀胱炎、尿失禁和其它泌尿生殖系失调、局部缺血性腹疾、胃肠运动失调、心律失常、外周血管疾病、充血性心力衰竭、肺高血压、哮喘、斑形脱发、痛经、青光眼、绞痛和脱发。根据需治疗的具体病症，本发明化合物可以单独施用，也可以与一种或多种其它药理活性药剂结合施用，但以基本不含 (+)

—N''—氟基—N—3—吡啶基—N'—1,2,2—三甲基丙基胍的形式施用。

(-)-N''—氟基—N—3—吡啶基—N'—1,2,2—三甲基丙基胍影响心脏电生理和血管舒张参数的能力通过用犬组织进行体外实验来证实，并与其(+)异构体、外消旋N''—氟基—N—3—吡啶基—N'—1,2,2—三甲基丙基胍和皮纳西多作比较。这四种化合物都用Steinberg等人(Journal of Cardiovascular Pharmacology, 12 (Suppl. 2) S30—S40, 1988)所述的犬头静脉试验来进行测试。测定每种化合物舒张用苯福林收缩的头静脉的有效浓度(或称EC₅₀)，结果示于表I。

表 I

化合物	EC ₅₀ (μM)*
	犬头静脉
(±)—皮纳西多	0.76 ± 0.12
(±)—N''—氟基—N—3—吡啶基—N'— 1,2,2—三甲基丙基胍	0.56 ± 0.14
(-)—N''—氟基—N—3—吡啶基—N'— 1,2,2—三甲基丙基胍	0.09 ± 0.03
(+)—N''—氟基—N—3—吡啶基—N'— 1,2,2—三甲基丙基胍	6.41 ± 1.8

* ±标准误差

本发明的化合物及其药学上可接受的盐最好在施用前配成制剂。因此，本发明的另一方面是一种药物制剂，其中含有(—) — N'' — 氨基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。该制剂所含的本发明化合物可以是唯一的生物活性药剂，也可以基本不含(+) — N'' — 氨基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍的形式与一种或多种其它有药理活性的药物混合。

本发明的药物制剂用熟知且易得的成分按已知方法来制备。制备本发明的组合物时，通常将活性成分与载体混合或用载体稀释，或包在载体内，这种载体的形式可以是胶囊、香囊、纸或其它容器。当载体作为稀释剂时，可以是对活性成分起载体、赋形剂或介质作用的固体、半固体或液体物质。因此，这些组合物的形式可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、香囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（固体或在液体介质中）、最多含（例如）10%（重量）活性化合物的软膏剂、软硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末。活性成分一般占制剂重量的约1—95%。

合适的载体、赋形剂和稀释剂的一些例子有：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水糖浆、甲基纤维素、甲基羟基苯甲酸盐和丙基羟基苯甲酸盐、滑石、硬脂酸镁和矿物油。此外，这些制剂还可含有润滑剂、润湿剂、乳化和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。可以采用本领域熟知的方法配制本发明组合物，以使活性成分在施用于患者之后能快速释放、持续释放或延迟释放。

最好把组合物配成单位剂型，每个剂型含约 5 — 500mg 活性成分，更常见的是约 25 — 300mg。术语“单位剂型”指的是适于作为人体或其它哺乳动物的单元剂量的物理上独立的单位，每个单位含有与合适的药物载体结合的预定量的活性物质，这一量经计算能产生所希望的治疗效果。

施用剂量可以为每天约 0.5 — 300 mg / kg，最好为 0.5 — 20 mg / kg 本发明化合物，当然，不难理解，实际施用的 (—) — N'' — 氟基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍的量将由医生根据所有有关情况来决定，这些情况包括所要治疗的病症、所施用的化合物的选择及施用途径的选择，因此上述优选剂量范围决不是要限制本发明的范围。

下列制剂实例只是说明性的，决不是要限制本发明的范围。

制剂 1

用下列成分制备硬明胶胶囊：

	量 (mg / 胶囊)
(—) — N'' — 氟基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍	
盐酸盐	250
干燥淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	460 ^m g

将上述各成分混合后装入硬明胶胶囊，每胶囊 460^mg。

制剂 2

用下列各成分制备片剂：

	(mg / 片)
(—) — N'' — 氰基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍	250
微晶纤维素	400
煅制二氧化硅	10
硬脂酸	5
总计	665 mg

将各成分混合后压成片剂，每片重 665 mg。

制剂 3

制备含下列成分的气雾剂溶液

	% 重量
(—) — N'' — 氰基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍	
硫酸盐	0.25
乙醇	29.75
抛射剂 22 (氟代二氟甲烷)	70.00
总计	100.00

将活性化合物与乙醇混合，将该混合物加到一部分抛射剂 22 中，冷却至 -30℃ 后送入填装机中，然后将所需的量加到不锈钢容器中，用剩下的抛射剂稀释。然后给该容器装上阀装置。

制剂 4

如下制备每片含 60mg 活性成分的片剂：

(—) — N'' — 氰基 — N — 3 — 吡啶基 — N' — 1, 2, 2 — 三甲基丙基胍

2-萘磺酸盐	60mg
淀粉	45mg
微晶纤维素	35mg
聚乙烯吡咯烷酮 (10%水溶液)	4mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石	1mg
总计	150mg

使活性成分、淀粉和纤维素通过45目美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得到的粉末混合，然后通过14目美国筛。在50℃下干燥所产生的颗粒并令其通过18目美国筛。然后将预先通过了60目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石加到该颗粒中，混合后用压片机压成每片重150mg的片剂。

制剂5

如下制备每胶囊含80mg药物的胶囊剂：

(-)-N''-氰基-N-3-吡啶基-N'	
-1,2,2-三甲基丙基胍	80mg
淀粉	59mg
微晶纤维素	59mg
硬脂酸镁	2mg
总计	200mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过45目美国筛，然后装入硬明胶胶囊，每胶囊200mg。

制剂 6

可以如下制备每剂含 225mg 活性成分的栓剂：

(-)-N''-氟基-N-3-吡啶基-N'	
-1,2,2-三甲基丙基胍	225mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg
总计	2,225mg

使活性成分通过 60 目美国筛后，悬浮于预先用必需最低热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将该混合物倒入公称容量为 2g 的栓剂模具中并使其冷却。

制剂 7

如下制备悬浮剂，每剂剂量为 5ml，内含 50mg 药物。

(-)-N''-氟基-N-3-吡啶基-N'	
-1,2,2-三甲基丙基胍	50mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	适量
颜料	适量
纯水至总体积为	5ml

使药物通过 45 目美国筛，然后与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成均匀糊状物。用一些水稀释苯甲酸溶液、调味剂和颜料，并在搅拌下加入。然后加入足量的水达所要求的体积。

制剂 8

可如下制备静脉内用制剂：

(一) —N''—氨基—N—3—吡啶基
—N'—1, 2, 2—三甲基丙基胍

盐酸盐

100mg

等渗盐水

1000ml

上述成分的溶液以每分钟 1ml 的速度静脉内施用于需治疗的患者。