



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103889957 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 25

- (21) 申请号 201280050929. 4 *A61K 31/47*(2006. 01)
- (22) 申请日 2012. 10. 16 *A61K 9/28*(2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 11/06*(2006. 01)
- 10-2011-0106064 2011. 10. 17 KR
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2014. 04. 16
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/KR2012/008411 2012. 10. 16
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02013/058511 KO 2013. 04. 25
- (71) 申请人 株式会社 LG 生命科学  
地址 韩国首尔
- (72) 发明人 李仁尚 李锡洙 申铉益
- (74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理  
有限公司 11225  
代理人 朱梅 师杨
- (51) Int. Cl.  
*C07D 215/18*(2006. 01)

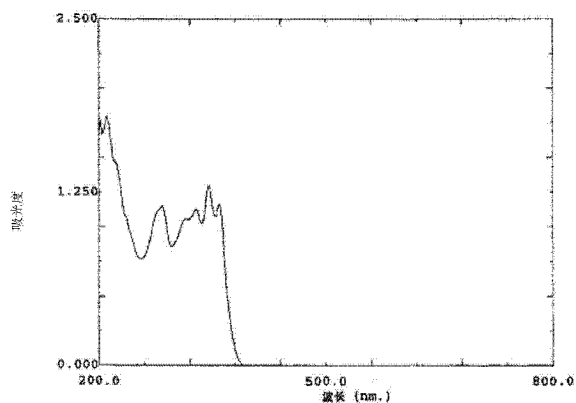
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

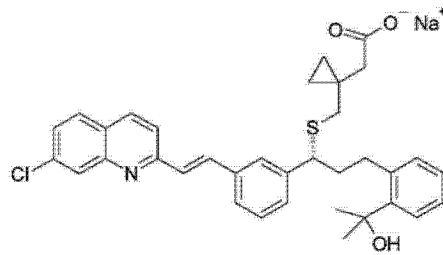
制备高纯度孟鲁司特钠盐的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于制备药物的方法,其中,用于药物的预处理和/或用于药物的后处理在提供照射其中孟鲁司特钠盐光降解低的波长区域的光源的环境下进行,所述用于药物的预处理包括合成说明书中的化学式 1 的孟鲁司特钠盐的步骤,所述用于药物的后处理包括配制合成的孟鲁司特钠盐的步骤。



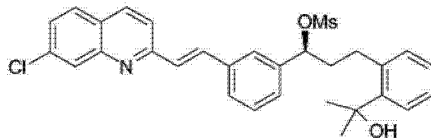
1. 一种制备药物的方法,其中,包括合成孟鲁司特钠的药物制备过程和包括配制合成的孟鲁司特钠的药物后制备过程中的至少一个在照射具有其中孟鲁司特钠的光降解低的波长范围的光的光源环境下进行



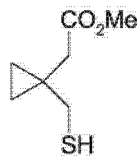
(1)。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,在所述药物制备过程中,孟鲁司特钠通过如下过程合成,包括:

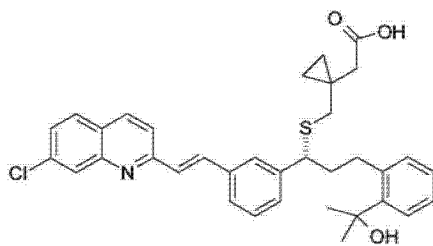
(i) 在六甲基二硅烷的碱金属盐的存在下,使以下式 5 所示的甲磺酰化合物与以下式 6 所示的化合物偶联,并且进一步向其中加入碱金属碱,随后加热并水解以制备以下式 7 所示的化合物;



(5)

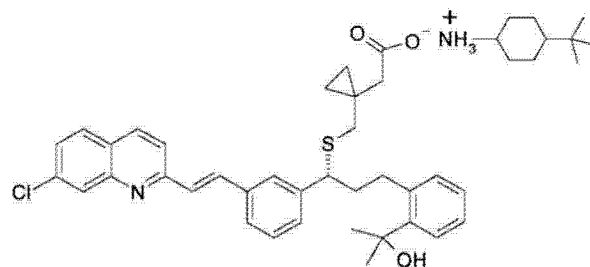


(6)



(7)

(ii) 使式 7 的化合物与 4-叔丁基环己胺反应,随后纯化以制备式 8 的胺盐;以及



(8)

(iii) 将式 8 的胺盐转化为钠盐。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,在所述药物后制备过程中,孟鲁司特钠被配制成

选自片剂、咀嚼片、颗粒和口服薄膜(OTF)中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述光源的波长为400至800nm。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述光源为选自钠灯、氙灯和发光二极管(LED)中的一种或多种。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述光源为LED。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述LED为白色LED。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述环境由一种光源或者一种或多种光源的组合形成。

9. 一种治疗哮喘的药物,其通过根据权利要求1至8中任意一项所述的方法制备。

## 制备高纯度孟鲁司特钠盐的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备高纯度孟鲁司特钠的方法。更具体地,本发明涉及一种制备药物的方法,其中,包括合成孟鲁司特钠的药物预制备过程和包括配制合成的孟鲁司特钠的药物后制备过程中的至少一个在照射具有其中孟鲁司特钠光降解低的波长范围的光的光源环境下进行。

### 背景技术

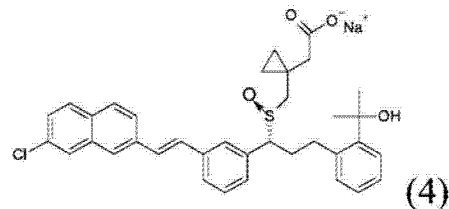
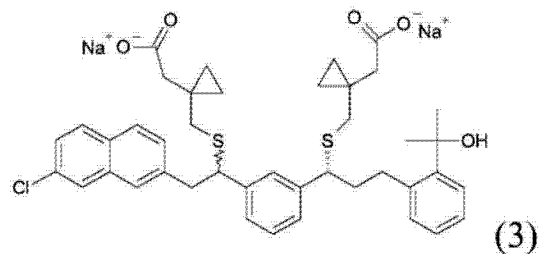
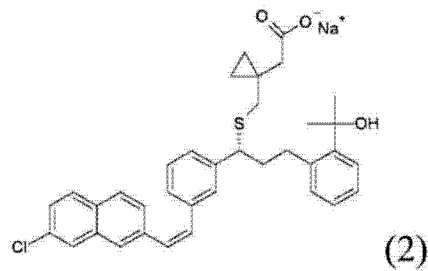
[0002] 孟鲁司特钠是显示 Singulair™(从 MSD Korea Co., Ltd. 可得)功效的物质,其被广泛规定用于治疗哮喘和变态反应性鼻炎症状等。在制药学上,孟鲁司特钠已知为白三烯受体拮抗剂。在体内通过花生四烯酸的代谢生成的白三烯包括 LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub>。其中,LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub> 为半胱氨酰白三烯(CysLTs),其由于例如气道肌肉和平滑肌的收缩以及促进支气管粘液分泌的药理学效用而具有重要的临床价值。

[0003] 对于物理和化学性能,孟鲁司特钠是一种吸收性白色和无色粉末,其在乙醇、甲醇和水中溶解性好,并且在乙腈中基本不溶解。

[0004] 此外,使用 UV-VIS 分光光度计(由 Shimadzu Corp. 制造)在 200 至 800nm 的波长范围内分析通过溶解孟鲁司特钠制备的试样的吸光度,其结果如图 1 所示,在光谱中观察到在 211.0、283.5、327.5、344.5 和 359.0nm 处迁移导致的五个最大峰。这意味着,孟鲁司特钠为具有通过键合结合的共轭结构的芳香烃并且较好对应了具有一个喹啉和两个苯基的结构。

[0005] 具有化学结构上共轭不饱和碳键的化合物应该被谨慎处置以便当它们处于溶液和固态时不会暴露于光,这是因为它们对光敏感。通常,当溶液和固体的孟鲁司特钠暴露于光时,已知生成了作为主要光降解副产物的式 2 的顺式异构体以及式 3 和 4 的其它光降解副产物。

[0006]



[0007] 同时,已知当暴露于太阳光大约一周时,固体孟鲁司特钠的纯度降低约 20%。当暴露于太阳光大约三周时,包含未包封的孟鲁司特钠的咀嚼片产生约 10% 的作为主要光降解副产物的上述式 4 的亚砷,因此纯度降低。

[0008] 一旦当固体孟鲁司特钠暴露于光时产生式 2、3 和 4 的杂质,则非常难以通过常规纯化方法去除杂质,因此使得高纯度孟鲁司特钠的制备变得困难。

[0009] 因此,优选地,为了制备高纯度孟鲁司特钠,孟鲁司特钠应该在没有光的条件下加工,这是因为可以抑制光降解副产物产生。

[0010] 但是,根据职业安全与健康法案的规定,对于常规工作场所,工作环境下的光照度推荐为 150lux 以上,因此在暗室中的制备对于操作者安全方面是不可接受的。同时,使用自动设备的制备在暗室中是可能的,但是这在多方面(例如成本)是基本不切实际的。

[0011] 因此,对于在高于职业安全与健康法案推荐的光照水平下使光降解产生的杂质最小化的开发,存在增大的需求。

## 发明内容

### [0012] 【技术问题】

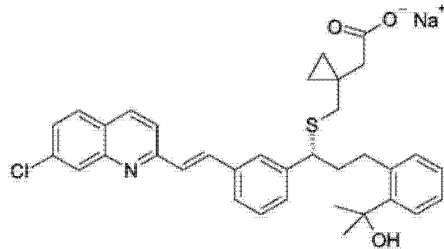
[0013] 因此,为了解决常规方法的问题和其它问题,做出了本发明。

[0014] 作为重复和广泛研究和多种实验的结果,本申请的发明人发现,孟鲁司特钠几乎不吸收特定波长范围的光,并且发现了一种用于工业制备高纯度孟鲁司特钠的方法,该方法通过如下方式建立:保持工作场所光照度高于职业安全与健康法案推荐的光照度而无需任何单独的物理处理(例如在 10lux 以下暗室中工作,或者用滤光器遮住光照设备)以使工作者在安全环境下工作;并且如下所述抑制杂质、光降解副产物的生成。基于这一发现完成了本发明。

## [0015] 【技术方案】

[0016] 因此,根据本发明的一个方面,提供了一种用于制备药物的方法,其中,包括合成孟鲁司特钠的药物制备过程和包括配制合成的孟鲁司特钠的药物后制备过程中的至少一个在照射具有其中孟鲁司特钠的光降解低的波长范围的光的光源环境下进行。

[0017]



(1)

[0018] 因此,根据本发明的孟鲁司特钠的制备方法,该方法通过在照射具有孟鲁司特钠光降解低的波长范围的光的光源环境下进行药物制备过程和 / 或药物后制备过程,由于在充足的光照度的存在下进行药物制备过程可以使工作者在稳定的环境下工作,并且获得了包含高纯度孟鲁司特钠的药物。

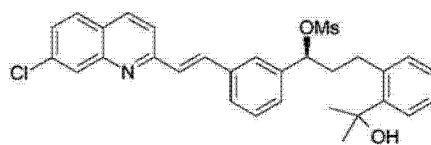
[0019] 其中,工作者积极参与包括配制合成的孟鲁司特钠的药物后制备过程并且工作者可以易于暴露于光。因此,更优选地,所述药物后制备过程在上述限定的环境中进行。

[0020] 在所述药物制备过程中,孟鲁司特钠可以通过多种方法制备。

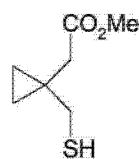
[0021] 在优选的实施方式中,孟鲁司特钠可以通过如下过程合成,包括:

[0022] (i) 在六甲基二硅烷的碱金属盐的存在下,使以下式 5 所示的甲磺酰化合物与以下式 6 所示的化合物偶联,并且进一步向其中加入碱金属碱,随后加热并水解以制备以下式 7 所示的化合物;

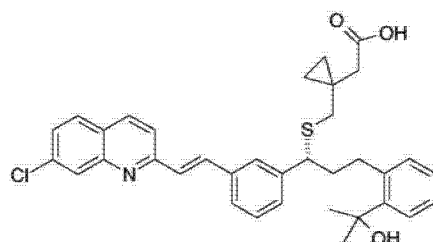
[0023]



(5)



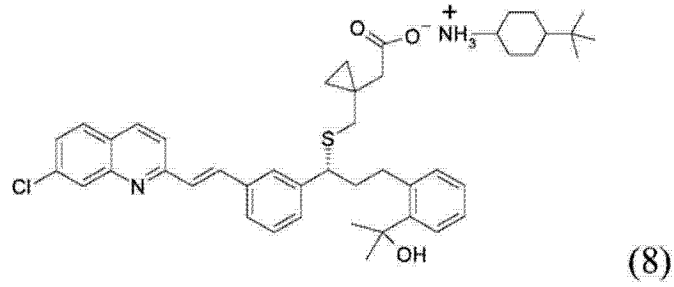
(6)



(7)

[0024] (ii) 使式 7 的化合物与 4-叔丁基环己胺反应,随后纯化以制备下式 8 的胺以及

[0025]



[0026] (iii) 将式 8 的胺盐转化为钠盐。

[0027] 具体地, 正如以下反应流程所述, 式 1 的孟鲁司特钠可以通过如下制备: 用例如甲磺酰氯、苄基磺酸盐(酯)和甲磺酰盐(酯)(mesylate) 的化合物磺化下式 A 的化合物以制备式 5 的甲磺酰化合物; 以及使用所述甲磺酰化合物和式 6 的化合物进行包括偶联反应和水解的一系列反应。

[0028]



[0032] 所述“药物组合物”是指孟鲁司特钠和其它化学组分(例如,稀释剂或者载体)的混合物。所述药物组合物使化合物易于施用于躯体。存在多种方法用以施用化合物,并且这些方法的实例包括但不限于口服、注射、喷雾(aerosol)、胃肠外和局部施用。

[0033] 对于口服施用,所述化合物可以通过使活性化合物与本领域已知的药学上可接受的载体混合而容易地配制。这些载体能够使本发明的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆料和悬浮剂等。

[0034] 特别是,优选地,所述化合物可以配制成片剂、咀嚼片、颗粒和口服薄膜(OTF)。

[0035] 用于口服使用的药物制品可以通过如下获得:使孟鲁司特钠与一种或多种赋形剂相结合,任选地将得到的混合物研磨,并且如果需要在添加合适的辅料之后加工颗粒的混合物,以获得片剂或者糖衣丸芯。具体地,合适的赋形剂为填充剂,例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素物质,例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、土豆淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者褐藻酸或其盐(如藻酸钠);润滑剂,例如硬脂酸镁;和载体,例如粘合剂。

[0036] 可以口服使用的药物制品包括由明胶制成的推入配合的胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(例如乙二醇或者山梨糖醇)制成的密封软胶囊。所述推入配合的胶囊可以包括混合有填充剂(例如,乳糖)和/或粘合剂(例如,淀粉)和/或润滑剂(例如,滑石粉或硬脂酸镁)以及非必需的稳定剂的活性成分。在软胶囊中,所述活性化合物可以溶解或者分散在适合的溶剂中,例如脂肪酸、液体石蜡或者液体聚乙二醇。另外,可以添加稳定剂。用于口服施用的所有配方应当以适于这种施用的剂量存在。

[0037] OTF 是基于口服施用的膜组合物,并且包括水溶性聚合物。

[0038] 所述水溶性聚合物可以为选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、氟烷(flurane)、明胶、果胶、海藻酸、藻酸钠、角叉菜胶、变性淀粉、酪蛋白、乳清蛋白分离物、大豆蛋白分离物、玉米蛋白、果聚糖、爱生兰(elsinan)、谷蛋白、金合欢树胶(gum acasia)、角叉菜胶、阿拉伯胶、瓜尔豆胶、刺槐豆胶、黄原胶、结冷胶和琼脂中的至少一种水溶性聚合物。

[0039] 所述水溶性聚合物可以以相对于 OTF 的总重的 50 至 90 重量%的量(w/w)使用。

[0040] 同时,本发明的发明人将合成的孟鲁司特钠溶解在例如甲醇的溶剂中,并测试在 200 至 800nm 的波长范围处孟鲁司特钠溶液的吸收光谱。结果,可以确定,孟鲁司特钠在紫色光范围内具有最大吸光度,并且在 400 至 800nm 波长范围内几乎不吸收光。

[0041] 因此,优选地,发射具有低孟鲁司特钠光降解波长范围的光的光源为波长是 400 至 800nm 的光源。

[0042] 具有该波长范围的光源的例子包括但不限于钠灯、氙灯和发光二极管(LED)等。

[0043] 正如从下述实验中可以看出,在相同条件下向溶解在甲醇中的孟鲁司特钠溶液照射光源,用高压液相色谱分析作为光降解副产物的式 2 的顺式异构体和式 4 的亚砷杂质,基于分析结果评估根据光源类型的孟鲁司特钠溶液的光学稳定性,并且,结果,可以确定孟鲁司特钠的纯度在白色 LED 的情况下高。

[0044] 因此,所述光源优选为发光二极管(LED),更优选为蓝色 LED、黄色 LED 或白色 LED 等,特别优选为白色 LED。

[0045] 在本发明中,一种光源或者两种或更多种光源的组合可以用于所述环境。

[0046] 本发明提供了一种通过所述方法制备的用于治疗哮喘的药物。

[0047] 使用活性组分制备用于治疗哮喘的药物的方法是本领域已知的,本发明的药物也是根据已知方法制备的,因此在此将不对其详细说明进行描述。

[0048] 【有益效果】

[0049] 如前述内容所显示的,本发明提供了一种制备药物的方法,所述方法通过在充足的光照度下进行药物制备过程,可以使工作者在安全的环境下工作,并且获得了包含高纯度孟鲁司特钠的药物。

## 附图说明

[0050] 结合所附附图,从以下详细说明中,将更清楚地理解本发明的上述和其他目的、特征和其它优点,其中:

[0051] 图 1 为显示孟鲁司特钠的吸收光谱的图。

## 具体实施方式

[0052] 在此,将根据以下实施例和对比实施例对本发明进行更详细的描述。提供这些实施例仅仅用于对本发明进行举例说明,不应该将其视为对本发明的范围和实质的限制。

[0053] [对比实施例 1]

[0054] 根据光源类型和时间制备的顺式异构体杂质的量

[0055] 将 50mg 孟鲁司特钠溶解在 18mL 甲醇中,如以下表 1 所示,在改变光源的同时,使用高压液相色谱分析随时间生成的顺式异构体的量,并且由此获得的结果示于下表 1 中。此时,作为分析结果,作为样品使用的孟鲁司特钠包含 0.25% 的顺式异构体。

[0056] 表 1

[0057]

时间	太阳光	钨室内灯	钠灯
3 小时	11.52% <sup>1)</sup>	0.64%	0.33%
6 小时	14.84%	1.30%	0.54%

[0058] 1) 高压液相色谱面积比 %

[0059] 从表 1 可以看出,钠灯显示出相对低的顺式异构体量,并且钠灯、钨灯和太阳光以此顺序显示出增大的顺式异构体量。

[0060] [实施例 1]

[0061] 根据 LED 的类型产生的光降解副产物的量

[0062] 将 100mg 孟鲁司特钠溶解在 10mL 甲醇中,用荧光灯、蓝色 LED、黄色 LED 和白色 LED 以样品与光源之间的间隔为 40cm 和 150 至 250lux 的光照度照射孟鲁司特钠溶液 5 天,使用高压液相色谱分析顺式异构体、亚砷杂质和孟鲁司特钠的纯度。在此使用的 LED 的功率为 10W 且电压为 12V 林分类型(LED 分别发射蓝色、黄色和白色的光),并且根据 LED 的类型生成的光降解副产物的量示于下表 2 中。

[0063] 表 2

类型	HPLC (面积比%)		
	顺式异构体	亚砷	纯度
未经照射的样品	0.03	0.10	99.80
荧光灯	3.35	0.45	95.80
蓝色 LED	0.26	0.32	99.39
黄色 LED	0.10	0.32	99.43
白色 LED	0.07	0.17	99.65

[0065]

[0066] 从表 2 中可以看出, 在 LED 情况下的顺式异构体水平显著低于在荧光灯情况下的顺式异构体水平, 并且在 LED 情况下的亚砷水平也低于在荧光灯情况下的水平。同时, 从彩色 LED 之间的比较中可以看出, 在光降解的过程中, 白色 LED 在抑制杂质产生方面是有效的。

[0067] [ 实施例 2]

[0068] 根据荧光灯和白色 LED 存在下的时间产生的光降解副产物的量

[0069] 除了使用的 LED 具有 54W 的功率且为电压是 220V 的光源, LED 与样品之间的间隔为 50 至 70cm, 并且光照度为 250 至 300lux 以外, 进行与实施例 1 相同的过程。结果示于下表 3 中。

[0070] 表 3

[0071]

类型	照射时间	HPLC 面积比%		
		顺式异构体	亚砒	纯度
未经照射的样品		0.02	0.02	99.84
荧光灯	3 小时	0.14	0.16	99.50
	1 天	0.71	0.12	98.76
	2 天	1.43	0.13	98.08
	5 天	3.35	0.30	95.80
白色 LED	3 小时	0.05	0.03	99.81
	1 天	0.04	0.06	99.76
	2 天	0.06	0.07	99.72
	5 天	0.06	0.13	99.65

[0072]

[0073] 从表 3 中可以看出,用白色 LED 照射 5 天的孟鲁司特钠溶液既未显示出极大的纯度变化也没有显示出顺式异构体产生量的极大变化,并且显示出亚砒从 0.02 至 0.13% 的轻微增加。另一方面,用荧光灯照射 5 天的孟鲁司特钠溶液显示出顺式异构体极大地增大至 3.35%,并且也显示出亚砒极大地增大至 0.30%。这意味着,与白色 LED 相比,荧光灯导致孟鲁司特钠溶液的纯度急剧降低。

[0074] [ 实施例 3]

[0075] 在白色 LED 存在下孟鲁司特钠的制备

[0076] 将白色 LED 以 150 至 250lux 的光照度设置在实验和制备场所,并且根据本申请人提交的韩国专利公开第 2010-0035597 号中公开的实施例来制备孟鲁司特钠。结果,所有制备批次,顺式异构体和亚砒杂质的含量控制在 0.1% 以下。作为参考,在欧洲药典中规定的顺式异构体和亚砒杂质的含量标准分别为 0.15% 以下和 0.2% 以下。

[0077] 虽然为了举例说明的目的已经公开了本发明的优选实施方式,但是本领域技术人员将理解多种变化、增加和替代是可能的,其不偏离所附权利要求书中公开的本发明的范围和实质。

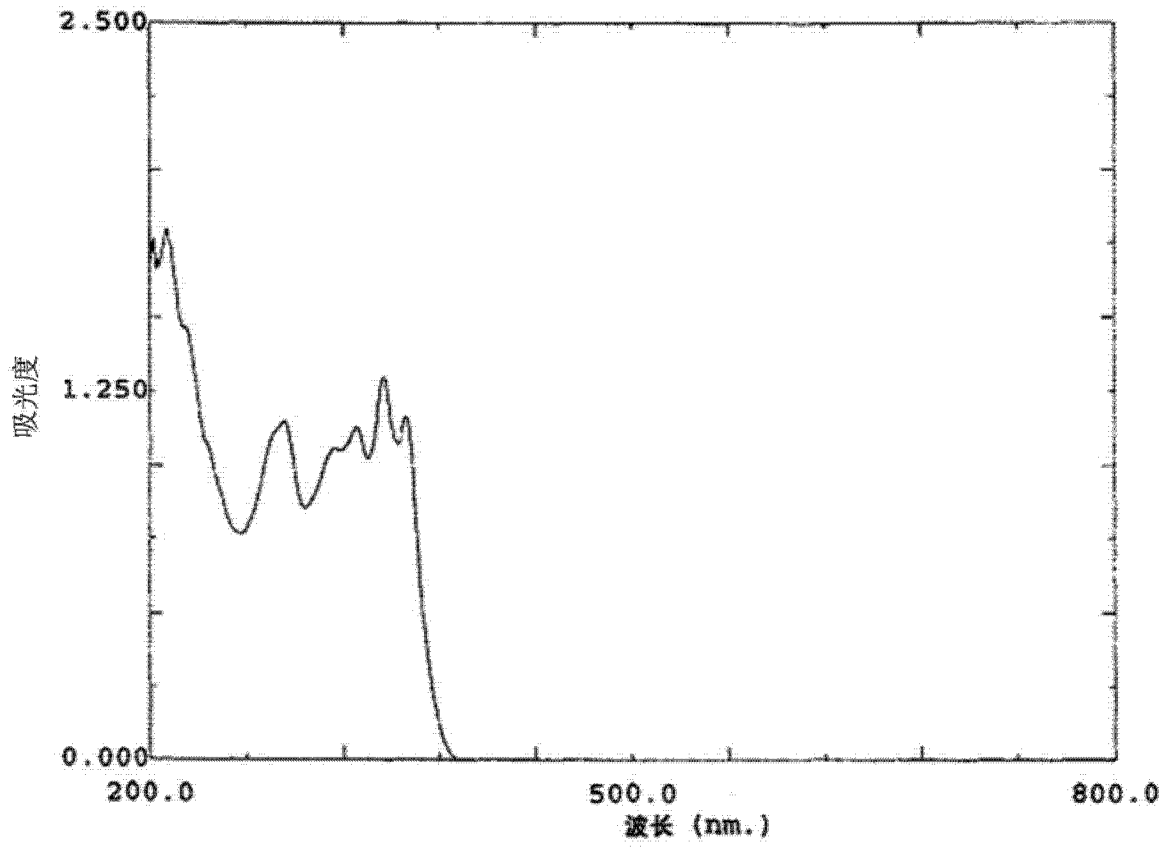


图 1