

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07C 281/18 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

专利号 ZL 02820034.9

[45] 授权公告日 2009年5月20日

[11] 授权公告号 CN 100488946C

[22] 申请日 2002.10.10 [21] 申请号 02820034.9
[30] 优先权

[32] 2001.10.10 [33] DE [31] 10149919.1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011338 2002.10.10

[87] 国际公布 WO2003/031396 德 2003.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.9

[73] 专利权人 拜奥斯菲恩斯股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 E·阿姆特曼

[56] 参考文献

US6284798B1 2001.9.4

JP58015913A 1983.1.29

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

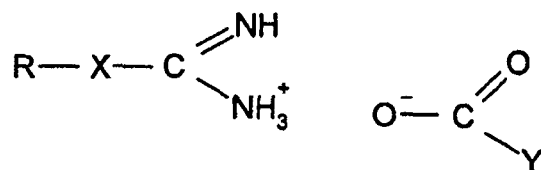
[54] 发明名称

胍盐衍生物及其药物制剂组成

[57] 摘要

本发明涉及符合式2的胍盐衍生物，其中X表示一个原子价键、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-$ 、或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ，且R表示直链或支链的 C_1-C_{30} -烷基、 C_3-C_{20} -环烷基、金刚烷基、降冰片基、三环癸基、苜基、呋喃基、吡啶基、蒽基、萘基、菲基、周萘基或奎宁环基，其可以被一个或多个羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基和/或一个或多个卤原子或一个或多个氨基取代，且Y表示直链或支链 C_1-C_{12} -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、苜基、呋喃基、吡啶基，其可以被一个或多个羟基、羧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基和/或一个或多个卤原子、一个或多个氨基取代。

1. 根据通式的胍衍生物的盐



其中 X 表示价键、 $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-NH-}$ 或 $-\text{CH=N-NH-}$ ，且 R 表示直链或支链的 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -环烷基、金刚烷基、降冰片基、三环癸基、甲苯甲酰基、苜基、咪喃基、吡啶基、蒽基、萘基、菲基、周萘基或奎宁环基，其未经取代或被一个或多个羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和/或一个或多个卤原子或一个或多个氨基取代，且

Y 表示直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷基、苜基、咪喃基或吡啶基，其未经取代或被一个或多个羟基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和/或一个或多个卤原子、一个或多个氨基取代。

2. 根据权利要求 1 的盐，其特征在于，R 表示戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、环十二烷基、三环[5,2,1,0^{2,6}]-癸基或双环[2,2,1]环己基。

3. 根据权利要求 2 的盐，其特征在于，R 表示癸基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的盐，其特征在于，Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基、羧乙基或 2-羧基-2,3 二羧酸丙基。

5. 根据权利要求 1 或 2 的盐，其特征在于，X 表示 $-\text{CH}_2\text{-NH-NH-}$ 或 $-\text{CH=N-NH-}$ 。

6. 根据权利要求 1 的盐，其特征在于，该盐是亚十一烷基氨基胍乙酸盐、亚十一烷基氨基胍乳酸盐、亚十一烷基氨基胍庚酸盐或亚十一烷基氨基胍壬酸盐。

7. 用于治疗肿瘤、自身免疫疾病、心血管疾病、感染或病毒感染的药物制剂，其特征在于，包含一种或多种根据权利要求 1-6 之一的盐，且

任选地含有常用的添加剂和赋形剂。

8. 根据权利要求 7 的药物制剂的制备方法，其特征在于，根据权利要求 1-6 之一的盐用常用的添加剂和/或赋形剂加工为给药的形式。

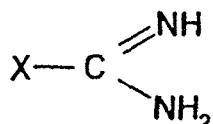
9. 根据权利要求 8 的方法，其特征在于，根据权利要求 1-6 之一的盐通过提供等克分子数量的相应碱和酸用常用的添加剂和/或赋形剂加工成给药的形式。

10. 权利要求 1-6 之一的盐用于制备药物制剂的用途，所述药物制剂用于治疗肿瘤、自身免疫疾病、心血管疾病、感染或病毒感染。

胍盐衍生物及其药物制剂组成

本发明涉及新的胍盐衍生物和包含该活性成分的药物制剂，及其制备。

WO97/45401 公开了通式 (1) 的胍衍生物，



式 1

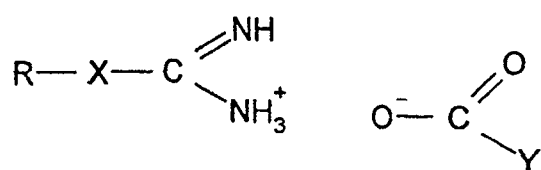
其中 X 表示基团 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 或 $\text{NH}-\text{N}=\text{CR}^1\text{R}^2$ ，在此 R^1 和 R^2 各自表示氢、直链或支链 C_3 - C_{20} -烷基、 C_3 - C_{20} -环烷基、金刚烷基、降冰片基 (Norbornyl)、三环癸基、苯甲基、吡啶基、吲哚基、喹啉基、蒽基、菲基、周萘基或奎宁环基。该化合物在药物中作为活性成分使用主要是基于神经鞘磷脂酶的抑制作用。作为根据式 1 的化合物的实例只描述游离碱。

由于它们的去污结构，所述的游离碱及其与无机酸中和或通过缓冲的氯化钠生理盐溶液溶解而获得的盐，拥有强烈的溶血和组织破坏性质。而且，在无机磷酸盐离子存在下，无机盐形成于水性溶液中不溶的胍磷酸盐。因此它们于血液中以相对较低的浓度下沉淀，并由此丧失药物有效性。由于这种原因，胍衍生物在制药学上的效用受到极大地限制。

因此，本发明的目的是提供一种胍衍生物的生理上耐受的有效的给药形式。

令人惊奇地发现，通过以某种有机酸转化活性胍衍生物形成的盐在不改变效力下具有低 100-倍的溶血活性和优秀的局部耐受性，例如，特别是它涉及的神经鞘磷脂酶的抑制作用。而且，这些盐不被无机磷酸盐沉淀。由于这种原因，根据本发明的盐具有非常宽的剂量范围。

由此，上述特别的任务由通式 (2) 的盐得到解决：



式 2

其中 X 表示价键、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ，且 R 表示直链或支链的 C_1-C_{30} -烷基、 C_3-C_{20} -环烷基、金刚烷基、降冰片基、三环癸基、苜基、呋喃基、吡啶基、蒎基、萘基、菲基、周萘基或奎宁环基，其可以被一个或多个羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基和/或一个或多个卤原子或一个或多个氨基取代，且

Y 表示直链或支链 C_1-C_{12} -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、苜基、呋喃基、吡啶基，其可以被一个或多个羟基、羧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基和/或一个或多个卤原子、一个或多个氨基取代。

R 优选为戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、环十二烷基、三环 $[5,2,1,0^{2,6}]$ -癸基、双环 $[2,2,1]$ 环己基或甲苯甲酰基。特别优选癸基。

X 优选为 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ，特别优选 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。

Y 特别优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基，以及还有羟乙基和 2-羟基-2,3-二羧酸丙基。特别优选甲基、乙基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基，以及羟乙基和 2-羟基-2,3-二羧酸丙基。

根据本发明特别优选的化合物是十一烷基氨基胍乙酸盐、十一烷基氨基胍乳酸盐、十一烷基氨基胍庚酸盐、十一烷基氨基胍壬酸盐，且尤其特别优选亚十一烷基氨基胍乙酸盐、亚十一烷基氨基胍乳酸盐、亚十一烷基氨基胍庚酸盐、亚十一烷基氨基胍壬酸盐。

代替羧酸，可以使用相应取代的磺酸或磷酸。不言而喻，本发明既涉及纯的光学异构体也涉及混合物如外消旋体、互变异构体、或立体异构体。

由于胍的极性基团连接了疏水的酸阴离子，根据本发明的胍盐衍生物不再有去污的作用。这样赋予了这些化合物生理上良好的耐受性。令人惊

讶的是，根据本发明的胍盐在水中是易溶的，浓度可达 1000mmol/l，并且不被磷酸离子从水性溶液中沉淀出来。其有效性，特别是神经鞘磷脂酶的抑制作用相反不受或不受重要的影响。

胍的制备是已知的，例如可从 WO97/45401 得知。根据本发明的胍盐的制备可以简便地方式通过其游离碱与相应的游离酸接触进行。可以在适合的溶剂中制备，主要是水，也可以没有溶剂，特别是这种酸和/或碱是液体时。加入过量的酸可能是有利的。

本发明还涉及包含根据本发明胍盐衍生物作为活性成分的药物制剂。该药物制剂可以用于治疗肿瘤、自身免疫疾病、心血管疾病、感染且特别是病毒感染。这些活性成分同样适合于预防。优选的活性成分是：亚十一烷基氨基胍乙酸盐、亚十一烷基氨基胍乳酸盐且特别是亚十一烷基氨基胍庚酸盐和亚十一烷基氨基胍壬酸盐。

除了根据本发明的活性成分，根据本发明的制剂一般来说包含利于配制成给药形式的赋形剂和添加剂。而且，例如对于联合制剂，只要与根据本发明的活性成分化学相容，可以加入别的活性成分。可以考虑以下给药形式：注射用的液体制剂；用于口服的片剂、胶囊、粉剂、溶剂、混悬剂或酏剂；局部外用的膏剂、霜剂、乳剂和洗剂；吸入用的粉剂或溶剂；和栓剂。

给药形式的制备方法是本领域技术人员熟知的。除了加工根据本发明的盐成为给药的形式，这些活性成分也可以优选以等克分子量通过提供游离碱和酸，并将该混合物任选地与其它赋形剂和添加剂加工成给药形式，在此，这些盐就地形成，或者从给药形式中释放而在体内产生。可用的浓度是，在注射液中活性成分为 0.5-30%，在制剂中至少 1%活性成分用于其它给药形式。成人每日剂量在 5-1000mg 之间。

以下实施例应当进一步阐明本发明，而并非将其局限于实施例。

实施例 1:亚十一烷基氨基胍乙酸盐的制备

23.4g(0.1mol)亚十一烷基氨基胍(即 $C_{10}H_{21}-CH=N-NH-C(NH)-NH_2$,

以下简称为 C11AG) 在 234ml 的蒸馏水中成浆, 加热到 60℃, 然后在搅拌下缓慢加入 6.005g 冰醋酸。经过 30 分钟搅拌后过滤, 冷却至 0℃。结晶盐通过过滤移出, 并用冰水洗涤。获得 27.8g 的乙酸盐(产率 94.5%)。

实施例 2: 亚十一烷基氨基胍庚酸盐的制备

23.4g (0.1mol) 亚十一烷基氨基胍 (C11AG) 在 234ml 的蒸馏水中成浆, 加热到 60℃, 然后在搅拌下缓慢加入 13.02 庚酸。经过 30 分钟搅拌后过滤, 冷却至 0℃。结晶盐通过过滤移出, 并用冰水洗涤。获得 22g 的庚酸盐(产率 60.4%)。

实施例 3: 亚十一烷基氨基胍壬酸盐的制备

23.4g (0.1mol) 亚十一烷基氨基胍 (C11AG) 在 234ml 的蒸馏水中成浆, 加热到 60℃, 然后在搅拌下缓慢加入 15.82g 壬酸。经过 30 分钟搅拌后过滤, 冷却至 0℃。结晶盐通过过滤移出, 并用冰水洗涤。获得 36.1g 的壬酸盐(产率 92%)。

实施例 4: 其它亚十一烷基氨基胍盐的制备

1.1mmol 酸和 1mmol C11AG (234mg) 溶解在 3ml 乙酸乙酯中。过量的酸用蒸馏水萃取 3 次除去。真空干燥后, 盐以超过 90% 的产率获得。表 1 显示所获得的盐的溶解性及其熔点, 以及从实施例 1-3 获得的盐的相应的数据。

表 1

酸的阴离子	水溶解度	熔点
乙酸盐	>10mg/ml	90℃
乳酸盐	>10mg/ml	16℃
异丁酸盐	>10mg/ml	<4℃
庚酸盐	>10mg/ml	89℃
壬酸盐	>10mg/ml	82℃
癸酸盐	1mg/ml	48℃
十一酸盐	0.1 mg/ml	81℃
十二酸盐	0.01 mg/ml	68℃
十二烷基膦酸盐	0.1 mg/ml	78℃
十一碳烯酸盐	0.1 mg/ml	62℃
盐酸盐	>10 mg/ml	63℃
十六烷酸盐	0.01 mg/ml	72℃
硬脂酸盐	0.01 mg/ml	81℃

这表明，即使相对长链的酸仍提供易溶的盐。然而，溶解性较低的盐在个别情况可以更适合于特定的应用。

实施例 5: 各种 C11AG 盐的溶血活性

乳酸、乙酸、盐酸、庚酸和壬酸的盐如前所述均已制备。鼠血（从尾静脉获得）在等渗葡萄糖溶液中被稀释到 1: 100。各种 C11AG 盐以最终浓度为 4 - 4000 $\mu\text{g/ml}$ 分别加到 0.1ml 的稀释鼠血中。混合和在室温下培养 20 分钟后，短暂离心，在 405nm 下测定光密度。光密度是衡量从红细胞释放的血红蛋白的数量。图 1 显示所测得的光密度作为胍衍生物浓度的对数的函数。从一个测量点到下一个测量点，最终浓度翻一倍。很显然，根据本发明的胍衍生物在和超过 32 $\mu\text{g/ml}$ 的浓度时才显现出巨大的溶血活性，然而，盐酸盐在 8 - 16 $\mu\text{g/ml}$ 就显现出明显的溶血活性。

实施例 6: C11AG 盐在磷酸缓冲液中的溶解性

制备了 1M 磷酸钾缓冲液, pH7.4。乳酸、乙酸、盐酸、庚酸和壬酸的盐加入到从 1000mM 至 1mM 的磷酸盐的稀释系列中, 得到 C11AG 盐的最终浓度为 4mM。结晶的形成由放大 40 倍的显微镜监控。结果显示在表 2。在浓度为 1mM 时盐酸盐形成不溶的磷酸盐, 而乙酸盐和乳酸盐在磷酸盐浓度为 10mM 时才沉淀, 庚酸盐和壬酸盐甚至在 1000mM 的磷酸离子溶液中稳定。

表 2

盐	浓度	结晶
盐酸盐	1mM-1000mM	是
乙酸盐	1mM	否
乙酸盐	10mM-1000mM	是
乳酸盐	1mM	否
乳酸盐	10mM-1000mM	是
庚酸盐	1mM-1000mM	否
壬酸盐	1mM-1000mM	否

实施例 7: 中性神经鞘磷脂酶的抑制作用

乳酸、乙酸、盐酸、庚酸和壬酸的盐如前所述或以类似的形式制备。对硝基苯基磷酸基胆碱在 pH 7.2 的 0.1M Tris 和 10mM Mg₂Cl₂ 中溶解到最终浓度为 1mg/ml。在加入 0.1 单位的来自仙人山属杆菌 (*Bacillus cereus*) 的中性神经鞘磷脂酶后, 加入浓度为 0.1 - 1000 μg/ml 的各种 C11AG 盐。在 37°C 下培养 24 小时之后, 测定在 405nm 下的光密度。光密度是测定被分解的酶解物的数量。由剂量 - 作用曲线确定酶活性被抑制 50% (IC₅₀) 时的浓度。结果列于表 3。很显然, 效力在某些情况下甚至增加了, 但绝无明显地低于盐酸盐的效力情形。

表 3

盐	IC50 [$\mu\text{g}/\text{ml}$]
盐酸盐	0.8
乙酸盐	0.85
乳酸盐	0.9
庚酸盐	0.75
壬酸盐	0.95

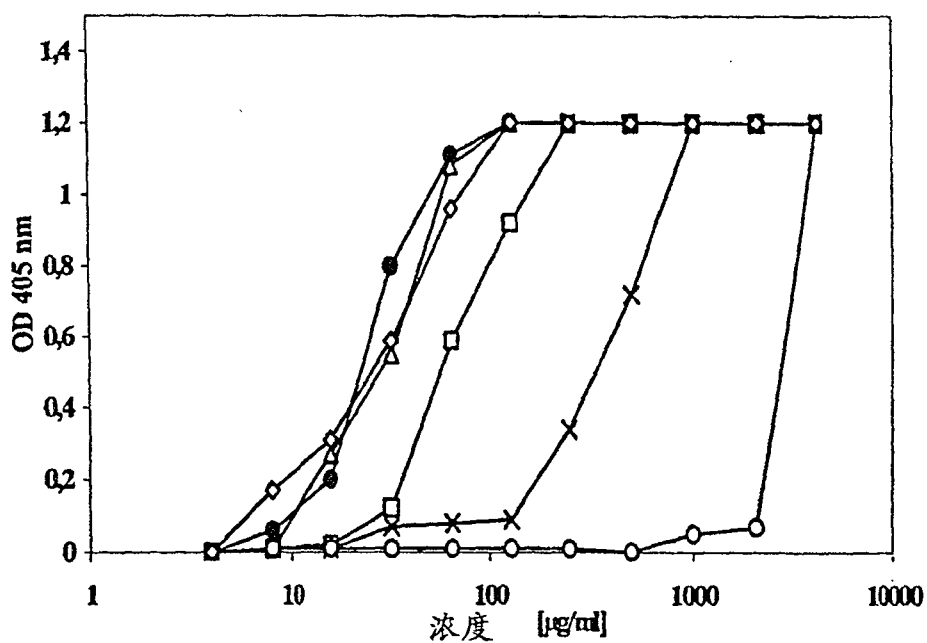
实施例 8: 各种 C11AG - 盐的生理耐受性

乙酸、盐酸、庚酸和壬酸的盐在等渗葡萄糖溶液中制备成浓度为 4mM、20mM、40mM 和 120mM 的溶液。3 只裸鼠（品种：瑞士，Nu/Nu）被分别皮下施用 0.1ml。24 小时后，记录组织破坏的程度。结果显示于表 4，其中，没有可见损伤 = -，变红 = +，水肿 = ++，坏死 = +++。很显然，盐酸盐在 20mM 的浓度下就导致变红和水肿。乙酸盐直至 20mM 有较好的耐受，在 120mM 时才显示出与在 20mM 的盐酸盐所观察到的损害。优选的庚酸盐和壬酸盐甚至在 120mM 下没有显示什么损害。

表 4

盐	浓度	结果
盐酸盐	4mM	1x+, 2x-
盐酸盐	20mM	1x+, 2x++
盐酸盐	40mM	2x++, 1x+++
盐酸盐	120mM	3x+++
乙酸盐	4mM-20mM	3x-
乙酸盐	120mM	1x+, 2x++
庚酸盐	4mM-120mM	3x-
壬酸盐	4mM-120mM	3x-

图1



酸阴离子：

●氯化物，◇异丁酸盐，△乳酸盐，

□乙酸盐，×庚酸盐，○壬酸盐