



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104817507 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201510116934. 6 *A61P 35/00*(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 03 *A61P 27/02*(2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 35/02*(2006. 01)

12/584, 448 2009. 09. 04 US *A61P 31/18*(2006. 01)

12/807, 415 2010. 09. 03 US

(62) 分案原申请数据

201080050000. 2 2010. 09. 03

(71) 申请人 巧妙疗法股份有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 R. A. 卡玛丽

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 何可

(51) Int. Cl.

C07D 249/04(2006. 01)

C07D 239/557(2006. 01)

权利要求书3页 说明书18页 附图6页

(54) 发明名称

用于制备 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑
和三唑乳清酸盐制剂的新组合物和方法

(57) 摘要

本发明公开了 5- 氨基或取代的氨基
1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物的新多晶型物, 羧胺
三唑的乳清酸盐, 比例为 1:1 ~ 1:4 (基础结构:
酸) 三唑和乳清酸的制剂, 以及本发明公开了制
备上述物质的更为安全的方法。所述化合物用于
控制和治疗下述疾病, 所述疾病包括但不限于:
实体癌、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白
血病、AIDS 以及依赖异常信号转导的疾病。制备
乳清酸盐制剂的经改善的方法使用了稳定的、有
效的、以及更安全的起始叠氮化物中间体材料用
于羧胺三唑的新多晶型物的合成。

1. 一种和乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型 1 多晶型物,其具有包含位于 2θ 为 4.9、20.2、24.3、26.5 和 28.7 处的峰的 X 射线粉末衍射谱图,其中所述基础结构:酸的比例为 1:1 ~ 1:4。

2. 权利要求 1 的多晶型物,其具有另外包含位于 19.7 或 28.0 或 23.3 或 28.0 处的峰的 X 射线粉末衍射谱图。

3. 权利要求 1 的多晶型物,其具有基本如图 3 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

4. 权利要求 1 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:1。

5. 权利要求 1 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:4。

6. 权利要求 1 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:2。

7. 权利要求 1 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 0.7:1.3。

8. 一种和乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型 2 多晶型物,其具有包含位于 2θ 为 19.5、23.2、25.0、28.7 和 29.0 处的峰的 X 射线粉末衍射谱图,其中所述基础结构:酸的比例为 1:1 ~ 1:4。

9. 权利要求 8 的多晶型物,其具有另外包含位于 21.9 或 20.1 或 19.1 或 28.4 处的峰的 X 射线粉末衍射谱图。

10. 权利要求 8 的多晶型物,其具有基本如图 4 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

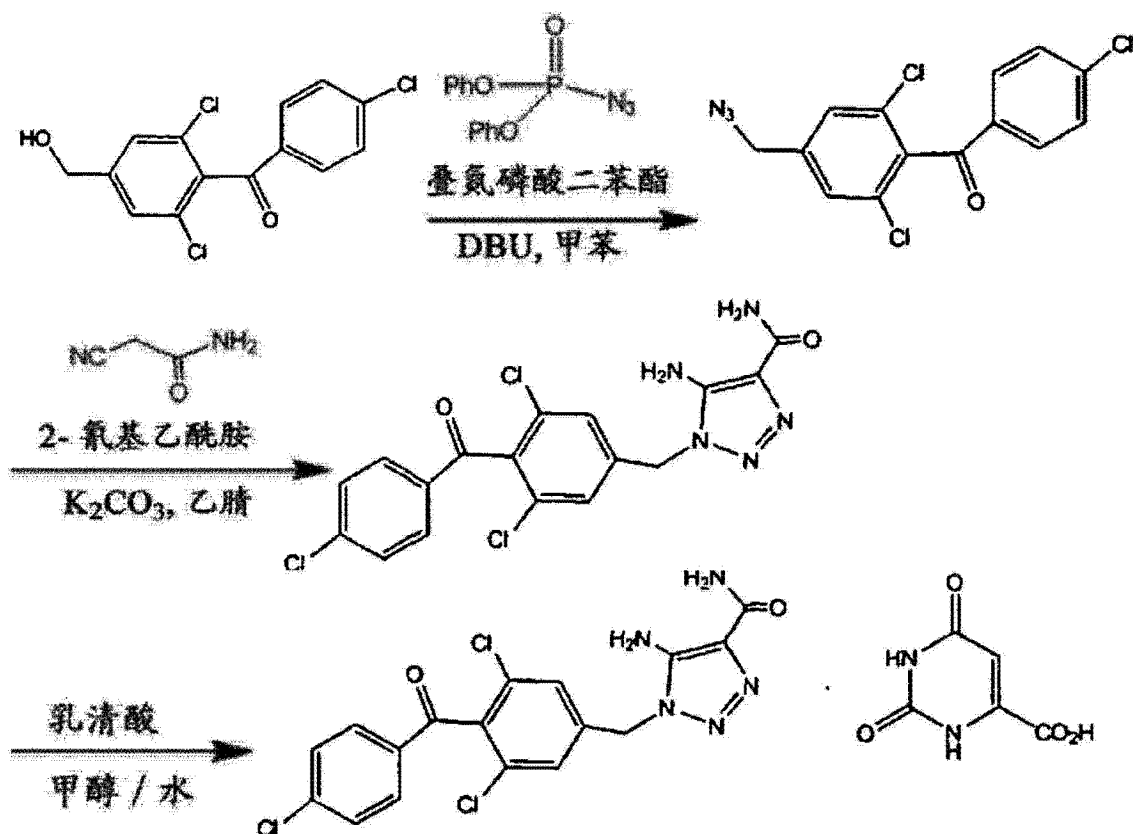
11. 权利要求 8 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:1。

12. 权利要求 8 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:4。

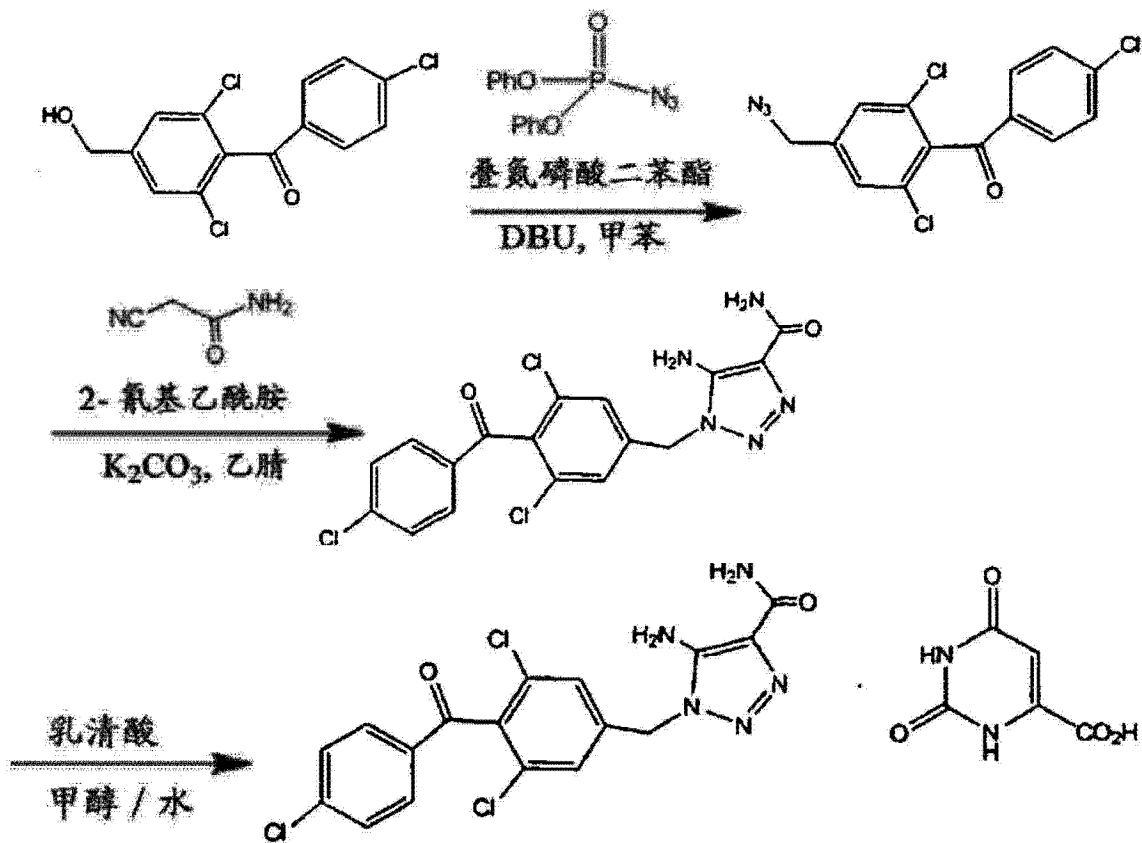
13. 权利要求 8 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 1:2。

14. 权利要求 8 的多晶型物,其中所述基础结构:酸的比例是 0.7:1.3。

15. 一种制造权利要求 1-7 中任一项所述的和乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型 1 多晶型物的方法,其包括:



16. 一种制造权利要求 8-14 中任一项所述的和乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型 2 多晶型物的方法,其包括:



17. 权利要求 1-14 中任一项的多晶型物或由权利要求 15 或 16 的方法制造的多晶型物用于制备药物的用途。

18. 权利要求 1-14 中任一项的多晶型物或由权利要求 15 或 16 的方法制造的多晶型物用于制备用来治疗实体癌、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白血病或 AIDS 的药物的用途。

用于制备 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑和三唑乳清酸 盐制剂的新组合和方法

[0001] 其它申请的交叉参考

[0002] 本申请为 2009 年 9 月 4 日提交的美国专利申请 12/584, 448 的部分继续申请, 在此将其全部引入本文作为参考。

1. 发明领域

[0003] 本发明涉及 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物 (在本文中称作羧胺三唑 (carboxyamidotriazole) 或 CAI) 的新化合物, 本发明涉及 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑乳清酸盐及其被取代的衍生物的制剂, (具有特定的基础结构 (base): 酸比例, CTOs), 本发明涉及 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑乳清酸盐及其被取代的衍生物和乳清酸的制剂, (具有特定的基础结构: 酸比例, CAOs), 以及涉及制备上述物质更为安全的方法, 该方法通过使用稳定的, 更为高效的以及更安全的原料来合成中间体叠氮化物材料, 该叠氮化物材料在 CAI, 以及乳清酸盐制剂 CTO 和 CAO 的合成途径中是必须的。更具体来说, 本发明涉及 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物的新多晶型物 (polymorph)。进一步更具体地, 本发明涉及新 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑乳清酸盐 (CTOs, 其具有范围为 1:1 ~ 1:4 的最佳基础结构: 酸比例), 以及以 1:1 ~ 1:4 的最佳基础结构: 酸比例的 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物和乳清酸 (CAO) 的制剂, 本发明涉及利用上述物质控制和治疗疾病, 所述疾病包括但不限于实体癌、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白血病、AIDS 以及依赖异常信号转导和增殖的疾病。

[0004] 2. 发明背景

[0005] 本发明处于开发 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑 (CAI) 及其被取代的衍生物的新多晶型物, 开发 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其被取代的衍生物的乳清酸盐, 以及开发 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其被取代的衍生物和乳清酸的制剂 (以基础结构: 酸的最佳比例) 的领域。本发明的目的在于开发 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物的新多晶型物, 以改善化学、生物、药物代谢动力学以及毒物代谢动力学性质并改善治疗性质, 包括但不限于: 抗癌活性、抗转移活性、钙介导信号转导、抗血管生成、抗 -PI3、抗 -COX2、细胞凋亡、下调节慢性髓细胞样白血病中的 BCR-ABL 蛋白、调节 HIV LTR 转录或抗 -VEGF1 性质。

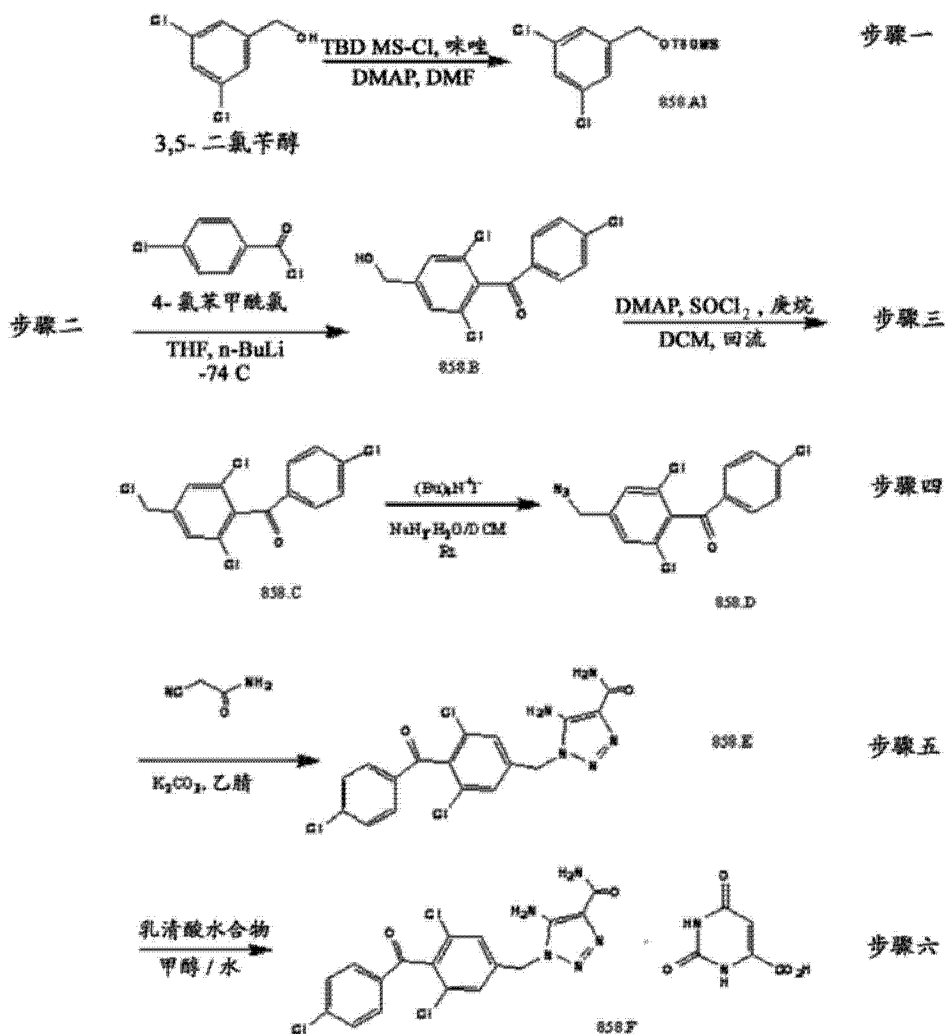
[0006] 在 1986 年, 证实了 5- 氨基或取代的氨基 1, 2, 3- 三唑化合物及其被取代的衍生物具有抗球虫活性。美国专利 No. 4, 590, 201 (授权给 R. J. Bochis 等人, 1986) 描述了制备 5- 氨基 -1-(4-[4- 氯苯甲酰基]-3, 5- 二氯苄基)-1, 2, 3- 三唑 -4 甲酰胺 (L651582 或 CAI) 的方法, 该方法包括使用了叠氮化钠合成途径中的重要中间体, 3, 5- 二氯 -4-(4- 氯苯甲酰基) 苄基叠氮化物。随后, 证实了 L651582 或 CAI 抑制选定的信号转导途径, 包括涉及钙内流、释放花生四烯酸、以及产生肌醇磷酸类的那些途径。美国专利 5, 359, 078 (授权给 E. C. Kohn 等人, 1994)。在此使用的“L651582”表示在现有技术中描述的 L6515182、CAI、羧胺三唑、NSC 609974 或 99519-84-3。

[0007] 美国专利 No. 5, 912, 346 (授权给 F. Wehrmann, 1999) 随后揭示了 L651582 的无机和有机盐, 以及具体地描述了制备 L651582 乳清酸盐的方法。通过美国专利 No. 4, 590, 201 中描述的方法制备了 L651582。通过质子 NMR 确认 L651582: 乳清酸盐的比例为 2:1 (基础结构: 酸), 以及具有 234-235°C 的熔点。如上所述, 利用在乙醇中的中间体 3-(4- 氯苯甲酰基)-4- 氯苯甲酰基溴化物和叠氮化钠来进行中间体 3-(4- 氯苯甲酰基)-4- 氯苯基叠氮化物的合成。美国专利 No. 5, 912, 346 描述了在大鼠的雄激素非依赖性 Dunning R-3227-AT-1 前列腺癌模型中, 与相当剂量的 L651582 的相比, L651582 乳清酸盐 (CAI 乳清酸盐, 基础结构: 酸, 2:1) 改善的抗肿瘤活性。

[0008] 羧胺三唑、L651582、CAI、NSC 609974、或 99519-84-3, 作为钙介导信号转导的抑制剂, 是首先被发现的一种细胞增殖抑制信号抑制性抗癌药物。在美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute), 在罹患 I 期、II 期、III 期实体癌的患者中试验了上述药物。但是, NCI 终止了 L651582 的研发, 因为其无法在人体实验中证实是有效的和 / 或受差的生物利用度、严重的胃肠毒性、神经毒性的影响, 并且耐受性的问题也妨碍了利用最佳剂量去获得治疗效果。在临床研究中使用了 PEG-400 中的 L651582 微粒化制剂的胶囊以改善该药物的生物利用度。Kohn EC 等人, Clinical Cancer Res 7:1600-1609 (2001); Bauer KS 等人, Clinical Cancer Res 5:2324-2329 (1999); Berlin J 等人, J Clin Onc 15:781-789 (1997); Berlin J 等人, Clinical Cancer res 8:86-94 (2002); Yasui H 等人, J Biol Chem 45:28762-28770 (1997); Alessandro R 等人, J Cell Physiol 215:111-121 (2008)。

[0009] 因此, 在美国专利 No. 5, 912, 346 中描述的 L651582 乳清酸盐 (基础结构: 酸 2:1) 代表了再利用该有利用前景的药物的有潜力的方式, 通过基于临床前研究, 改善 L651582 的效率。但是, 根据美国专利 No. 5, 912, 346 描述的方法, 在放大以大量制备 L651582 乳清酸盐 (2:1 比例) 的方法中遇到了问题。

[0010]



[0011] 在涉及利用乳清酸以强化药物的止痛效果方面,美国专利 No4,061,741(授权给 Wawretschek W 等人,1977)描述了结合利用右丙氧芬-HCl、左丙氧芬(laevopropoxyphene)-HCl、或水杨酸钠和乳清酸胆碱酯,显示与乳清酸胆碱酯结合的药物制剂提供了最佳效果。显然,现有技术关于乳清酸与化合物键合的比例和化学性质方面显示出了反向教导。

[0012] 现有技术中描述的针对 L651582 乳清酸盐的合成方案如上述反应方案 I 所示。858 是产物鉴定剂(identifier),例如 858A ~ 858D 表示中间体。858E 表示羧胺三唑(CAI)。858F 表示羧胺三唑:乳清酸或羧胺三唑:乳清酸盐,或本文中使用的 CT0。

[0013] 现有技术教导显示结合利用乳清酸胆碱酯和药物是优选的实施方式。但不幸地,这样的方法没有解决在本发明针对临床开发而制备 CT0 的放大过程中所遇到的问题。并不清楚 L651582 乳清酸盐中的基础结构:酸比例(2:1)是对于药物来说最佳的化学结构。另外,在放大 L651582 乳清酸盐(2:1)的制备以大量生产的过程中遇到了问题。极少的生产商拥有能够处理大量叠氮化钠的设备和装置,而那些具有装置的承包商则会收取大量的服务费。

[0014] 在保护了 3,5-二氯苄醇中的醇基团,即 TBDMS 醚步骤(步骤 1)之后,使醚与 4-氯苯甲酰氯反应以形成被取代的苯甲酮(步骤 2)。用亚硫酸氯处理该苯甲酮(步骤 3),然后用叠氮化钠处理(步骤 4)以形成 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物。该叠氮化

物与氰基乙酰胺的反应生成了 L651582 (步骤 5)。L651582 与乳清酸的反应形成了 L651582 乳清酸盐 (2:1) (步骤 6)。

[0015] 在上述方法的步骤 4 中使用叠氮化钠是放大 L651582 乳清酸盐的生产以大量生产过程中严重的障碍。处理大量的叠氮化钠需要在专用的压敏反应器中进行,这是因为叠氮化钠是高内能 (high energy content) 有毒物质。这种用于处理叠氮化钠的专用容器装置通常会增加制造的成本,因为较少的药物生产商具有放大生产大量药物的能力。这是因为叠氮化钠是以无气味的白色固体形式存在的快速反应、潜在地致死的化学成分。当与水或酸混合时,叠氮化钠快速地变化为具有刺激性气味的有毒气体。当其与固体金属接触时,叠氮化钠也会变化为有毒气体。严重的叠氮化钠中毒的生还者可能具有心脏和脑损伤,并且疾病预防控制中心 (Center for Disease Control and Prevention) 建议受害者立即热线联系。(CDC- 关于叠氮化钠的事宜 (Facts About Sodium Azide), 2009。显然地,需要开发不需要利用叠氮化钠的、制备 L651582 乳清酸盐的更安全、新的、可承受的以及有效的方法。在可承受的成本上的有竞争性的投标是不可能的,因为如上所示,在制备 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物(是 L651582 乳清酸盐合成途径中的中间体)中需要叠氮化钠(步骤 4)。因此,需要开发备选的、更安全有效地制备具有最佳化学构型和基础结构:酸比例的乳清酸盐药物的方法。本发明试图克服上述这些困难。

[0016] 即使已经在前列腺癌大鼠模型中证明了 L651582 乳清酸盐具有显著更高的抗肿瘤活性(美国专利 No 5,912,346),但没有教导或启示涉及是否以 2:1 的基础结构:酸比例存在的 L651582 乳清酸盐的化学、药理学和生物学性质是最佳的。显然地,需要开发 CAI 的新的多晶型物和 CAI 的乳清酸盐化合物,其提供最佳的化学、生物、药理学、治疗的以及毒物代谢动力学以证明可以用于临床研发。

[0017] 因此,本发明的主要目的是开发 CAI 的乳清酸盐制剂(其中基础结构:酸的比例在 1:1 ~ 1:4 范围),其具有涉及生物利用度的改善的效力,生物利用度是依赖于其在人体体液中的溶解度的。

[0018] 本发明的另外的目的在于开发更为安全、成本效益更好地大量生产 CAI、CTO (CAI 的乳清酸盐) 和 CAO (CAI 与乳清酸混合的制剂) 的方法。

[0019] 本发明的重要目的在于利用更为安全以及毒性更少的成分代替使用叠氮化钠或叠氮化钾(在非常低浓度时是高毒性的)来生产中间体从而制造更为安全的 CAI。已经发现通过现有技术中描述的方法制备的 CAI 会在患者中引起严重的神经毒性和胃毒性。因此,使用更为安全的成分是重要的,并且利用经改善的方法生产 CAI 的新多晶型物以及其乳清酸盐制剂。

[0020] 上述参考文献的相关主题具体地以其全部内容并入本文作为参考。

[0021] 3. 发明概述

[0022] 本发明试图克服现有技术中的固有缺点,通过提供 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑及其被取代的衍生物(在本文中被称作羧胺三唑或 CAI)的新的多晶型物的组合物,5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑乳清酸盐及其被取代的衍生物的制剂,(具有特定的基础结构:酸比例,CTOs);以及 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑乳清酸盐及其被取代的衍生物和乳清酸的制剂,(具有特定的基础结构:酸比例,CAOs)。

[0023] 本发明提供用于制备上述物质的更为安全的方法,通过使用稳定的、更有效的以

及更安全的原料来合成中间体叠氮化物材料,该叠氮化物材料在 CAI 和乳清酸盐制剂 CTO 和 CAO 的合成途径中是必须的。

[0024] 更具体地,本发明涉及 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑 (CAI) 及其取代衍生物的新多晶型物。CAI 以几种多晶型物 (polymorphic form) 的形式存在,包括但不限于型 1 (Form 1) 或型 2 (Form 2)。

[0025] 进一步,本发明更具体地涉及新的 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑乳清酸盐 (具有范围在 1:1 ~ 1:4 的最佳基础结构:酸比例的 CTOs),以及以最佳基础结构:酸比例的 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑及其取代衍生物和乳清酸 (CAO) 的制剂,乳清酸盐 (CTOs) 及其被取代的衍生物。

[0026] 在另外的方面,本发明涉及通过使用稳定的、更安全的以及可承受的原料代替叠氮化钠或叠氮化钾,用于制备合成途径中必须的中间体叠氮化物材料的方法,所述原料包括但不限于叠氮磷酸二苯酯或叠氮基三甲基甲硅烷、 TMSN_3 。

[0027] 更具体地,本发明涉及 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑及其被取代的衍生物的新多晶型物,它们的乳清酸盐衍生物 (CTO) (基础结构:酸比例在 1:1 ~ 1:4 的范围),以及利用上述物质治疗疾病,所述疾病包括但不限于:实体癌、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白血病、AIDS 以及依赖异常信号转导和增殖途径 (诸如非压力依赖性的钙通道阻滞剂、PI3、COX2、BCR-ABL、细胞凋亡、HIV LTR 转录或 VEGF1) 的疾病。

[0028] 纵观本领域之前的状况,本发明提供新 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑的乳清酸盐衍生物或羧胺三唑乳清酸盐 (CTO),其中所述物质含有提高它们的生物利用度、提高到靶标的传输、提高抗肿瘤效力以及降低毒性的化学有机部分。具体地,具有比例范围为约 1:1 ~ 1:4 (三唑:乳清酸) 的离子键的一类羧胺三唑乳清酸盐 (CTOs) 构成本发明的新化合物。

[0029] 此外,5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑 (CAI) 及其被取代的衍生物和乳清酸的制剂, (具有特定的基础结构:酸比例,1:1 ~ 1:4, CAOs)。

[0030] 在另外的方面,本发明提供不利用叠氮化钠,而是代替地使用叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) 或 TMN_3 或更安全的叠氮化物等价物来制备叠氮化物中间体 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基) 苄基叠氮化物的方法。DPPA 明显比叠氮化钠更为安全,并且已经被用于将醇类直接转化为叠氮化物,因此,在 CTO 的合成途径中省略了步骤 (上述列举的方案步骤 3)。

[0031] 本发明另外的目的在于提高在人类以及其它哺乳动物中,通过口服或其它途径的 CTO 的生物利用度,以及改善 CTO 到靶标的传输,例如,通过提高吸收、传输以及跨组织、血脑屏障以及脉络膜视网膜复合物的运输。

[0032] 另外,本发明另外的目的在于当以乳清酸盐形式施用,通过提高从血液、组织以及器官中清除药物来降低 CTO 以及相关化合物的毒性。

[0033] 当结合施用 CTO 或 CAI 和乳清酸 (CAO) 作为制剂时,本发明还可以进一步用于降低药物的相互作用和副作用。

[0034] 本发明另外的目的在于提供 CTO 的组合物,其用于治疗人类新生物 (human neoplasms),以及特别是原发性肿瘤或转移性肿瘤、涉及新生血管生成的疾病诸如黄斑变性、视网膜病变、糖尿病视网膜病变、慢性髓细胞样白血病、AIDS 以及依赖异常信号转导和增殖途径 (诸如非压力依赖性的钙通道阻滞剂、PI3、COX2、BCR-ABL、细胞凋亡、HIV LTR 转

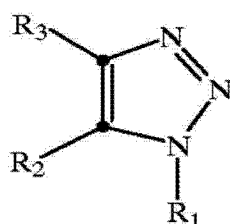
录或 VEGF1) 的疾病, 以及通过减少在非癌性的组织 (其是易受药物毒性影响的靶标) 中药物的水平来降低药物的有毒副作用, 与 L651582 或 CAI 相比, 降低了 10%~100%。

[0035] 本发明优选的实施方式包括基础结构: 酸的比例为 1:1 的 CT0, 更优选的实施方式中, 该比例为 1:2, 以及本发明最优选的实施方式包括通过本发明的新方法制备的 CT0 组合物 (比例约为 0.7:1.3), 其用于治疗包括但不限于以下的疾病: 实体癌、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白血病, 以及信号转导途径的调节, 诸如 PI3、COX2、BCR-ABL、STATS、CrkL、细胞凋亡、HIV LTR 转录、VEGF1 或其它。

[0036] 本申请涉及以下内容:

[0037] 项 1. 一种化合物, 其包括具有下式的基础结构的多晶型物:

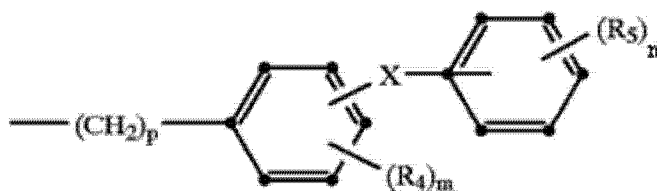
[0038]



[0039] 其中,

[0040] R_1 是

[0041]



[0042] 其中 p 是 0~2; m 是 0~4; 以及 n 是 0~5; X 是 O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂ 或 $C=NR_6$, 其中 R_6 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基; 以及 R_4 和 R_5 独立地为卤原子 (F、Br、Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基; R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脒基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基; 以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基、脒基或 N-羟基氨基甲酰基; 其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有 1~3 个碳原子。

[0043] 项 2. 项 1 的化合物, 其是 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

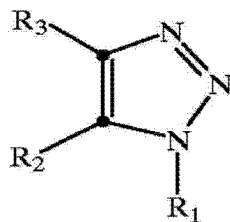
[0044] 项 3. 项 1 的化合物, 其是 5-氨基-1-([3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苯基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0045] 项 4. 项 1 的化合物, 其是 5-氨基-1-(3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0046] 项 5. 项 1 的化合物, 其中所述多晶型物包括型 1 或型 2。

[0047] 项 6. 一种乳清酸盐化合物, 其包括具有下式的基础结构的多晶型物:

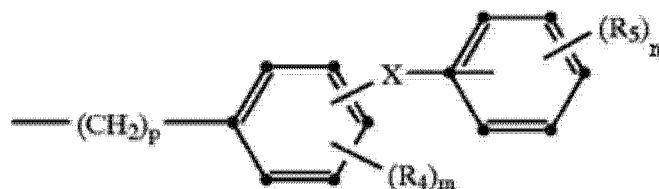
[0048]



[0049] 其中乳清酸以 1:1 ~ 1:4 的范围与 R_2 离子键合, 其中,

[0050] R_1 是

[0051]



[0052] 其中 p 是 0 ~ 2; m 是 0 ~ 4; 以及 n 是 0 ~ 5; X 是 O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂ 或 $C = NR_6$, 其中 R_6 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基; 以及 R_4 和 R_5 独立地为卤原子 (F、Br、Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基; R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脲基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基; 以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基、脒基或 N-羟基氨基甲酰基; 其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有 1 ~ 3 个碳原子。

[0053] 项 7. 项 6 的化合物, 其是与乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0054] 项 8. 项 6 的化合物, 其是与乳清酸键合的 5-氨基-1-([3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

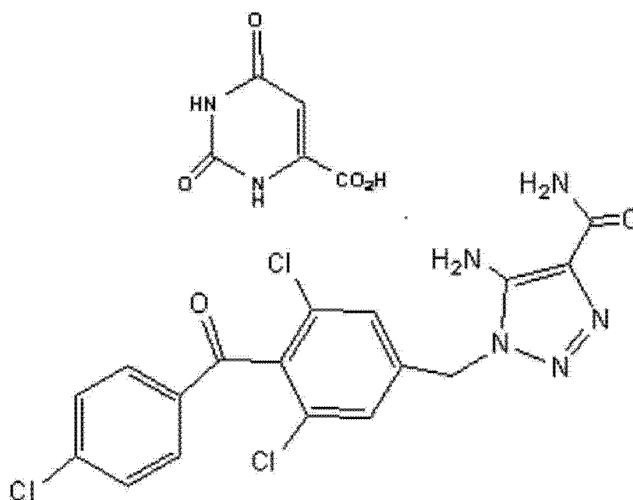
[0055] 项 9. 项 6 的化合物, 其是与乳清酸键合的 5-氨基-1-(3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0056] 项 10. 项 6 的化合物, 其中所述基础结构: 酸的比例在 1:1 ~ 1:4, 优选为 1:1 以及最优选为 0.7:1.3。

[0057] 项 11. 项 6 的化合物, 其中所述多晶型物包括型 1 或型 2。

[0058] 项 12. 具有下式的化合物:

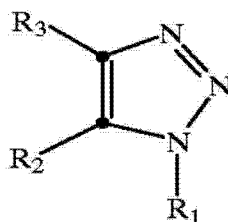
[0059]



[0060] CAI :乳清酸

[0061] 项 13. 制备包括具有下式的基础结构的乳清酸盐化合物的新方法：

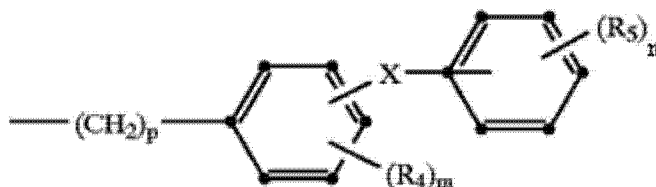
[0062]



[0063] 其中乳清酸以 1:1 ~ 1:4 的范围与 R_2 离子键合, 其中,

[0064] R_1 是

[0065]



[0066] 其中 p 是 $0 \sim 2$; m 是 $0 \sim 4$; 以及 n 是 $0 \sim 5$; X 是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CHCN$ 、 CH_2 或 $C = NR_6$, 其中 R_6 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基; 以及 R_4 和 R_5 独立地为卤原子、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基; R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脒基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基; 以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基、脒基或 N -羟基氨基甲酰基; 其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有 $1 \sim 3$ 个碳原子,

[0067] 所述方法包括：

[0068] 使乙腈与以基础结构存在的 3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物反应。

[0069] 项 14. 项 13 所保护的新方法, 其中所述乳清酸盐化合物是与乳清酸键合的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0070] 项 15. 项 13 所保护的新方法, 其中所述乳清酸盐化合物是与乳清酸键合的 5-氨

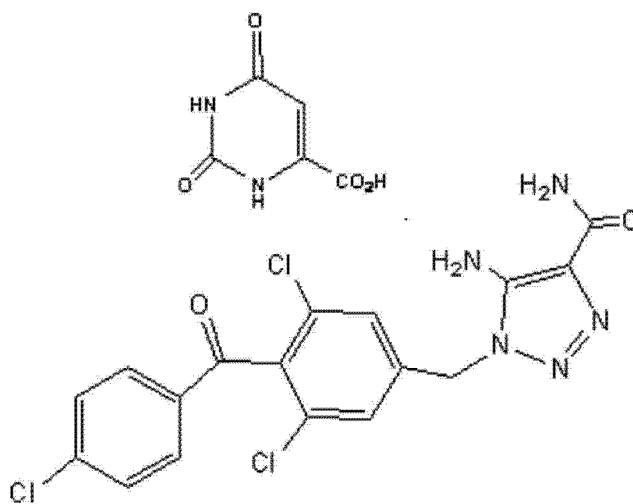
基-1-{{[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基]甲基}-1H,1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0071] 项 16. 项 13 所保护的新方法,其中所述乳清酸盐化合物是与乳清酸键合的 5-氨基-1-{{[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基]-1H,1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0072] 项 17. 项 13 所保护的新方法,其中所述乳清酸盐化合物具有的所述基础结构:酸的比例在 0.5:1 ~ 1:2 的范围,优选为 1:1 以及最优选为 0.7:1.3。

[0073] 项 18. 项 13 所保护的新方法,其中所述乳清酸盐化合物具有的所述基础结构:酸的比例为 0.7:1.3,以及下式:

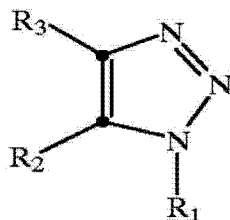
[0074]



[0075] CAI:乳清酸

[0076] 项 19. 制备具有下式的基础结构的多晶型物的新方法:

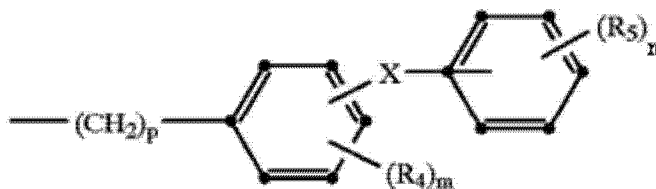
[0077]



[0078] 其中,

[0079] R₁是

[0080]



[0081] 其中 p 是 0 ~ 2 ; m 是 0 ~ 4 ; 以及 n 是 0 ~ 5 ; X 是 O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂ 或 C = NR₆, 其中 R₆ 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基 ; 以及 R₄ 和 R₅ 独立地为卤原子 (F、Br、Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基。

基； R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脲基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基；以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基、脒基或N-羟基氨基甲酰基；其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有1~3个碳原子，

[0082] 所述方法包括：

[0083] 使乙腈与以基础结构存在的3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物反应。

[0084] 项20. 项19所保护的新方法，其中所述化合物是5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0085] 项21. 项19所保护的新方法，其中所述化合物是5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0086] 项22. 项19所保护的新方法，其中所述化合物是5-氨基-1-(3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0087] 4. 附图简述

[0088] 图1通过NMR示出了CTO的结构，以CAI：乳清酸或CAI：乳清酸盐的形式，是具有CAI的型1或类型1多晶型物的CTO样品J02642的结构。

[0089] 图2通过NMR示出了CTO的结构，以CAI：乳清酸或CAI：乳清酸盐的形式，是具有CAI的型2或类型2多晶型物的CTO样品J02643的结构。

[0090] 图3示出了具有CAI型1或类型1多晶型物的CTO样品J02642的高分辨率衍射图。

[0091] 图4示出了具有CAI型2或类型2多晶型物的CTO样品J02643的高分辨率衍射图。

[0092] 图5示出了具有CAI型1或类型1多晶型物的CTO样品J02642的FT-IR。

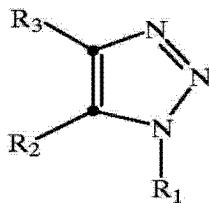
[0093] 图6示出了具有CAI型2或类型2多晶型物的CTO样品J02643的FT-IR。

[0094] 5. 本发明的详细描述

[0095] 本发明提供通过新方法制备的，并且包括式I化合物类的5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑或它们取代的氨基1,2,3-三唑(CAI)的新多晶型物。CAI的新多晶型物包括但不限于：通过诸如NMR、DSC、FT-IR和XRPD技术确认的型1或型2。

[0096] 式I

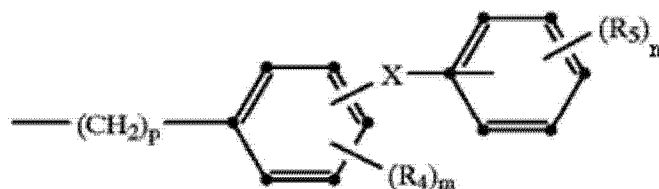
[0097]



[0098] 其中 R_1 具有式II，其中，

[0099] R_1 是

[0100]

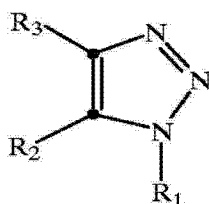


[0101] 其中 p 是 $0 \sim 2$; m 是 $0 \sim 4$; 以及 n 是 $0 \sim 5$; X 是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CHCN$ 、 CH_2 或 $C = NR_6$, 其中 R_6 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基; 以及 R_4 和 R_5 独立地为卤原子 (F 、 Br 、 Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基; R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脲基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基; 以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基 (carbazoyl)、脒基或 N -羟基氨基甲酰基; 其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有 $1 \sim 3$ 个碳原子。5-氨基或取代的氨基 1, 2, 3-三唑化合物与乳清酸反应, 形成比例范围为 $1:1 \sim 1:4$ (基础结构: 酸) 的 5-氨基或取代的氨基 1, 2, 3-三唑化合物的乳清酸盐化合物, 利用本发明经改善的以及更安全的方法来形成 CTOs, 利用根据本发明的方法。

[0102] 所述 CAI 的新多晶型物进一步与乳清酸反应形成式 II 化合物类的乳清酸盐化合物:

[0103] 式 II

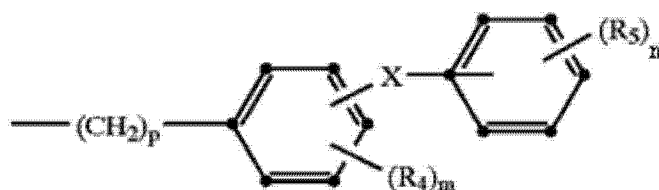
[0104]



[0105] 其中乳清酸与 R_2 离子键合,

[0106] R_1 是

[0107]



[0108] 其中 p 是 $0 \sim 2$; m 是 $0 \sim 4$; 以及 n 是 $0 \sim 5$; X 是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CHCN$ 、 CH_2 或 $C = NR_6$, 其中 R_6 是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基; 以及 R_4 和 R_5 独立地为卤原子 (F 、 Br 、 Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基; R_2 是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脲基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基; 以及 R_3 是氨基甲酰基、氰基、咪唑基、脒基或 N -羟基氨基甲酰基; 其中所述低级烷基、含低级烷基、低级烷氧基以及低级烷酰基基团含有 $1 \sim 3$ 个碳原子。

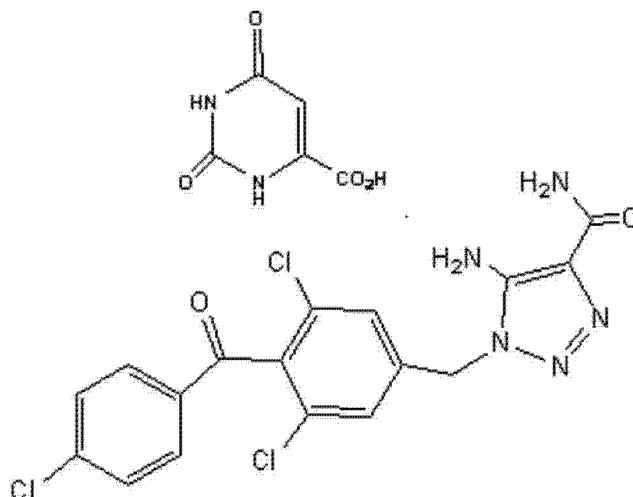
[0109] 本文中限定的“CTO”的优选的实施方式具有经验式 $C_{22}H_{16}Cl_3N_7O_6$, 分子量为 580.76, 以及在 201°C 和 236°C 的两个转变熔点 (transition Melting Point)。CTO 包括与乳清酸离子键合的 CAI 的新多晶型物。CAI 具有多种多晶型物, 包括但不限于型 1 (类型 1) 或型 2 (类型 2)。CTO 的两个实施方式具有不同的转变熔点, 例如 CTO (型 1, 类型 1) 在约 136°C、194°C 和 235°C 具有熔点; 以及 CTO (型 2, 类型 2) 在约 137°C 和 234°C 具有熔点。CTO 的两个实施方式具有与 CAI: 乳清酸结构一致的 1H NMR 光谱 (分别为图 1 和图 2), 以及与型 1 和型 2 一致的 FT-IR 谱图 (分别为图 3 和图 4)。通过针对型 1 和型 2 的 x 射线粉末衍射谱图显示 CTO 是晶体 (分别为图 5 和图 6)。

[0110] CTO 优选的实施方式的化学名称包括:

[0111] 具有乳清酸的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺化合物; 具有乳清酸的 5-氨基-1-(3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺化合物; 以及具有乳清酸的 5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基]甲基]-1H,1,2,3-三唑-4-甲酰胺化合物。

[0112] 更具体来说, CTO 多晶型物的化学结构为:

[0113]



[0114] CAI: 乳清酸

[0115] 备选的实施方式包括 CAI 不同的多晶型物和乳清酸的制剂 (CAO)。利用根据本发明的方法, 将 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑 (CAI) 或 5-氨基或取代的氨基 1,2,3-三唑的新的多晶型物与乳清酸以 1:1 ~ 1:4 (基础结构: 酸) 的比例混合以制备 CAO 制剂。

[0116] 新方法:

[0117] 在本发明的新方法中, 本发明的化合物可以通过下面示出的反应方案 II 用五 (5) 步来制备。更具体来说, 在步骤 3 中, 新方法使用叠氮磷酸二苯酯与中间体 858.B 反应, 来代替叠氮化钠。该方法省略了现有技术中形成中间体 858.C 的步骤 3。参照上述方案 I (六步)。在实施例中详细地描述该方法。858.A ~ 858.F 表示如下总结的中间体产物以及 CTO:

[0118] 858.A 表示叔丁基二甲基甲硅烷基-3,5-二氯苄基醚。

[0119] 858.B 表示 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基醇。

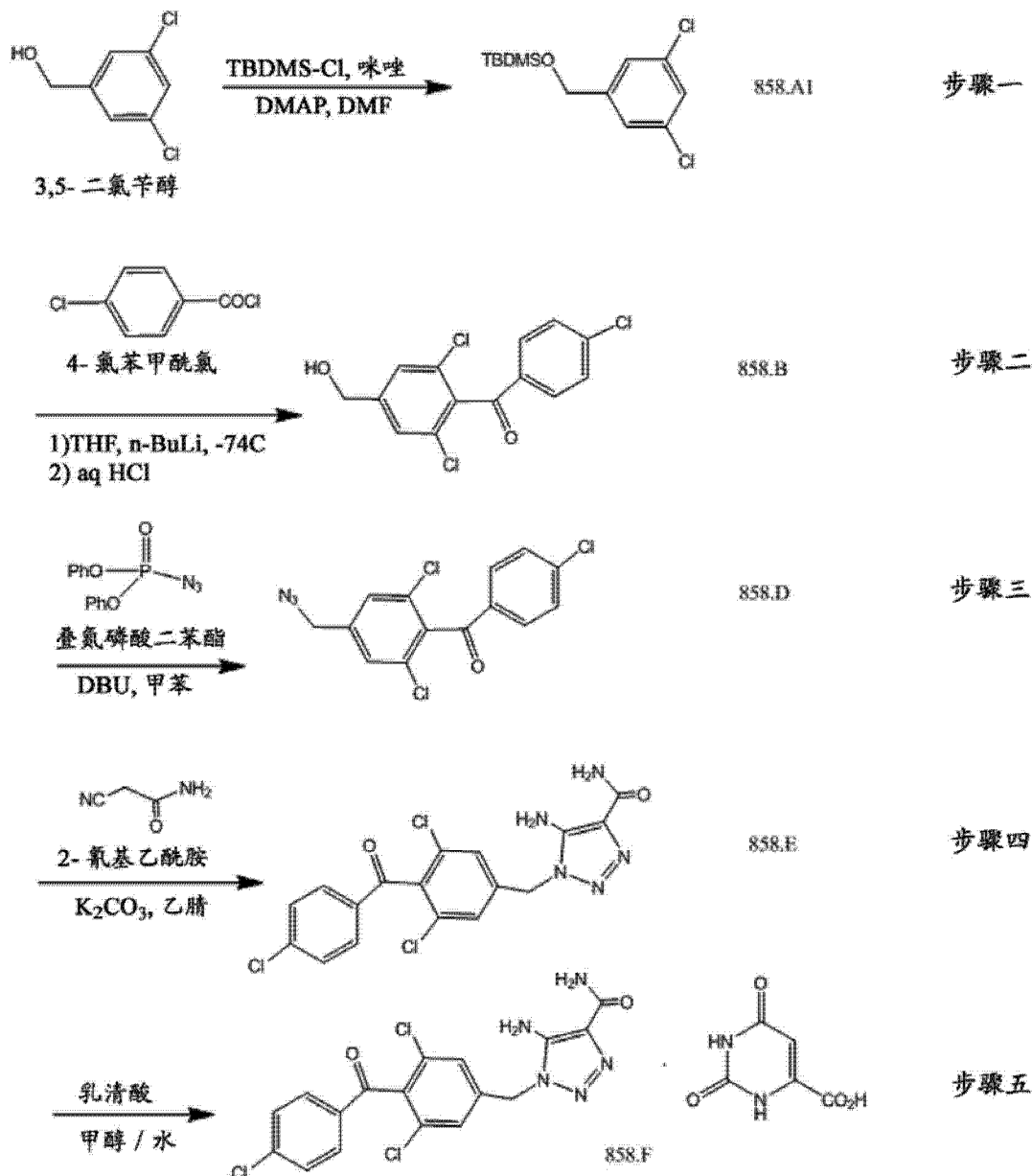
[0120] 858.C 表示 3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基氯。

[0121] 858.D 表示 3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物。

[0122] 858.E 表示 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0123] 858.F 表示具有乳清酸的 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺化合物, (CAI: 乳清酸) (CAI: 乳清酸盐) (CTO)。

[0124]



[0125] 重要的是,已经观察到通过上述方法制备的不同的 CAI 多晶型物、CTO 以及 CAO,在啮齿动物中,与通过现有技术描述的方法合成的 CAI 比较时,显示出较少的胃部损伤以及毒性。这可能与没有使用毒性组分诸如叠氮化钠或叠氮化钾有关。

[0126] 该新方法还实现了新的 CAI 多晶型物、CTO 和 CAO 的生产。因此,本发明的化合物包括结晶成多于一种不同的晶体结构的分子,且该化合物显示通过诸如 NMR、DSC、FT-IR 和 XRPD (图 1~6) 技术确定的 CAI 的不同多晶型物的不同的化学性质。

[0127] 剂量和制剂

[0128] 被制备成具有化学和生物性质的不同的多晶型物的 5-氨基或取代的氨基 1, 2, 3-三唑及其取代衍生物克服了通过现有技术描述的过程生产的 CAI 的缺点。

[0129] 此外,已经使 5-氨基或取代的氨基 1, 2, 3-三唑及其取代衍生物与乳清酸进行化学反应来形成比例为 1:1 ~ 1:4 (基础结构:酸) 的乳清酸盐 (CTO), 其具有独特的生物利用度、药物代谢动力学性质、安全性和效力。

[0130] 备选的实施方式包括以比例 1:1 ~ 1:4 (基础结构:酸) 将 5-氨基或取代的氨基 1, 2, 3-三唑及其取代衍生物的多晶型物与乳清酸混合来形成 CAI 和乳清酸的制剂 (CAO)。

[0131] 上述药物组合物和制剂可以被配制成为用来施用给哺乳动物以预防和治疗下述疾病的药物制剂,所述疾病为原发性的和转移性的新生物、慢性髓细胞样白血病、黄斑变性、视网膜病变以及其它细胞增生性疾病。多种三唑乳清酸盐化合物可以以有机酸盐的形式直接提供,或者与药学相容的反荷离子一起提供,只要该形式可以溶于水的即可。与相应的游离的基础结构形式相比,盐更容易溶解在水性或其它质子溶剂中。该治疗性化合物或药物组合物可以通过静脉内、腹膜内、皮下地、肌内、鞘内、口服、经直肠地、局部地施用或通过气雾剂施用。

[0132] 适合于口服施用的制剂包括固体粉末制剂、溶解在稀释剂 (诸如盐水、水或 PEG 400) 中的活性化合物的液体溶液;胶囊或片剂,其均含有预定量的固体、粉末、颗粒或明胶形式的活性试剂;在相似的介质中的悬浮液;以及乳液。

[0133] 适合于肠胃外施用的制剂包括水性或非水性的等渗无菌溶液,其含有缓冲液、抗氧化剂和防腐剂。该制剂可以以单剂量或多剂量的形式密封在容器内。

[0134] 针对口服施用 CTO 的患者剂量的范围为 0.25-500mg/天,通常为 25-100mg/天,以及典型为 50-400mg/天。按照患者体重来描述,常规的剂量范围为 0.005 ~ 10mg/kg/天,通常为 0.5-2.0mg/kg/天,典型地为 1.0 ~ 8.0mg/kg/天。按照患者身体表面积来描述,常规的剂量范围为 0.1-300mg/m²/天,通常为 20 ~ 250mg/m²/天,典型地为 25 ~ 50mg/m²/天。可以单独地调整剂量的量和间隔以提供能够充分保持抗增殖、抗转移效果、抗血管生成效果或在依赖异常信号转导和增殖的疾病中的其它治疗效果的活性部分的血浆水平。

[0135] 可以根据施用的途径来调节剂量,施用的途径例如静脉内、吸入/气雾剂、直接腹膜内或皮下、局部或鞘内施用。

[0136] 可以利用大量针对药理学化合物的递送系统,包括但不限于:脂质体、纳米颗粒、悬浮液以及乳液。药学组合物还可以包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。此类载体或赋形剂的实例包括但不限于:碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶、以及聚合物,诸如聚乙二醇。

[0137] 此外,可以在靶标的药物递送系统中施用药物,例如,在经肿瘤-特异性抗体包覆的脂质体中,以纳米颗粒或其它形式。脂质体或纳米颗粒可以靶向肿瘤或其它疾病靶标以及选择性地被肿瘤或其它疾病靶标吸收。

[0138] 最难构建到新发现的代表分子 (lead molecule) 中的性质之一是所需要的药物代谢动力学概貌,尤其是在口服给药化合物的情况下。“最有经验的药用药剂师会优选从一系列结构开始,这系列结构具有固有的良好的药物代谢动力学性质,但对于靶标受体具有较差的潜能,然后开始提高针对靶标的潜能,而不是在其它方向上工作”,“Organic Chemistry in Drug Discovery, Drug Discovery”, Science 303:1810-1813 (2004)。

[0139] 提高口服施用的 CT0 的生物利用度

[0140] 一般来说,本发明涉及提高口服生物利用度、递送以及 CT0(以 1:1 ~ 1:4(基础结构:酸)的比例的 L651582 的独特的乳清酸盐)清除的方法。本发明提供制备具有可电离中心的水不溶性药物的乳清酸盐,以改善药物的口服生物利用度、毒理学概貌和效率的方法。优选地,CT0 的比例为 1:1,以及更优选地其比例为 1:2,以及最优选地其比例为 0.7:1.3。

[0141] 药物通过口服途径的吸收是制药工业中着重研究的课题,因为良好的生物利用度意味着药物能够通过口达到体循环。口服吸收受药物性质和胃肠道生理的影响,包括药物从剂型中的溶出,药物与水性环境和膜的作用方式,通过膜的渗透,和通过首过器官(如肠、肝和肺)的不可逆去除。一些表现出低溶解度的药物呈现了较差的生物利用度或不规则的吸收,不规则的程度受多种因素的影响,如剂量水平、患者的饮食状况和药物的理化性质。

[0142] 由于大的表面积,药物吸收大多发生在小肠,这是因为绒毛和微绒毛使吸收面积增加。肠循环是独特的,因为肠是调节物质流到肝的前组织或入口组织。肠静脉血构成供给到肝的血液的约 75%。因此,对于被肠高清除的药物,肝、肾或肺对于药物代谢的作用将降低。相反,对于被肠较差提取的药物,该物质能够达到下一个器官,肝和肺负责去除。因此,药物进入肠的浓度和肠流量改变药物递送速率,且影响肠内的比例,和经肝首过代谢(hepatic first-pass metabolism)的清除。

[0143] 本文中“药物生物利用度”被定义为经时间的药物全身可用的量。本发明通过将药物转化为乳清酸盐增加了药物的生物利用度。这可以通过改变药物的亲水和亲脂性使得药物良好地渗透过膜且血液流注速度成为吸收的总体限速步骤而实现,或通过抑制药物在消化道中的生物转化和/或通过抑制消化道中主动反向运输系统(active back transport system)(其降低药物通过消化道膜进入血液的净运输)而实现。在每种情况中,产生提高的药物生物利用度的组合物为药物试剂的乳清酸盐。由于一些尚不清楚的原因,发现水不溶性 L651582 转化为 CT0(基础结构:酸,0.5:1 ~ 1:2)提供了提高向有治疗需要的哺乳动物口服给药药物试剂的生物利用度的方法。

[0144] 随时间的整合的全身浓度的改变通过曲线下面积(AUC)或 $C_{\max}$ 表示,这两个参数都是本领域已知的。

[0145] 本发明提供了一些方法,其中组合物提供了增加的药物试剂的乳清酸盐的生物利用度,以 AUC 检测,药物试剂的乳清酸盐相对于药物试剂给药增加了至少 25% ~ 100%。

[0146] 本发明提供了组合物,以 $C_{\max}$ 检测,其增加了药物试剂的乳清酸盐的生物利用度至少 50% ~ 100%。

[0147] 化学治疗试剂的“副作用”或“毒性”或“不良药物反应”在给予化学疗法的急性期和在治愈癌症伴随亚临床组织损伤的患者中观察到。可能相当严重、致残和不可逆转的药物相关组织副作用是更高被认识的。临床医生必须知道化学治疗试剂的潜在组织/器官并发症,并且知道在开始治疗之前进行合适的基线组织检查。

[0148] 通过向提取(extraction)器官灌注血液进行药物的“清除”。“提取”指向器官供给的药物不可逆的去除(排泄)或改变成为不同的化学形式(代谢)的比例。

[0149] 本发明提供增加从非癌性或正常组织中清除 CT0 乳清酸盐衍生物的方法,通过药理学研究测量,相对于药物试剂给药增加了至少 25% ~ 100%。

[0150] 口服给药的药物“生物利用度”是指药物或代谢产物的活性部分进入体循环,由此达到作用位点的程度或比例。药物的理化性质决定其吸收能力,以及与血清蛋白质结合。药物的效力取决于其与分子靶标的相互作用。因此,其的剂型的性质部分取决于其化学性质以及大量制备药物的方法。给定药物的化学制剂在生物利用度、效力、运输和清除方面的差异能够具有临床显著性。

[0151] “吸收”速率是重要的,因为即使当药物完全被吸收时,也可能其吸收太慢而不能足够迅速地产生治疗的血液水平,或太快使得每次给药后实现治疗水平的高药物浓度产生毒性。吸收通过被动扩散的、主动运输或辅助主动运输三种方法之一进行。被动扩散是经过粘膜屏障的分子的简单通过,直至膜两边的分子浓度达到渗透平衡。在主动运输中,分子主动泵过粘膜层。在辅助运输中,需要载体(通常为蛋白质)以跨膜传递分子用于吸收。本发明提供以允许药物成功地传递至不同的组织和器官,甚至是跨过血脑屏障到达脑的化学构型存在的 CT0 化合物。

[0152] 乳清酸,一种游离的嘧啶,其在尿苷酸(UPP)(主要的嘧啶核酸)的合成中是重要的。嘧啶在细胞调节和代谢中发挥重要作用。它们是 DNA/RNA 生物合成的底物,是一些氨基酸生物合成的调节剂,并且是磷脂、糖脂、糖和多糖的生物合成的辅助因子。经典的新生嘧啶生物合成的通路以 UMP 的合成结束。Biochemistry, Lubert Stryer 编, W. H. Freeman & Co NY, 第 4 版, 739-762 (1995)。本发明提供了经历分解(dissolution)以释放作为带电荷分子和游离乳清酸的药物的一类 CT0s,其可以防止药物和蛋白质的结合并且促进药物向靶标的传递,以及快速清除。

[0153] 本发明提供的实施方式显示 CT0 效力的增加,通过以下的改善来测定:1) 与 CAI+乳清酸的当量剂量制剂相比,CT0 的效力,2) 与在 PEG-400 中的 CT0 相比,当以装入胶囊的固体 CT0 给药时 CT0 的生物利用度和清除,3) 口服施用 CT0 通过血脑屏障到达大脑的传递,4) 口服施用 CT0 至不同的眼部组织(包括狗中的脉络膜-视网膜复合物以及玻璃体液)的传递。

[0154] 重要的是,通过 PO 途径以 175、350、1025mg/kg/ 天的剂量,在狗中测定了 CT0 的临床前毒性,在 28 天之后,没有出现死亡。

6. 实施例

[0155] 实施例 1.

[0156] 4- 氯苯甲酰氯

[0157] 在冷温度下,3, 5- 二氯苄醇(1 摩尔)被叔丁基二甲基甲硅烷氯(1.05 摩尔),咪唑,99% (2.44 摩尔), N, N- 二甲基甲酰胺中 4- 二甲基氨基吡啶处理以生产叔丁基二甲基甲硅烷基-3, 5- 二氯苄基醚(858. A1),利用提取工作。

[0158] 实施例 2

[0159] 3, 5- 二氯 -4-(4- 氯苯甲酰基) 苄基醇

[0160] 使叔丁基二甲基甲硅烷基-3, 5- 二氯苄基醚(858. A1)(1 摩尔)与己烷中的正丁基锂 1.6M 溶液反应,然后与 4- 氯苯甲酰氯,(1.01 摩尔),在四氢呋喃中,反应,保持冷状态,并且利用水性盐酸处理中间体以得到 3, 5- 二氯 -4-(4- 氯苯甲酰基) 苄基醇(858. B)。

[0161] 实施例 3

[0162] 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物

[0163] 在冷温度下,3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基醇(858.B)(1摩尔)与在甲苯中的叠氮磷酸二苯酯(diphenylphosphonic azide)(DPPA)(1.2摩尔,以及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,(别名:DBU)(1.2摩尔))反应,然后通过水性工作体系以及醇滴定,得到3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物(858.D)。DPPA是有机化合物,其用于合成其它有机化合物。Aust. J. Chem26:1591-1593(1973)。DPPA在157℃蒸馏,以及直到175℃未观察到明显的氮产生显示了其对热的稳定性。

[0164] 实施例4

[0165] 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(CAI)

[0166] 3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物(858.D)(1摩尔)与在热乙腈中的氰基乙酰胺(1.69摩尔),以及碳酸钾,(6.2摩尔)反应得到5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(858.E)。

[0167] 实施例5

[0168] 具有乳清酸的5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺化合物,(CAI:乳清酸)

[0169] 5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(858.E)(1摩尔)与乳清酸(1.03摩尔)和甲醇/水混合物反应,得到具有乳清酸的5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺固体化合物,(CAI:乳清酸;1:1)(CT0)(858.F),MW 580.76g,在约151℃、238℃和332℃具有转变熔点,通过差示扫描量热法测定。XRPD谱图显示CT0包括晶体和无定形(多形态的)材料。

[0170] 实施例6

[0171] CT0(858.F)与CAI+乳清酸(1:1)的抗癌活性的比较

[0172] 在雄性、无胸腺的NCR-nu/nu6周龄大小鼠中移植了HT29片段,并且在13天后将它们分成3组,十只一组,利用s.c.-移植的HT29人类结肠肿瘤异种移植物,研究分子量580.8的CT0和分子量424.6的CAI+分子量156.1的乳清酸的效力。在接下来的14天(13~26天)中,组1对照(C)接收载体;组2=343mg/kg/给药;组3=240mg/kg/天CAI+103mg/kg/天乳清酸。在第41天,测量的平均肿瘤体积(mm³)如下所示:

[0173] 组1(对照)=1436mm³

[0174] 组2(CT0 343mg/kg/天)=864mm³(p=0.0050,Gr2对Gr1)

[0175] 组3(CAI 250mg/kg/天+乳清酸103mg/kg/天)=1268mm³(p=0.2706,Gr3对Gr1)。这样的结果说明,与相当量的之间没有化学反应的CAI和乳清酸相比,CT0可以更为有效地抑制肿瘤生长。但CAI+乳清酸制剂显示了一定的肿瘤抑制。

[0176] 实施例7

[0177] 作为胶囊中的固体或作为PEG-400中的液体口服给药CT0的比较

[0178] 通过利用胶囊(组1)或在PEG 400中口服强饲(oral gavage)(组2),施用单一剂量685mg/kg,来测定CT0(基础结构:酸,0.7:1.3)的生物利用度。在每个组中使用两只狗(1雌性/1雄性)。在0、1、2、4、8、12、24、48、72和92小时采集血液样品。利用HPLC/MS测定CAI。

[0179] 组1接受胶囊:对于雄性和雌性的狗,1小时之后的血浆浓度为155和174ng/ml。

在 12 小时,雄性的 C_{max} 为 5800ng/ml,以及在 24 小时,雌性的 C_{max} 为 7950ng/ml。针对雄性和雌性,半衰期分别为 18 小时和 22.7 小时,以及 AUC 值分别为 326 和 277 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0180] 组 2 接受 PEG400 中的强饲:对于雄性和雌性的狗,1 小时之后的血浆浓度为 511 和 570ng/ml。在 24 小时,雄性的 C_{max} 为 6634ng/ml,以及在 24 小时,雌性的 C_{max} 为 5350ng/ml。生物利用度是组 1(100%) 的 81.8%。

[0181] 这些结果显示,与在 PEG400 中的 CT0 相比,以胶囊中的固体形式给药 CT0 具有更好的吸收模式 (absorption pattern) 和生物利用度。基于这些和另外的结果,将以胶囊中的固体形式向患者施用 CT0。

[0182] 实施例 8

[0183] 口服给药小鼠的 CT0 跨过血脑屏障

[0184] 向分成两组,每组 6 只 6 周龄大的小鼠口服给药 CT0(在 PEG400 中)。施用两种剂量 - 组 1 = 513mg/kg ;组 2 = 342mg/kg。在用 CT0 处理 8 小时之后,对小鼠进行安乐死,以测量大脑组织中的 CT0 浓度 (作为 CAI)。

[0185] 得到的结果如下:组 1-CAI 水平为 $15167 \pm 2372\text{ng/g}$ 组织;组 2 的 CAI 水平为 $10950 \pm 1704\text{ng/g}$ 组织,两个均为治疗范围 (6000ng/mL)。因为 CT0 是口服施用的,这些结果显示 CT0 跨过血脑屏障,并到达靶标器官,即脑。

[0186] 本发明不限于实施例中公开的实施方式的范围,实施例仅为说明本发明的一个方面,且任何功能相同的方法均包括在本发明的范围内。事实上,除本发明所示和所描述的那些外,本发明的各种修改通过上述说明对于本领域技术人员来说是明显的。这些修改包括在所附权利要求的范围内。

[0187] 本领域技术人员将知道,或能够使用常规实验探知,本文所描述的发明的具体实施方案的等价物。这些等价物包括在权利要求中。

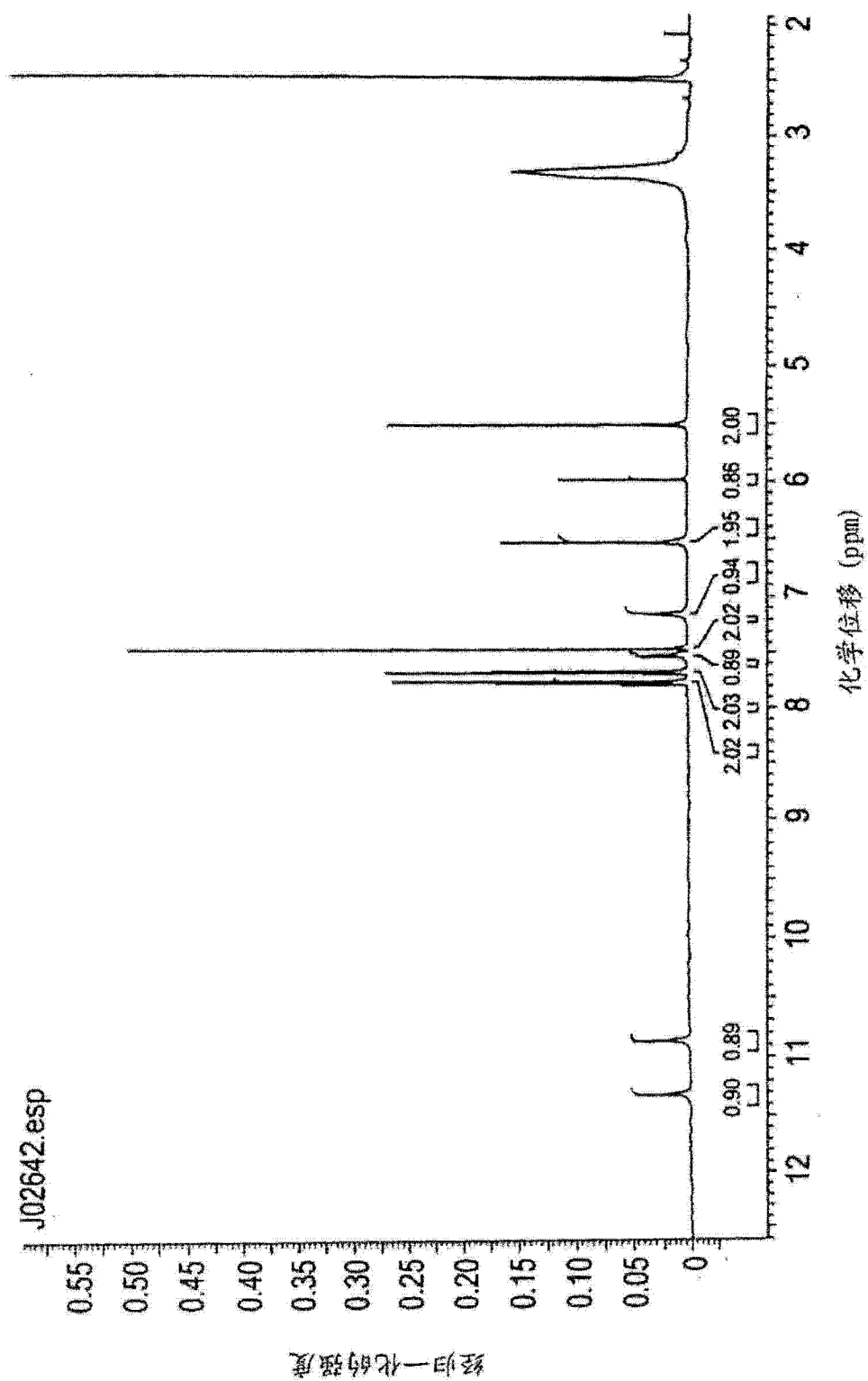


图 1

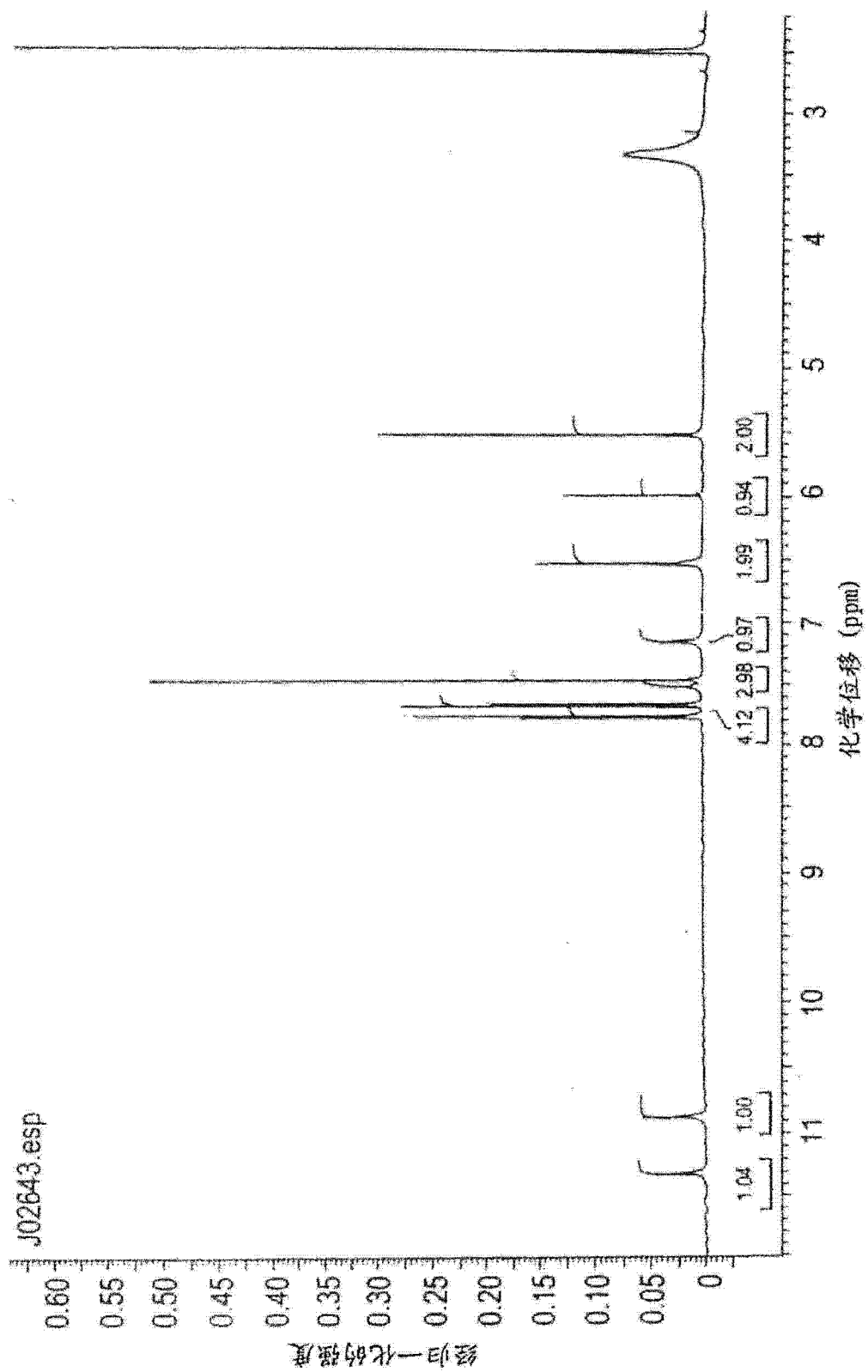


图 2

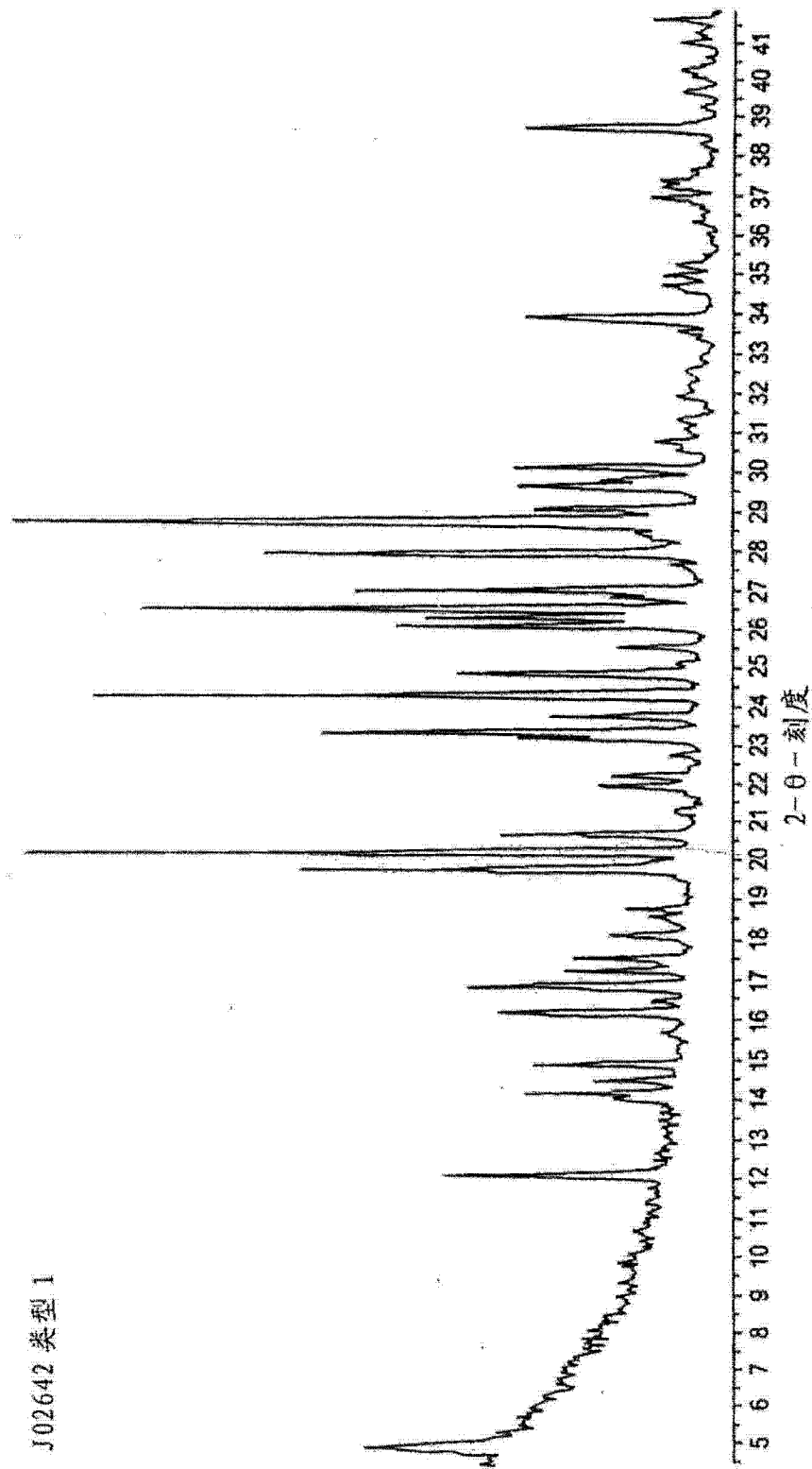


图 3

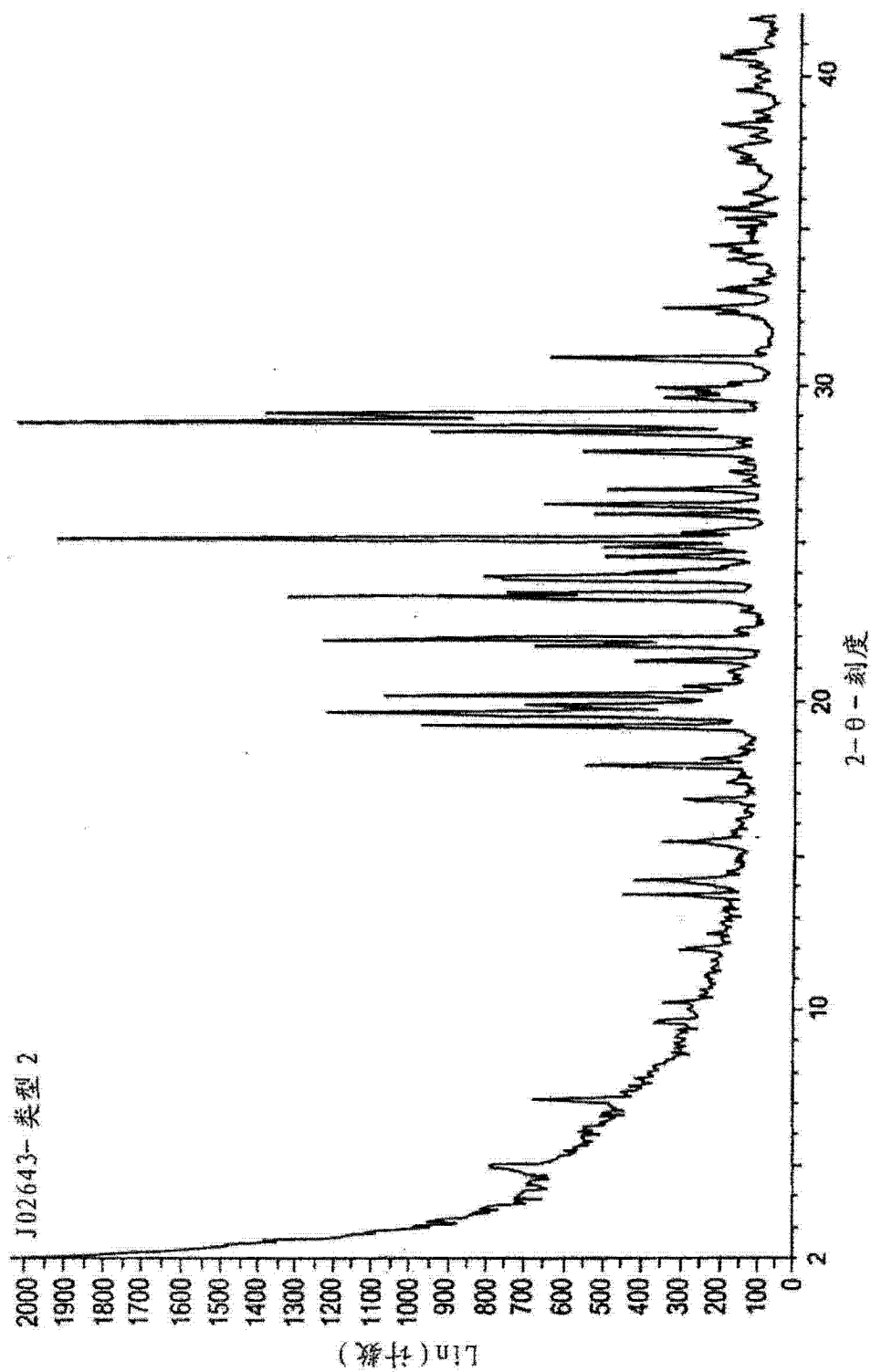


图 4

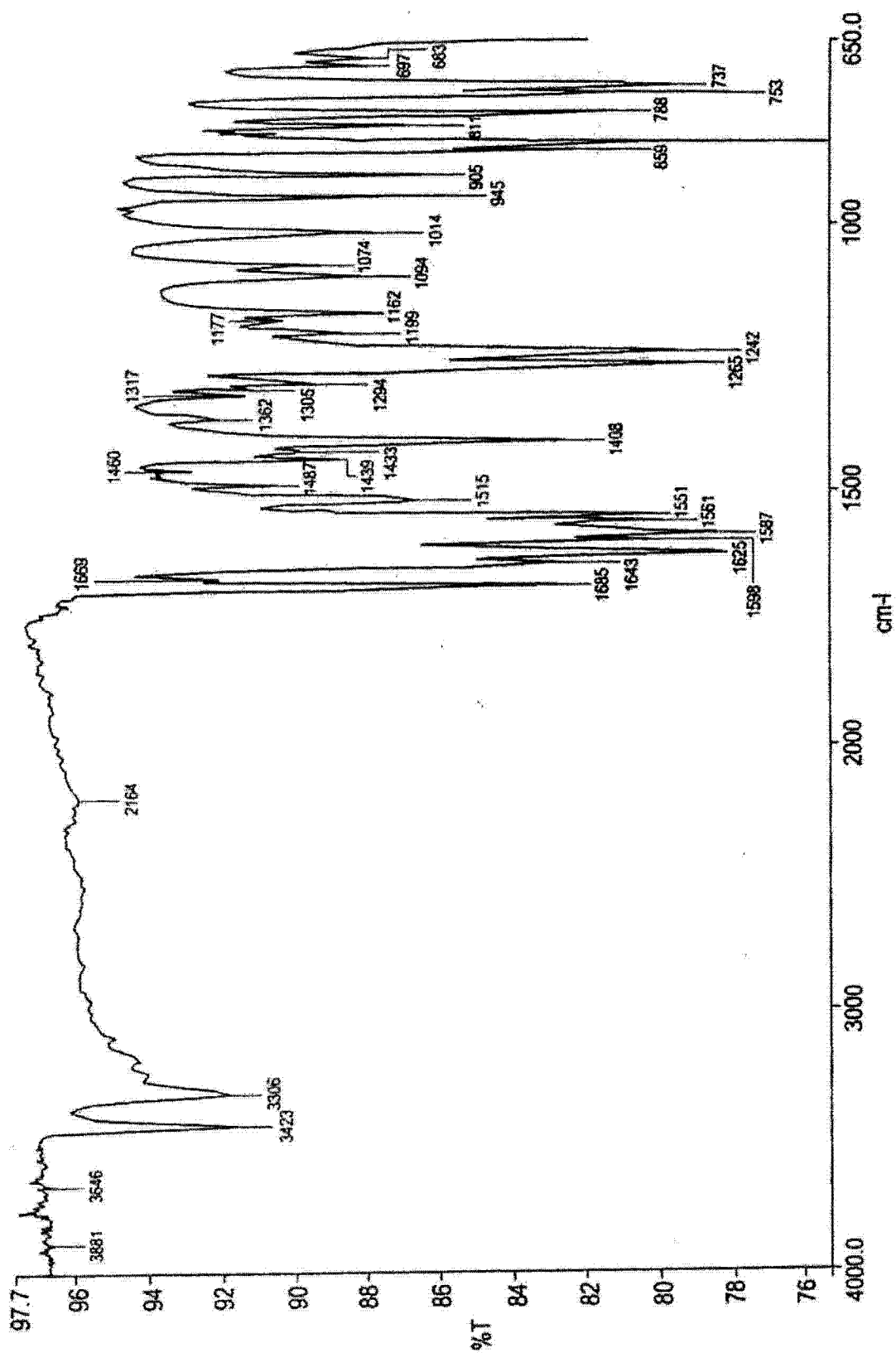


图 5

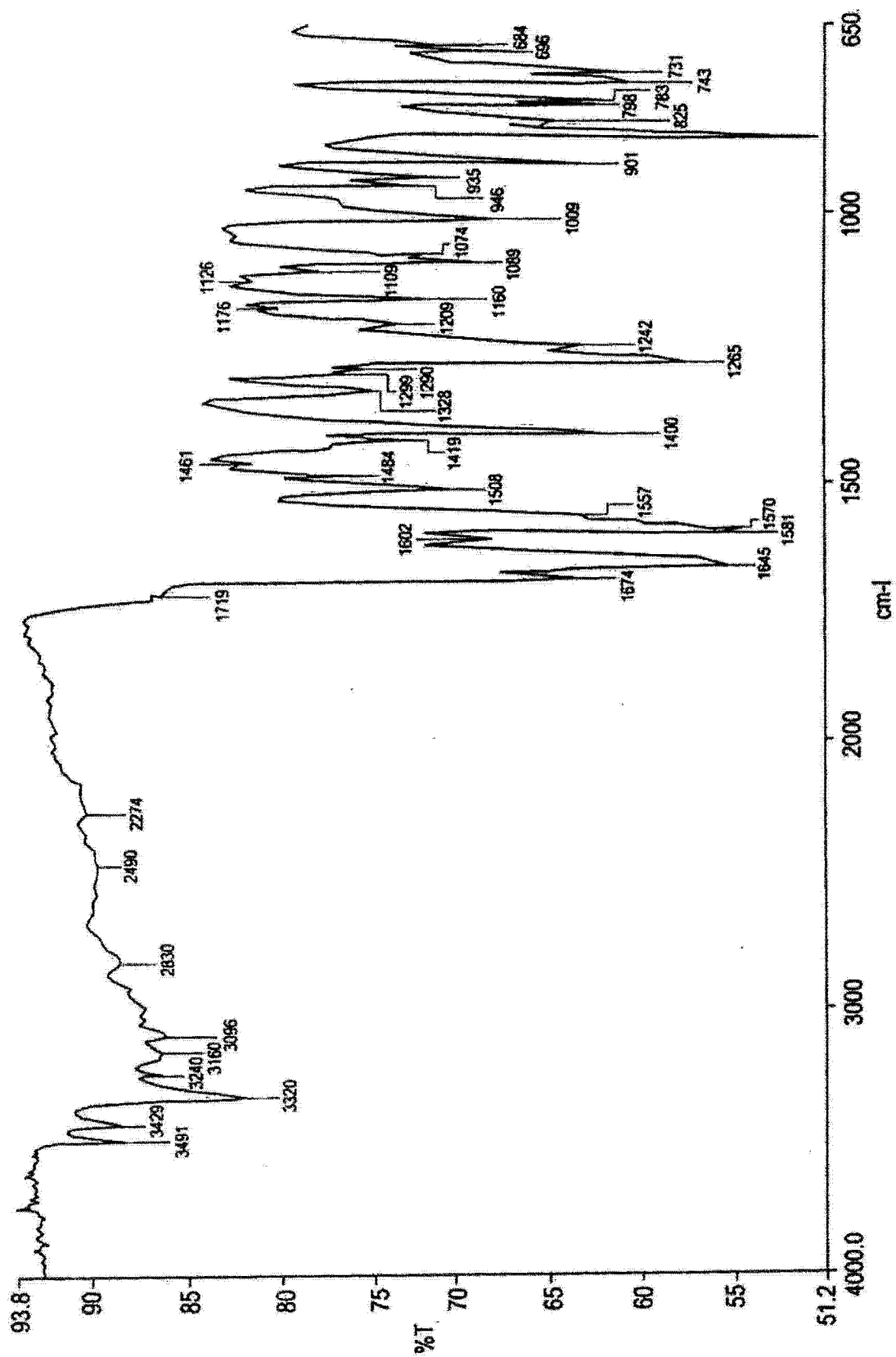


图 6

Abstract

New polymorphs of 5-amino or substituted amino 1,2,3-triazole and substituted derivatives thereof, of orotates of the carboxyamidotriazoles, of formulations of the triazoles and orotic acid in the ratio of 1:1 to 1:4 (base:acid) and of safer processes of the preparation of the same are disclosed. The compounds are useful in the control and treatment of diseases including, but not limited to solid cancers, macular degeneration, retinopathy, chronic myeloid leukemia, AIDS and diseases which rely on aberrant signal transduction. The improved processes to prepare the orotate formulations use stable, efficient and safer starting azide intermediate materials in the synthesis of new polymorphs of carboxyamidotriazole.