

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

A61K 31/427 A61P 3/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00809054.8

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1152878C

[22] 申请日 2000.4.19 [21] 申请号 00809054.8

[30] 优先权

[32] 1999.4.23 [33] GB [31] 9909471.6

[32] 1999.5.25 [33] GB [31] 9912195.6

[86] 国际申请 PCT/GB2000/001522 2000.4.19

[87] 国际公布 WO2000/064893 英 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.17

[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 P·D·J·布拉克勒

R·G·贾尔斯 S·穆尔

M·J·扎塞

审查员 刘元霞

[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

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 4 页

[54] 发明名称 噻唑烷二酮衍生物及其作为抗糖尿病药的用途

[57] 摘要

本发明提供一种 5 - [4 - [2 - (N - 甲基 - N - (2 - 吡啶基) 氨基) 乙氧基] 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮马来酸盐的多晶型物, 其特征在于具有如下性质: (i) 红外光谱含有位于 1752、1546、1154、621 和 602cm⁻¹ 的峰; 和/或 (ii) 拉曼光谱含有位于 1751、1243 和 602cm⁻¹ 的峰; 和/或 (iii) 固态核磁共振光谱含有位于 1119、114.8、119.6、129.2、134.0、138.0、144.7、153.2、157.1、170.7、172.0 和 175.0ppm 的峰; 和/或 (iv) X - 射线粉末衍射 (XRPD) 图给出计算的晶格间距 6.46、5.39、4.83、4.68、3.71、3.63、3.58 和 3.48 埃; 制备该化合物的方法、含有该化合物的药用组合物以及该化合物的医学用途。

1. 一种 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐的多晶型物, 其特征在于具有如下的性质:
- 5 (i) 红外光谱含有位于 1752、1546、1154、621 和 602 cm^{-1} 的峰;
- (ii) 拉曼光谱含有位于 1751、1243 和 602 cm^{-1} 的峰;
- (iii) 固态核磁共振光谱含有位于 111.9、114.8、119.6、129.2、134.0、138.0、144.7、153.2、157.1、170.7、172.0 和 175.0 ppm 的峰;
- 10 (iv) X-射线粉末衍射图给出计算的晶格间距 6.46、5.39、4.83、4.68、3.71、3.63、3.58 和 3.48 埃。
2. 一种权利要求 1 的多晶型物, 它提供基本与图 I 一致的红外光谱。
3. 一种权利要求 1 或 2 的多晶型物, 它提供基本与图 II 一致的拉曼光谱。
- 15 4. 一种权利要求 1 或 2 的多晶型物, 它提供基本与图 III 一致的固态核磁共振光谱。
5. 一种权利要求 1 或 2 的多晶型物, 它提供基本与图 IV 一致的 X-射线粉末衍射图。
6. 一种分离形式的权利要求 1 或 2 的多晶型物。
- 20 7. 一种纯品形式的权利要求 1 或 2 的多晶型物。
8. 一种晶体形式的权利要求 1 或 2 的多晶型物。
9. 一种制备权利要求 1 的多晶型物的方法, 其特征在于将升高温度下的化合物(I)的变性酒精溶液冷却, 以使该多晶型物结晶, 然后从该变性酒精中回收多晶型物。
- 25 10. 一种药用组合物, 该组合物含有有效、非毒性量的权利要求 1 的多晶型物以及药学上可接受的载体。
11. 多晶型物在制备用于治疗 and/或预防糖尿病、与糖尿病相关症状及其并发症的药物中的用途, 其中所述并发症是肾病。

噻唑烷二酮衍生物及其作为抗糖尿病药的用途

5 本发明涉及新药、该药物的制备方法以及该药物在医学上的应用。

国际专利申请公布号 WO94/05659 公开某些具有降低血糖和促血清脂质减少活性的噻唑烷二酮衍生物，包括 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐(以下还称之为“化合物(I)”)。

国际专利申请公布号 WO99/31093、WO99/31094 和 WO99/31095 各自公开化合物(I)的不同的水合物。

现已发现化合物(I)存在新的多晶型物，其特别适于大量制备和处理。该新的多晶型物可通过特别适于大规模生产的有效、经济和可重现的方法制备。

该新的多晶型物还具有有用的药物性质，并特别适用于治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病相关的症状及其某些并发症。

因此，本发明提供 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐的多晶型物，其特征在于具有如下的性质：

(i) 红外光谱含有位于 1752、1546、1154、621 和 602 cm^{-1} 的峰；和/或

(ii) 拉曼光谱含有位于 1751、1243 和 602 cm^{-1} 的峰；和/或

(iii) 固态核磁共振光谱含有位于 111.9、114.8、119.6、129.2、134.0、138.0、144.7、153.2、157.1、170.7、172.0 和 175.0 ppm 的峰；和/或

(iv) X-射线粉末衍射(XRPD)图给出计算的晶格间距 6.46、5.39、4.83、4.68、3.71、3.63、3.58 和 3.48 埃。

在一个优选的方面，多晶型物提供基本与图 I 一致的红外光谱。

在一个优选的方面，多晶型物提供基本与图 II 一致的拉曼光谱。

在一个优选的方面，多晶型物提供基本与图 III 和/或表 I 一致的
固态核磁共振光谱。

- 5 在一个优选的方面，多晶型物提供基本与图 IV 和/或表 II 一致
的 X-射线粉末衍射(XRPD)图。

本发明包括以纯品的形式分离的多晶型物或者与其它物质混合
时的多晶型物，如化合物 I 或任何其它物质的已知形式。

因此，一方面，本发明提供分离形式的多晶型物。

- 10 另一方面，提供纯品形式的多晶型物。

在又一个方面，提供结晶形式的多晶型物。本发明还提供制备
该多晶型物的方法，其特征在于：将升高温度下的，优选在 65-70℃
范围内，如 67.5℃ 下的化合物(I)的变性酒精溶液优选冷却至 20-25℃
范围内的温度，以使该多晶型物结晶。优选在冷却前，将该溶液过
15 滤。在以上提到的方法中，可在该溶液中加入多晶型物种，以诱
发结晶，但不必要一定加入。

然后从变性酒精中回收该多晶型物。化合物(I)的变性酒精溶液
方便地通过在升高的温度下，如 60 或 70℃ 下，将化合物(I)溶于需要
量的变性酒精中制备。

- 20 可通过过滤、然后干燥，从变性酒精中方便地回收多晶型物。

图 I 示本发明的多晶型物的红外光谱。

图 II 示本发明的多晶型物的拉曼光谱。

图 III 示本发明的固态 NMR 光谱。

图 IV 示本发明的 X-射线粉末衍射图。

- 25 另一方面，本发明提供将多晶型物转化为化合物(I)的方法，其
中用化合物(I)为多晶型物在适当的溶剂(如丙酮或乙醇)中的溶液接
种；该反应优选在惰性气氛(如氮气)下进行。一般可在升高温度下，
将多晶型物溶于溶剂(如丙酮或乙醇)中制备多晶型物的溶液。

化合物(I)可根据已知方法,如 WO94/05659 中公开的方法制备。
将 WO94/05659 的公开内容结合到本发明中作为参考。

为避免产生疑问,在此所用术语“化合物(I)”指国际专利申请
公布号 WO94/05659 中公开的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧

基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐的形式。

在此所用“变性酒精”指含有少量甲醇的乙醇，通常含最高可至5% v/v的甲醇，如0.9% v/v至5% v/v的甲醇，如含有4%v/v甲醇的乙醇。

- 5 在此所用术语“预防与糖尿病相关的症状”包括治疗如胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、高胰岛素血和妊娠糖尿病等症状。

糖尿病优选指II型糖尿病。

- 与糖尿病相关的症状包括高血糖和胰岛素抗性以及肥胖症。其它与糖尿病相关的症状包括高血压、心血管疾病，尤其是动脉粥样硬化、某些进食障碍，尤其是患有与进食过少相关的疾病(如神经性厌食症)以及与进食过量相关的疾病(如肥胖症和食欲过盛)的患者的食欲和食物摄取的调节。其它与糖尿病相关的症状包括多囊性卵巢综合征和垂体诱发的胰岛素抗性。
- 10

- 本发明中与糖尿病相关的症状的并发症包括肾病，尤其是与II型糖尿病发展相关的肾病，包括糖尿病性肾病、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化和晚期肾病。
- 15

如上所提出的，本发明化合物具有有用的治疗特性：本发明多晶型物可用作活性治疗物质。

- 更具体地讲，本发明提供用于治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病相关的症状及其某些并发症的多晶型物。
- 20

多晶型物可以单独或者优选作为还含有药学上可接受的载体的药用组合物给予。该多晶型物的制剂和剂量一般与国际专利申请公布号WO94/05659或者WO98/55122中化合物(I)公开的制剂和剂量相同。

- 25 因此，本发明还提供药用组合物，其含有该多晶型物以及药学上可接受的载体。

一般以单位剂量形式给予该多晶型物。

可通过任何适当的途径，但通常以口服或非肠道途径给予该活

性化合物。对于该应用而言，虽然组合物的准确形式一般依据给药方式而定，但该化合物一般采用结合药用载体、稀释剂和/或赋形剂的药用组合物形式。

5 组合物可通过混合制备，并适于口服、非肠道或局部给药，本身可以是片剂、胶囊剂、口服液体剂、粉末剂、颗粒剂、糖锭、软锭剂、可复制的粉末剂、可注射和输注溶液剂或混悬剂、栓剂和经皮给药制剂。优选可口服给药的组合物，尤其是定型的口服组合物，原因是它们更易于一般使用。

10 口服片剂和胶囊剂一般为单位剂量形式，并含有常用的赋形剂，如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂和湿润剂。根据本领域熟知的方法，可将片剂包衣。

适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似试剂。适当的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉衍生物，如羟基乙酸淀粉钠。适当的润滑剂包括，如，硬脂酸镁。适当的药学上可接受的湿润剂包括十二烷基硫酸钠。

15

固体口服组合物可通过常规的混合、填充、压片等方法制备。可采用重复混合操作法，将活性剂充分分散于应用大量填充剂的组合物中。当然，这些操作在本领域是常用的操作。

口服液体剂可以是，如，水溶性或油溶性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂形式，或者可以是在使用前用水或其它适当的溶媒复制的干燥产品。这些液体剂可含有常用的添加剂，如悬浮剂，例如山梨醇、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肪，乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯树胶；非水溶性溶媒(可包括食用油)，例如杏仁油、分级椰子油，油性酯如甘油、丙二醇或乙醇的酯；防腐

20

25 剂，如对羟基苯甲酸的甲基或丙基酯或山梨酸，如果需要，还可含有常用的矫味剂或着色剂。

对于非肠道给药而言，可制备含有本发明化合物和无菌溶媒的

流体单位剂型。依据溶媒和浓度不同，可将化合物混悬或溶解。一般可通过将活性化合物溶于溶媒中、无菌过滤，然后填充于适当的管形瓶或安瓿中，再密封来制备非肠道溶液剂。可有利地将辅助剂如局麻药、防腐剂和缓冲剂溶于该溶媒中。为增强稳定性，可在填充入管形瓶中后，将组合物冷冻，真空除去水分。

可按基本相同的方法制备非肠道混悬剂，但将该活性化合物混悬代替溶解于溶媒中，并在混悬于无菌溶媒之前，通过暴露于环氧乙烷中灭菌。所述组合物中可有利地包括表面活性剂或湿润剂以使活性化合物均匀分布。

另外，这些组合物还可包含其它的活性剂，如抗高血压药和利尿药。

此外，该多晶型物可与其它抗糖尿病药合用，如促胰岛素分泌剂(例如磺酰脲)、双胍(如二甲双胍)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)、 β 激动剂以及胰岛素如 WO98/57649、WO98/57634、WO98/57635 或者 WO98/57636 中公开的药物。其它抗糖尿病药、其给药剂量和给药方法见以上提到的出版物中的说明。在该联合用药中多晶型物的制剂及其剂量一般与以上提到的出版物中化合物(I)的相同。按常规，组合物一般附有书写或印刷的有关医用疗法的使用说明书。

在此所用术语“药学上可接受的”包括人和兽医用的化合物、组合物和组分：如术语“药学上可接受的盐”包括兽医上可接受的盐。

本发明还提供治疗和/或预防人或非人类哺乳动物的糖尿病、与糖尿病相关的症状及其某些并发症的方法，该方法包括给予需要其的人或非人类哺乳动物有效、非毒性量的多晶型物。

可将该活性组分以以上定义的药用组合物形式方便地给药，这也形成本发明的一特定方面。

在治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病相关的症状及其某些并发症中，多晶型物可采用如上所述的那些剂量。

类似的剂量方案适于治疗和/或预防非人类的哺乳动物。

本发明另一方面提供多晶型物在制备用于治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病相关的症状及其某些并发症的药物中的用途。

在以上提到的本发明化合物的治疗中，未显示不良的毒性反应。

5 以下实施例用于说明本发明，但并不作任何限定。

实施例 1: 多晶型物的制备

10 将马来酸(2.10g)和 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(6.0g)混合物在变性酒精(60ml, 5%v/v 甲醇)中加热至 70℃，直至完全溶解。将得到的溶液过滤，再加热至 67.5℃，然后冷却至 20-25℃。过滤得到晶体产物，用变性酒精(10ml)洗涤，在 50℃下真空干燥，得到该多晶型物(6.61g, 83%)。

实施例 2: 多晶型物转化为化合物(I)

15 在氮气氛下，将多晶型物(10.0g)加入到变性酒精(90ml)中。将得到的混合液搅拌并加热至 68℃，在此温度下保持 30 分钟。将该溶液热过滤至预热的容器(56℃)中，将滤器用热变性酒精(10ml)洗涤。将滤液温度调节至 60℃，然后搅拌下冷却。在 50℃下，用化合物(I)(0.4g)将该溶液接种，搅拌下继续冷却。室温下，将得到的浆状液搅拌 1
20 小时，过滤分离固体，用变性酒精洗涤，在 50℃下真空干燥，得到 8.4g (84%)的化合物(I)。

实施例 3: 多晶型物转化为化合物(I)

25 将多晶型物(5.0g)加入到丙酮(170ml)中，将混合液搅拌并加热至回流温度。完全溶解后，将该溶液加热回流 30 分钟，然后过滤。在大气压力下蒸馏浓缩滤液(收集 120ml 馏出液)。将剩余的溶液搅拌，以约 1℃/分钟速率冷却，在 50℃下，用化合物(I)(0.2g)接种。继续以 1℃/分钟速率冷却，当该浆状液达到 20℃时，继续搅拌 1 小时。过

滤分离固体, 用丙酮洗涤, 在 50℃ 下真空干燥, 得到 4.2g(84%) 的化合物(I)。

特征数据: 下列为多晶型物的特征数据:

5 A 红外光谱

采用 Nicolet 710 FT-IR 分光计, 以 2cm^{-1} 分辨率, 得到该多晶型物的矿油分散液的红外吸收光谱。以 1cm^{-1} 的间隔将数据数字化。得到的光谱见图 I 所示。峰的位置如下: 1752、1709、1642、1613、1576、1546、1514、1412、1359、1329、1317、1291、1261、1242、1220、10
1212、1204、1182、1171、1154、1126、1112、1097、1075、1056、1032、1016、966、937、918、906、861、842、821、809、792、762、743、715、665、656、650、621、602、560、541、524 和 507cm^{-1} 。

B 拉曼光谱

15 采用 Perkin Elmer 2000R 分光计, 以 4cm^{-1} 分辨率, 通过玻璃管形瓶记录该多晶型物的拉曼光谱, 如图 II 所示(X-轴表示强度, Y 轴表示拉曼位移 cm^{-1} , $1800\text{-}200\text{cm}^{-1}$)。采用 Nd: 400 mW 输出功率的 YAG 激光(1064nm)达到激发作用。峰的位置如下: 1751、1683、1614、1586、1547、1468、1449、1382、1344、1317、1243、1211、1181、20
1150、1076、1016、991、918、841、825、773、742、652、637、619、602、512、470、428、406、350 和 325cm^{-1} 。

C NMR

图 III 所示的是多晶型物的 $90.56\text{MHz } ^{13}\text{C}$ CP-MAS NMR 光谱。将化学位移列于表 1 中。室温下, 采用 Bruker AMX360 分光计, 以 10kHz 自旋频率, 用 1.6ms 交叉极化以及 15s 重复时间, 记录数据。化学位移以相对于四甲基硅烷 176.4ppm 处的甘氨酸试验样品的羧酸信号为外标, 准确度为 $\pm 0.5\text{ppm}$ 之内。

25

表 I
多晶型物的 ¹³C 化学位移

化学位移(ppm)				
38.0	62.8	129.2	153.2	175.0
49.4	111.9	134.0	157.1	
51.9	114.8	138.0	170.7	
57.6	119.6	144.7	172.0	

5 **D X-射线粉末衍射(XRPD)**

下图 IV 为多晶型物的 XRPD 图，下表 II 归纳给出多晶型物的 XRPD 角和计算的晶格间距特征。采用 Bruker D8 高级 X-射线衍射仪，配置 Cu 阳极的 θ/θ 几何形式，初级和次级 Soller 狭缝，二级单色仪和闪烁检测器，记录数据。采用以下检测条件：

10

真空管阳极:	Cu
发生器电压;	40Kv
发生器电流:	40mA
开始角度:	2.0° 2 θ
结束角度:	35.0° 2 θ
步幅:	0.02° 2 θ
每步时间:	2.5s

表 II. 多晶型物的 X-射线粉末衍射角度和计算的晶格间距特征

衍射角 (2θ)	晶格间距 (埃)
9.2	9.63
11.6	7.65
12.3	7.17
13.7	6.46
14.0	6.32
14.7	6.03
14.9	5.95
15.3	5.77
16.4	5.39
18.4	4.83
18.7	4.74
19.0	4.68
19.3	4.59
20.0	4.44
21.0	4.22
21.9	4.07
22.5	3.94
23.3	3.81
24.0	3.71
24.5	3.63
24.9	3.58
25.6	3.48
26.2	3.40
27.2	3.28
27.7	3.22
28.7	3.11
29.2	3.05
29.6	3.02
30.2	2.96
30.8	2.90
31.0	2.88
31.7	2.82
32.3	2.77
32.9	2.72
33.4	2.68
34.2	2.62

图 I: 多晶型物的红外光谱

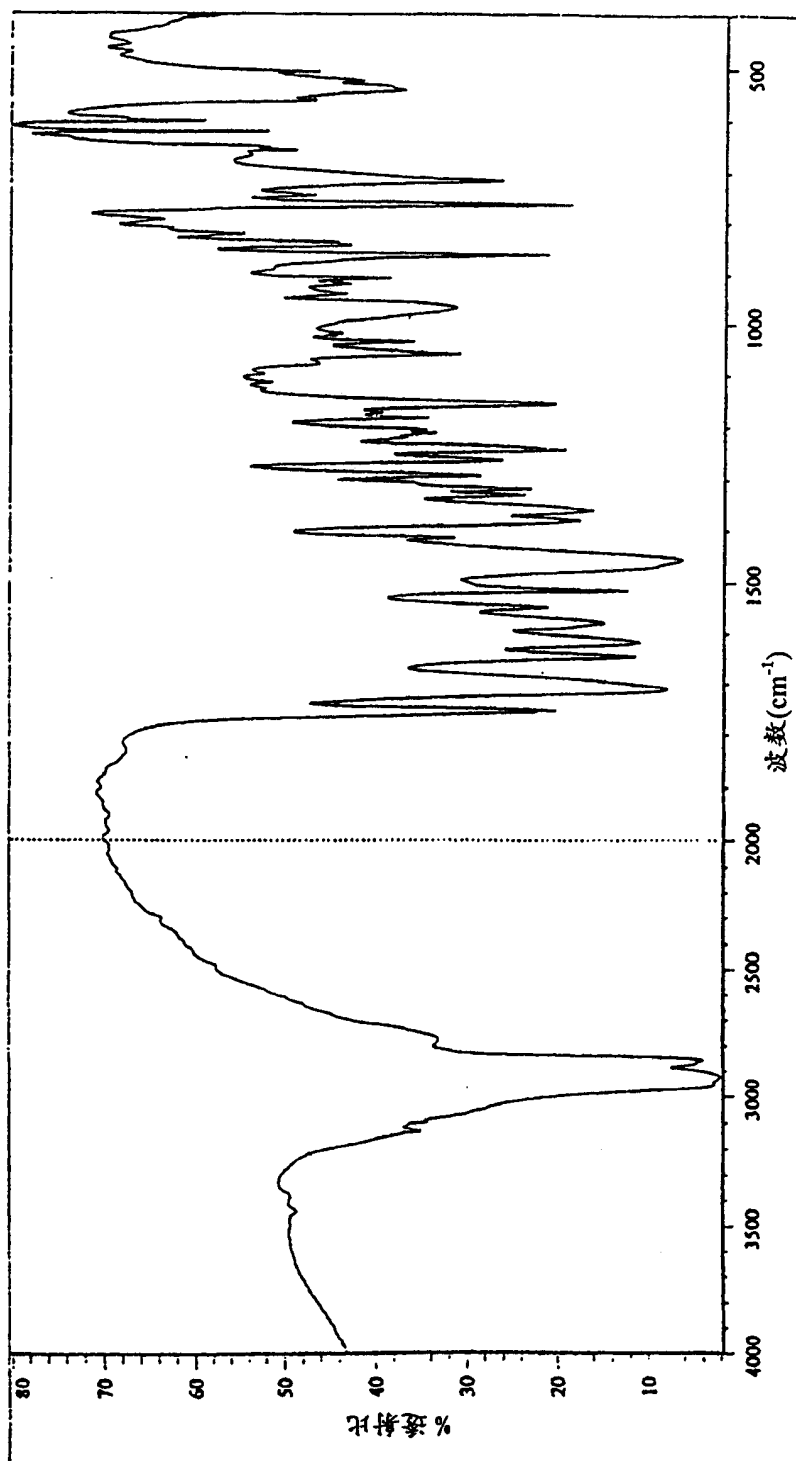


图 II：多晶型物的拉曼光谱

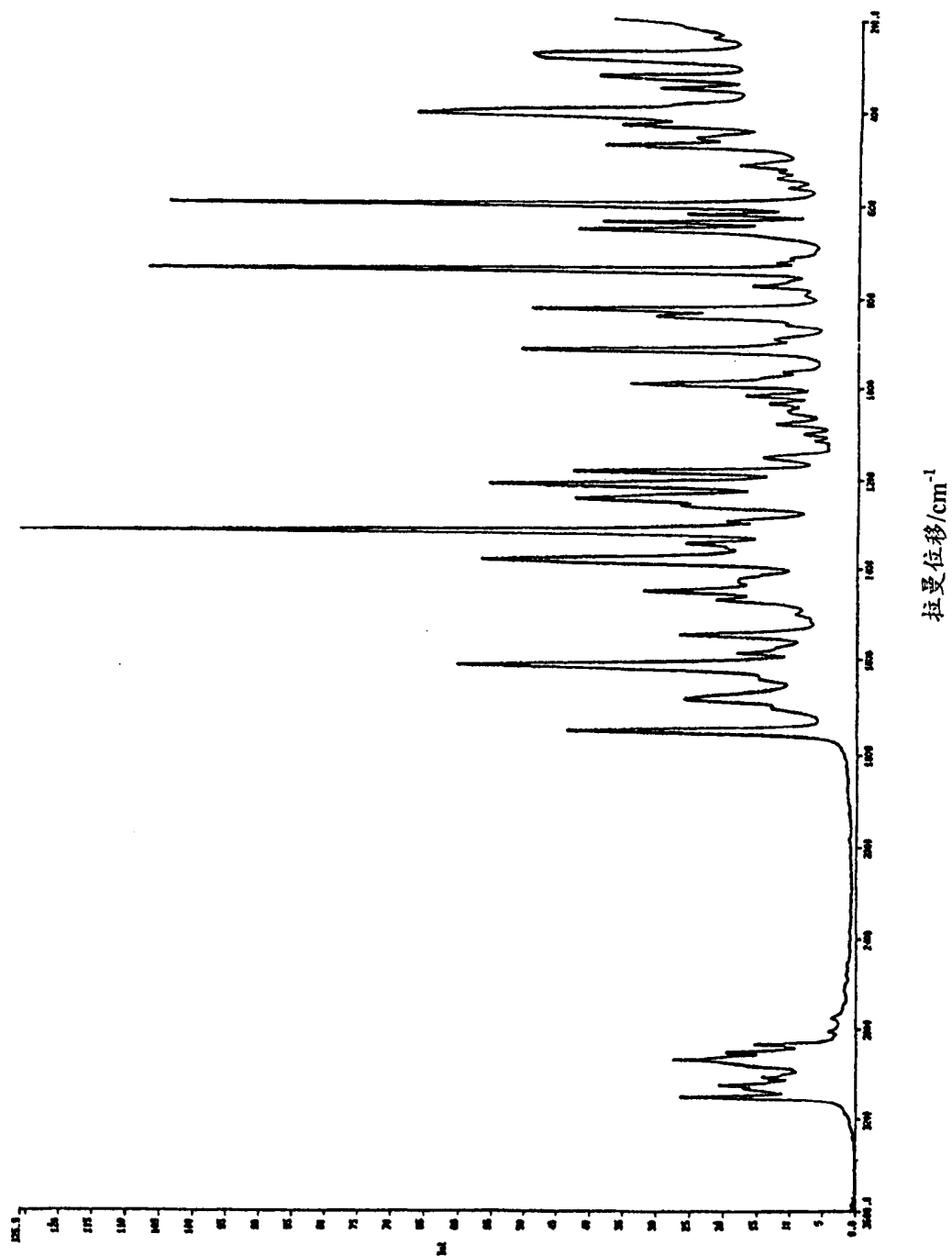


图 IV： 多晶型物的 X-射线粉末衍射图

