



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101939301 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 06

(21) 申请号 200980104551. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 02. 06

C07D 239/52(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 239/69(2006. 01)

228/KOL/2008 2008. 02. 08 IN

审查员 陈曦

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 08. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2009/050120 2009. 02. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/098517 EN 2009. 08. 13

(73) 专利权人 基因里克斯(英国)有限公司

地址 英国赫特福德郡

(72) 发明人 阿沛·盖顿德 宾杜·马诺杰库马

桑迪普·梅克德 维卡斯·帕达尔卡

赫曼特·曼德

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

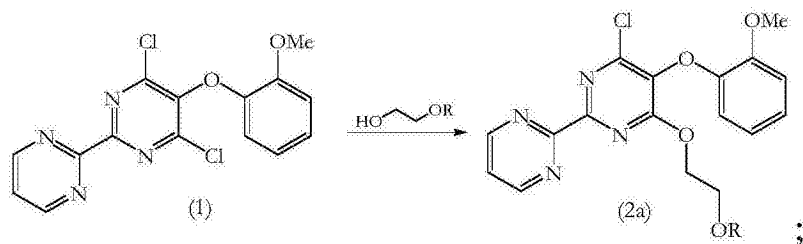
用于制备波生坦的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备波生坦的新型中间体和用于制备所述中间体和波生坦的方法。本发明还涉及包含通过根据本发明的方法而制备的波生坦的组合物及其在治疗内皮素受体介导的障碍中的应用。

1. 一种用于制备波生坦的方法,包括:

(a)使式(1)的二氯化物与式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ 的单保护的乙二醇反应,其中R是羟基保护基团,从而产生式(2a)的化合物:



(b)使化合物(2a)与4-叔丁基苯磺酰胺偶联;

(c)去除所述保护基团R;以及

(d)从步骤(c)获得的混合物中分离波生坦,

其中,所述方法在有机溶剂存在下进行,

将步骤(a)中的反应混合物加热至30-90℃,以及

在步骤(a)中在碱存在下使所述式(1)的二氯化物与所述单保护的乙二醇反应。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中R选自烷基、芳基、芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团组成的组。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中R是叔丁基。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中通过用甲酸处理随后用氢氧化钠处理来去除所述叔丁基。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述碱选自碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、DBU、DBN、DMAP和吡啶组成的组。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述碱是碱金属氢氧化物。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述碱是氢氧化锂或氢氧化钠。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠。

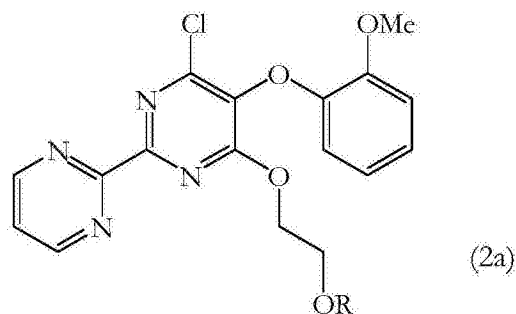
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(a)中所述有机溶剂选自甲苯、THF、二甲苯、DMF、DMSO、乙腈和二甲基乙酰胺组成的组。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,在步骤(a)中所述有机溶剂是甲苯。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中,将步骤(a)中的反应混合物加热至50-60℃。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(d)中通过过滤分离所述波生坦,然后在减压下干燥直至达到恒重。

13. 一种具有式(2a)所示结构的化合物或其盐:



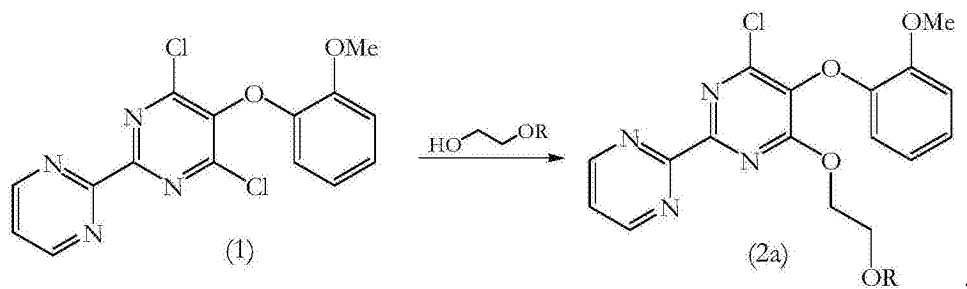
其中R是羟基保护基团。

14. 根据权利要求13所述的化合物,其中R选自由烷基、芳基、芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团组成的组。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中R是叔丁基。

16. 根据权利要求13所述的化合物,其中所述盐选自由以下组成的组:酒石酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、庚二酸盐、己二酸盐、醋酸盐、辛二酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、樟脑磺酸盐、扁桃酸盐、盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、磷酸二氢盐、戊二酸盐或柠檬酸盐。

17. 一种用于制备式(2a)的化合物的方法,包括使式(1)的二氯化合物与式HOCH₂CH₂OR的单保护的乙二醇偶联,其中R是羟基保护基团,从而产生式(2a)的化合物:



其中在有机溶剂存在下所述式(1)的二氯化合物与所述单保护的乙二醇偶联,将上述偶联步骤中的反应混合物加热至30-90℃,以及在碱存在下使所述式(1)的二氯化合物与所述单保护的乙二醇偶联。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中R选自由烷基、芳基、芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团组成的组。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中R是叔丁基。

20. 根据权利要求17所述的方法,其中所述碱选自由碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、DBU、DBN、DMAP和吡啶组成的组。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述碱是碱金属氢氧化物。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述碱是氢氧化锂或氢氧化钠。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠。

24. 根据权利要求17所述的方法,其中所述有机溶剂选自由甲苯、THF、二甲苯、DMF、DMSO、乙腈和二甲基乙酰胺组成的组。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述有机溶剂是甲苯。

26. 根据权利要求17所述的方法,其中将反应混合物加热至50-60℃。

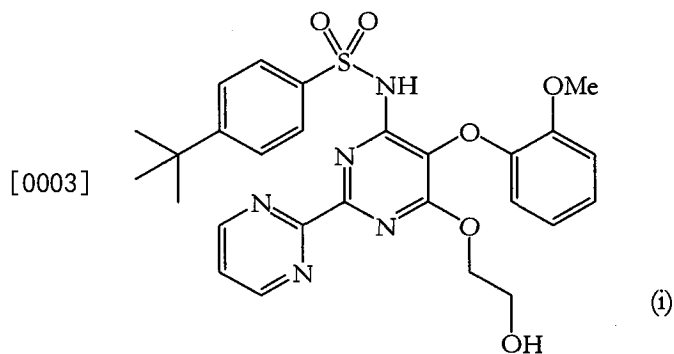
用于制备波生坦的方法

技术领域

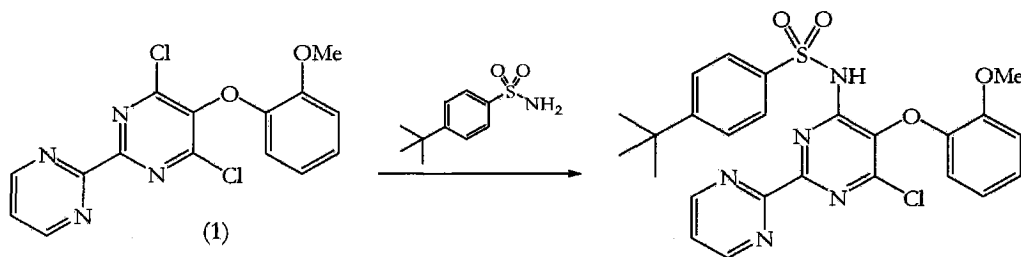
[0001] 本发明涉及用于制备波生坦(bosentan)的新型的中间体和制备所述的中间体和波生坦的方法。本发明还涉及包含通过根据本发明的方法制备的波生坦的组合物和其在治疗内皮素受体介导的障碍中的应用。

背景技术

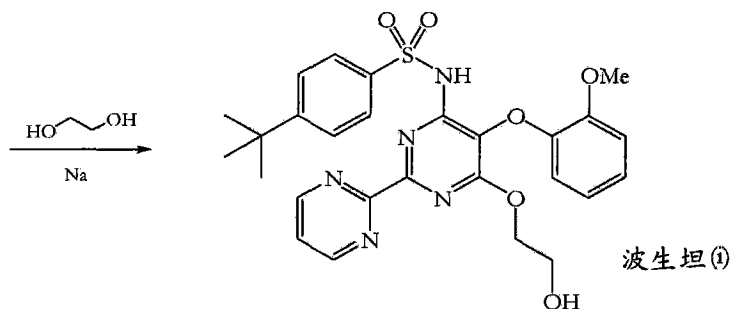
[0002] 由结构式(i)表示的和化学命名为4-叔丁基-N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺的波生坦是内皮素受体拮抗剂。它被用于治疗与内皮素活性相关的障碍,尤其是循环障碍和心血管障碍,如高血压、局部缺血、肺高血压、血管痉挛和心绞痛。已上市的产品包含波生坦、Tracleer®,已表明它们用于治疗肺动脉高血压(PAH)从而改善具有III级功能状态的患者运动能力和症状。



[0004] 在US 5292740中首次描述了波生坦。制备方法包括以二氯化合物,4,6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)开始的两个步骤(如方案1所示)。在100-110℃的温度下,在具有用作碱的钠金属的乙二醇中进行第二反应步骤。



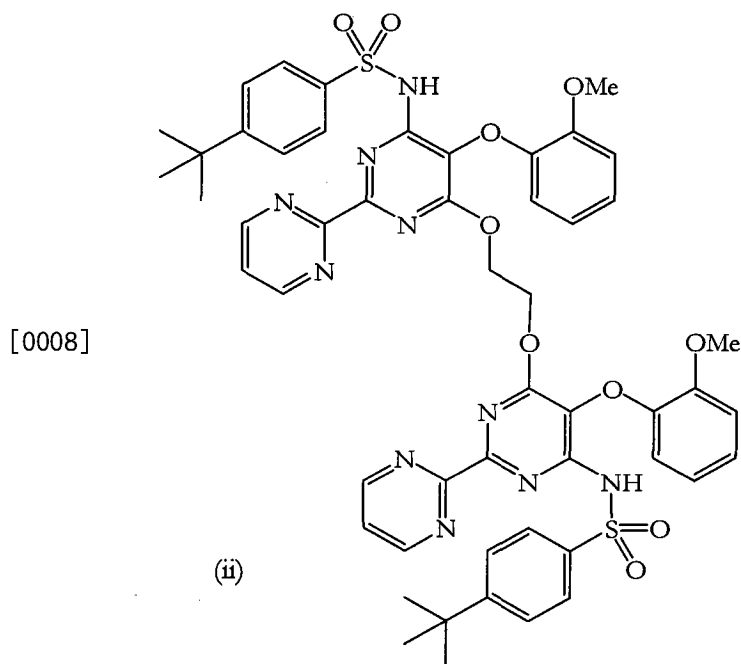
[0005]



[0006] 方案1

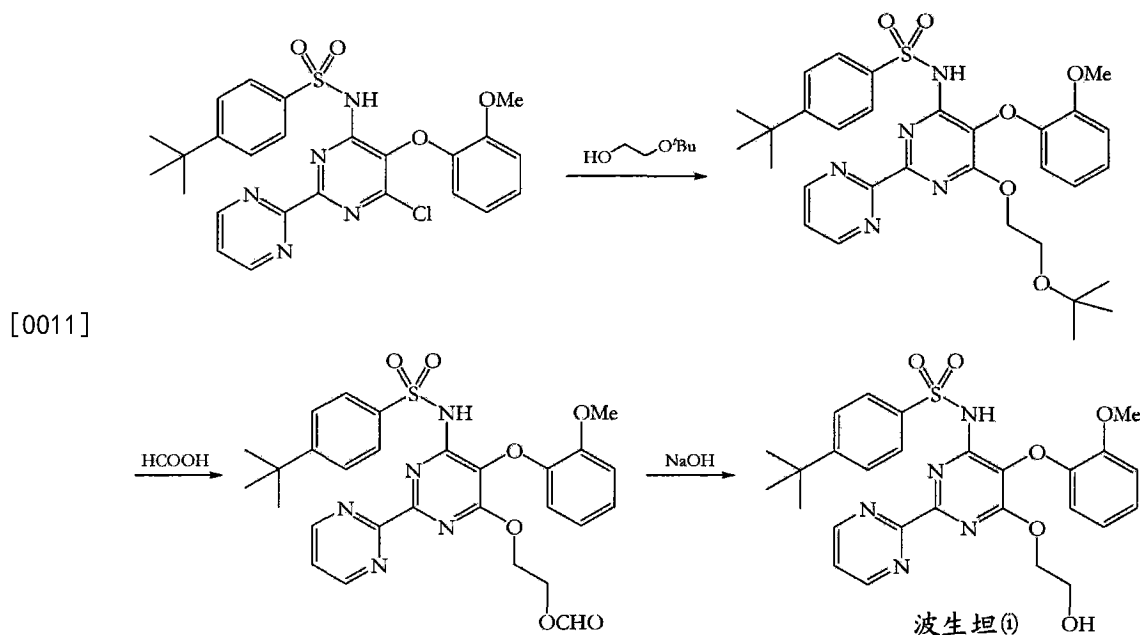
[0007] 该方法的缺点之一是形成不期望的具有式(ii)的乙二醇二磺酰胺二聚体,其中嘧

啶单卤化物的两个分子与乙二醇的一个分子偶联。去除该杂质需要昂贵且费力的分离步骤。为了将该杂质的形成最小化,使用大量过量的乙二醇。但是,使用大量过量的乙二醇对于大规模工业生产来说是不现实的,因为乙二醇是有毒的,并且它的高沸点意味着要通过蒸馏来去除它是耗能和耗时的。



[0009] 多种其他的用于制备波生坦的方法已经被公开,但是,它们都是需要复杂纯化步骤才能获得纯化产品的多步骤方法。

[0010] US 6136971公开了一种用于制备具有高HPLC纯度(99.1%)的波生坦的方法(如方案2所示),且通过使用单保护的1,2-二杂乙烯阴离子解决了二聚体形成的问题。在所公开的发明的特别优选的方面,保护基是用于保护作为醚的乙二醇的一个羟基的叔丁基。然后通过甲酸去除保护基从而产生甲酸基保护的乙二醇磺酰胺衍生物。然后用碱,优选氢氧化钠,来处理该化合物,从而产生含有游离羟基的乙二醇磺酰胺衍生物,即波生坦。



[0012] 方案2

[0013] 鉴于以上与现有技术相关的缺点,需要一种改进方法来制备波生坦,该方法是经济且高产的,且提供高纯度的波生坦。

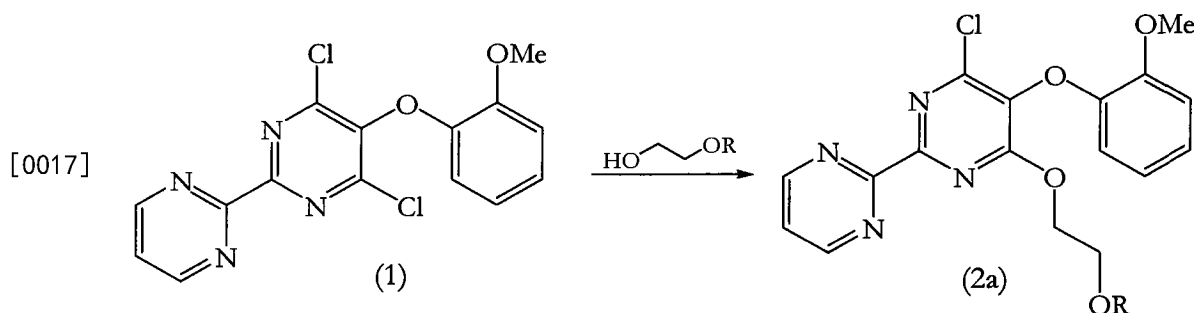
发明内容

[0014] 本发明人已经发现二氯化合物,4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)与式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (其中R是羟基保护基团)的单保护乙二醇偶联,随后在接下来的步骤中引入磺酰胺基,可提供制备具有非常高纯度的波生坦的改进方法。该方法具有独特且惊人的优点,即需要与现有技术方法相比较少的磺酰胺,磺酰胺与乙二醇衍生物相比是昂贵的原材料。

具体实施方式

[0015] 本发明提供了高效和经济的波生坦合成,其在工业规模上是高产的并且提供具有非常高纯度的产品。

[0016] 本发明人已发现二氯化合物(1)首先与单保护的乙二醇成分偶联,然后在第二步骤中引入磺酰胺部分,提供了具有数种惊人优点的方法,该方法与现有技术相反,现有技术中首先是磺酰胺部分与二氯化合物(1)偶联,并在第二步骤中加入单保护的乙二醇。具体而言,本方法产生的波生坦具有超过99.70%、优选超过99.8%、最优选超过99.9%的纯度,其还提供了根据本发明具有式(2a)的新型中间体。以前未在现有技术中见到过这样的纯度水平。



[0018] 因此,本发明的第一方面提供了使用式(2a)的化合物用于制备波生坦的改进方法。在根据本发明的一个实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0019] (a)向式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (其中R是羟基保护基团)的单保护乙二醇中加入式(1)的二氯化合物,产生了包含式(2a)化合物的反应混合物;

[0020] (b)化合物(2a)与4-叔丁基苯磺酰胺偶联;

[0021] (c)去除保护基团R;以及

[0022] (d)从步骤(c)获得的混合物分离波生坦。

[0023] 在特别优选的实施方式中,R在碱性或弱酸性条件下是稳定的。当然,技术人员会认识到有数种其他的基团可用作乙二醇上的保护基团,事实上在碱性和弱酸性条件下稳定的任何羟基保护基都将适用于本发明的操作。在T.W.Greene & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(第三版,John Wiley & Sons,1999)中可找到所述保护基的实例,其通过引用结合到本中作为参考。因此,特别优选的R基团可选自包含烷基、芳基、

芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯(盐)和新戊酸酯(盐)部分的组。在特别优选的实施方式中,R是叔丁基。

[0024] 单保护的乙二醇和4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)偶联的优选反应温度是约15℃至约90℃、更优选约30℃至约90℃、最优选约50℃至约60℃。优选的反应时间是约1-10小时、更优选约1-5小时、最优选约1-3小时。优选使用相对于4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)为约1当量(eq)至约10当量(eq)的单保护乙二醇,更优选约1eq至约5eq,最优选约3eq。在特别优选的实施方式中,在碱的存在下,单保护的乙二醇与4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)反应。优选地,该碱选自包含碱金属氢氧化物(如氢氧化锂和氢氧化钠)、碱土金属氢氧化物、钠金属、DBU、DBN、二甲氨基吡啶(DMAP)和吡啶的组。最优选地,该碱是碱金属氢氧化物,特别优选地,该碱是氢氧化钠。优选地,该反应在有机溶剂中进行,其优选为甲苯,但可选溶剂可选自包含甲苯、二甲苯、二甲基亚砷(DMSO)、四氢呋喃(THF)、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基乙酰胺的组。

[0025] 在步骤(b)中,化合物(2a)偶联于4-叔丁基苯磺酰胺。优选使用相对于化合物(2a)为约1eq至约2eq的4-叔丁基苯磺酰胺,优选约1eq。优选在碱如碳酸钾存在下进行该反应。优选的反应温度为约100℃至约150℃,优选约120℃。优选的反应时间为约8-15小时、优选约10小时。优选该反应在有机溶剂如DMSO中进行。

[0026] 在其他的实施方式中,可通过本领域中已知的任何方法来去除乙二醇保护基团。例如,本发明人已经发现酸化之后通过用碱处理对于去除保护基团特别有效。特别优选的去除条件包括甲酸处理,之后用氢氧化钠处理,特别是在其中保护基团是叔丁基醚部分的优选实施方式中。

[0027] 在另外一个优选的实施方式中,在步骤(d)中通过过滤和减压干燥直至达到恒重来分离波生坦。

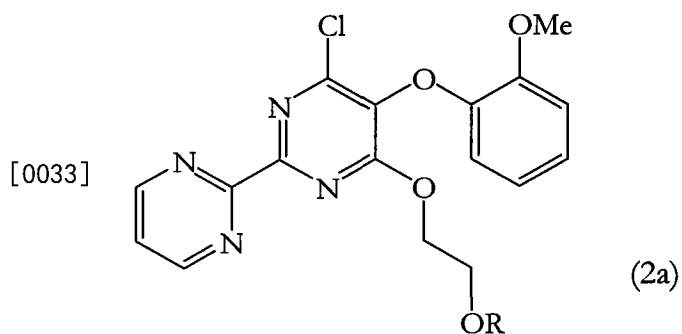
[0028] 优选以工业规模进行本发明第一方面的方法,优选以约500g、1kg、2kg、5kg、10kg、50kg、100kg或更大的批量提供波生坦。

[0029] 根据本发明第一方面的方法优选从式(1)的二氯化合物产生摩尔产率为30%、40%、50%、60%或更多的波生坦。

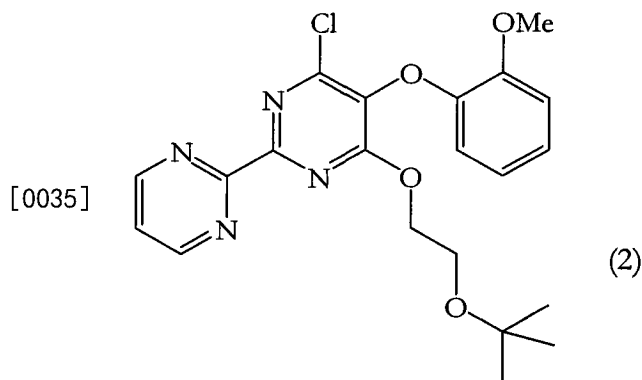
[0030] 根据本发明第一方面的方法优选在不使用色谱的情况下进行。

[0031] 通过本发明第一方面的方法获得的波生坦优选具有97%或更多、优选98%或更多、优选99%或更多、优选99.3%或更多、优选99.5%或更多、优选99.7%或更多、优选99.8%或更多、优选99.9%或更多的HPLC纯度。优选该波生坦包含少于约0.1%、优选少于约0.05%的二聚体杂质(ii)(通过HPLC测量)。

[0032] 根据本发明的第二方面,提供了式(2a)的新型化合物或其盐类或晶体形式。



[0034] 其中R如前所述。优选R是叔丁基,提供具有结构(2)的化合物:



[0036] 已发现该化合物可用于制备某些磺酰胺化合物,尤其是波生坦。当然,对于技术人员来说,在本发明的操作中可使用新型中间体的不同形式,是显而易见的。它们可包含盐形式、不同的晶体形式或非晶形式、或异构体。本发明人已发现选自以下组中的盐类是特别有用的,所述组包含:酒石酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、庚二酸盐、己二酸盐、醋酸盐、辛二酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、苹果酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、樟脑磺酸盐、扁桃酸盐、盐酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、磷酸二氢盐、戊二酸盐或柠檬酸盐。还应当理解,可通过本领域已知的任何方法制备这些盐类,尤其是通过与对应的酸反应。

[0037] 在根据本发明的第三方面,提供了用于制备式(2a)的化合物的方法,其包括式(1)的二氯化物与具有式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ 的单保护的乙二醇偶联,其中R如前所述。优选R在碱性和弱酸性条件下是稳定的,尤其优选其中R选自包含烷基、芳基、芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团的组,但是最优选R是叔丁基。技术人员将明了,有数种可用作乙二醇上的保护基团的其他基团,如前面针对本发明第一方面所描述的。

[0038] 该偶联的优选反应温度是约 15°C 至约 90°C 、更优选约 30°C 至约 90°C 、最优选约 50°C 至约 60°C 。优选的反应时间为约1-10小时、更优选约1-5小时、最优选约1-3小时。优选使用相对于式(1)的二氯化物为约1当量(eq)至约10当量(eq)的单保护的乙二醇、更优选约1eq至约5eq、最优选约3eq。在特别优选的实施方式中,在碱存在下单保护的乙二醇与4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二嘧啶(1)反应。优选该碱选自包含碱金属氢氧化物(如氢氧化锂和氢氧化钠)、碱土金属氢氧化物、钠金属、DBU、DBN、DMAP和吡啶的组。最优选该碱是碱金属氢氧化物,尤其优选的碱是氢氧化钠。优选反应在有机溶剂中进行,其优选是甲苯,而可选溶剂可选自包含甲苯、二甲苯、二甲基亚砷(DMSO)、四氢呋喃(THF)、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基乙酰胺的组。

[0039] 使用单保护的乙二醇衍生物制备式(2a)或(2)的单保护的乙二醇嘧啶衍生物防止了不期望的式(ii)的乙二醇二磺酰胺化合物的形成。不希望被任何理论所束缚,认为在例如US 5292740的现有技术中描述的一些方法中,一些最初形成的乙二醇衍生物的羟基与未反应的乙二醇钠($\text{NaOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)或其他可存在于反应混合物中的碱反应从而形成阴离子,然后其与嘧啶单卤化物的其他分子反应从而产生不期望的乙二醇二磺酰胺衍生物。通过使用单保护的乙二醇嘧啶衍生物(2a)或(2),本发明消除了形成这样的阴离子的任何可能性,从而彻底消除了不期望的乙二醇二磺酰胺衍生物的产生。所述消除不期望的乙二醇二磺酰胺衍生物的产生,导致产品总产率的提高和产品纯化的简化。

[0040] 优选以工业规模进行本发明第三方面的方法,优选以约500g、1kg、2kg、5kg、10kg、

50kg、100kg或更大的批量提供化合物(2a)。

[0041] 根据本发明第三方面的方法优选从式(1)的二氯化合物产生摩尔产率为80%、85%、90%或更多的化合物(2a)。

[0042] 优选在90℃、80℃、70℃、60℃或更低的温度下进行本发明第三方面的方法。

[0043] 本发明第三方面的方法优选在不使用色谱的情况下进行。

[0044] 在以上所述的本发明的所有方面中,R是羟基保护基团。优选R选自包含烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团的组。优选R选自包含烷基、芳基、芳基烷基、烯丙基、甲硅烷基、苯甲酸酯和新戊酸酯基团的组。

[0045] 烷基、烯基和炔基基团优选包含1至12个碳原子,优选1至8个碳原子,优选1至6个碳原子,优选1至4个碳原子。优选的烷基基团是叔丁基。

[0046] 优选芳基基团包含4至14个碳原子,优选6至10个碳原子。代表性的芳基基团是苯基。

[0047] 芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基和炔基芳基基团优选包含5至20个碳原子、优选7至15个碳原子。代表性的芳基烷基基团是苯甲基。

[0048] 优选烯丙基基团是 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$,其中 R' 是氢或烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基或炔基芳基。优选 R' 是氢。

[0049] 优选甲硅烷基基团是 $-\text{SiR}'_3$,其中 R' 独立地选自氢或烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基或炔基芳基。代表性的甲硅烷基基团是三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二甲基异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、二甲基叔己基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)、三苯甲基硅烷基、三对甲基苯基硅烷基、三苯甲硅烷基(TPS)、甲基二苯基硅烷基(DPMS)和叔丁基甲氧基苯基硅烷基(TBMPs)。

[0050] 在其他方面,提供了包含通过根据本发明方法制备的波生坦的药物组合物。优选该组合物是固体组合物,最优选是片剂或胶囊组合物。

[0051] 本发明的示例是通过将根据本发明的波生坦与药用载体混合制成的药物组合物。在本发明的一个实施方式中,提供了治疗需要其的主体的内皮素受体介导障碍的方法,该方法包括将包含治疗有效量的根据本发明制备的波生坦的组合物给予该主体。在其他的实施方式中,提供将根据本发明制备的基本无杂质的波生坦在制备用于治疗需要其的主体的内皮素受体介导障碍的药物中的应用,优选纯度高于97%、更优选高于98%、更优选甚至高于99%。在特别优选的实施方式中,组合物被提供用于治疗循环或心血管障碍。在优选的实施方式中,该障碍是以下障碍中的一种或多种:高血压、局部缺血、肺高血压、血管痉挛和心绞痛。内皮素受体介导障碍包含循环障碍和心血管障碍,如高血压、局部缺血、肺高血压、血管痉挛和心绞痛。

[0052] 除了(一种或多种)活性成分之外,本发明的药物组合物可包含一种或多种赋形剂。基于多种目的,赋形剂被加入到组合物中。稀释液增大固体药物组合物的体积,并且使含有该组合物的药剂形式更易于患者和护理者掌握。用于固体组合物的稀释液包括,例如,微晶纤维素(例如Avicel®)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶凝淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡聚糖结合剂、糊精、葡萄糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、

甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨醇和滑石。

[0053] 被压缩成剂型如片剂的固体药物组合物可包含赋形剂,其功能包括压缩之后帮助使活性成分和其他赋形剂结合在一起。用于固体药物组合物的结合剂包括阿拉伯胶、褐藻酸、卡波姆(例如Carbopol®)、羧甲基纤维素钠、糊精,乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如Klucel®)、羟丙基甲基纤维素(例如Methocel®)、液体糖、硅酸铝镁、麦芽糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如Kollidon®、Plasdone®)、预胶凝淀粉、藻酸钠和淀粉。

[0054] 可通过在组合物中添加崩解剂来提高压缩固体药物组合物在患者胃中的溶解速度。崩解剂包括褐藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如Ac-Di-Sol®、Primellose®)、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(例如Kollidon®、Plasdone®)、瓜尔胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(例如Explotab®)和淀粉。

[0055] 可加入助流剂来提高未压缩的固体组合物的流动性并提高剂量的准确性。可用作助流剂的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙(tribasic calcium phosphate)。

[0056] 当通过压缩粉末状组合物制成药剂如片剂时,该组合物受到冲击机和模具的压力。一些赋形剂和活性成分易于附着于冲击机和模具的表面,这会造成产品具有蚀损斑和其他的表面不规则。可在组合物中加入润滑剂从而减低附着并且使产品容易从模具分开。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0057] 调味剂和增味剂可使患者更易于接受该剂型。可包括在本发明组合物中的一般用于药品的调味剂和增味剂包括麦芽酚、香草精、乙基香草精、薄荷脑、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

[0058] 还可使用任何药用着色剂来将固体组合物染色从而改善其外观和/或有助于患者识别该产品和单位剂量水平。

[0059] 本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集体和压缩组合物。

[0060] 剂量包括适合于口腔、面颊、直肠、肠外(包括皮下、肌肉、和静脉)、吸入和眼部给予的剂量。尽管在任何给定情况中最合适的给予取决于被治疗的病症的特性和严重程度,本发明最优选的途径是口腔给予。剂量可方便地以单位剂量形式存在,并且通过药物领域中任何熟知的方法制备。对于固体口腔剂型,优选每单位剂量约10-200mg范围内的活性成分量,尤其优选每单位剂量约50-130mg之间的量。

[0061] 优选该组合物是固体组合物,最优选为片剂或胶囊组合物。

[0062] 本发明的剂型可以是在硬外壳或软外壳中包含本发明的组合物、优选粉末或颗粒状固体组合物的胶囊。该外壳可由凝胶制成,并且可选地包含增塑剂如甘油和山梨醇、和乳化剂或着色剂。

[0063] 活性成分和赋形剂可通过本领域已知的方法被配置成组合物和剂型。

[0064] 可通过湿法制粒来制备用于制成片剂或胶囊的组合物。在湿法制粒中,一些或所有粉末形式的活性成分和赋形剂被混合,然后在液体(一般为水)的存在下进一步混合,其

使粉末聚结(clump)成颗粒。筛选该颗粒,和/或将其碾碎、干燥,然后筛选、和/或碾碎成所期望的颗粒尺寸。然后将该颗粒制成片剂,或可在制成片剂前加入赋形剂,如助流剂和/或润滑剂。

[0065] 可通过干法制粒来常规地制备片剂组合物。例如,活性成分和赋形剂的混合组合物被压制成块或片,然后分割成压缩颗粒。随后,该压缩颗粒可被压成片剂。

[0066] 作为干法制粒的代替法,可使用直接压缩技术将混合组合物直接压制成压缩剂型。直接压缩产生均匀的片剂而不产生颗粒。特别适合于直接压缩制造片剂的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖、磷酸氢钙二水合物和胶态二氧化硅。这些和其他赋形剂在直接压制片剂中的正确应用对于本领域中那些具备直接压制片剂的特殊配置挑战的经验和技术的专业人员是已知的。

[0067] 本发明的胶囊填充可包含关于制造片剂所描述的任何前述混合物和颗粒,但是它们并不进行最终的制造片剂步骤。

[0068] 在其他实施方式中,本发明的组合物还包含一种或多种其他的活性成分。

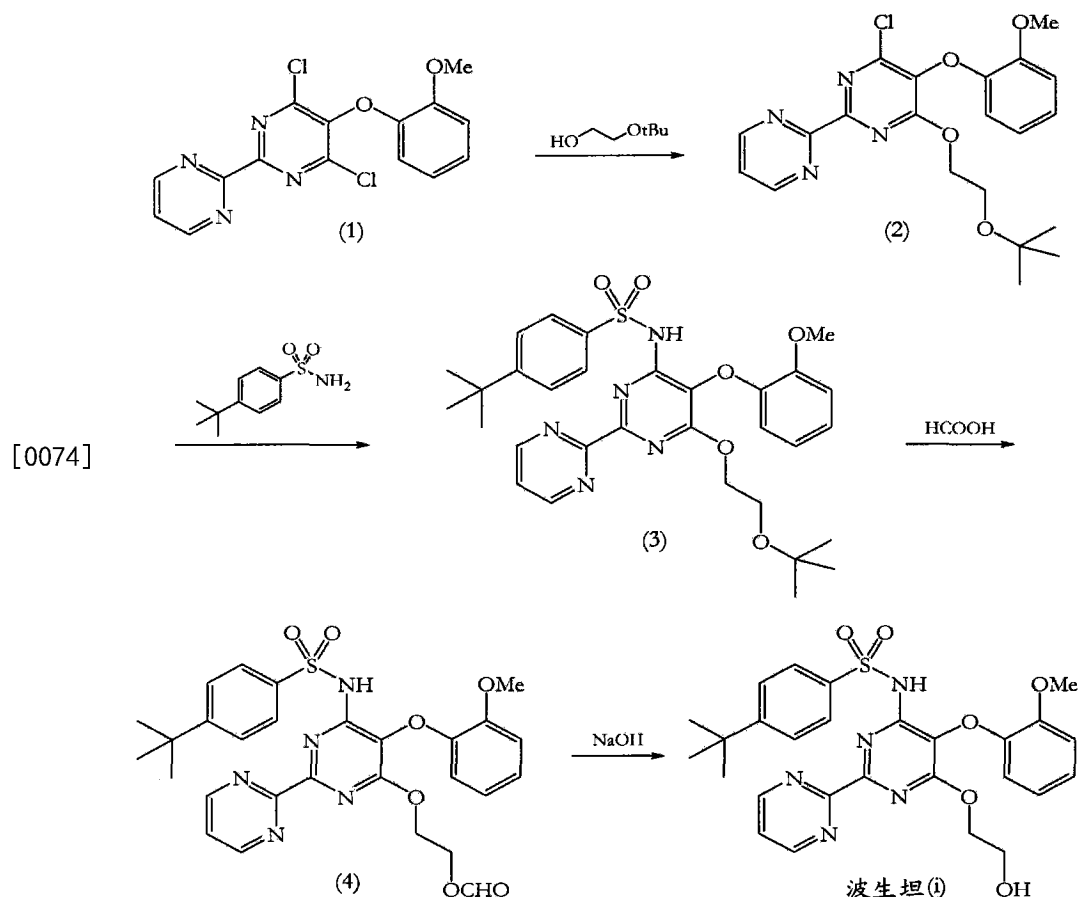
[0069] 在其他方面,提供根据本发明的组合物用于治疗与内皮素活性相关的障碍。

[0070] 在下文中,通过非限制性示例性说明更详细地解释了本发明的细节、其目的和优势。

[0071] 实施例

[0072] 波生坦的制备

[0073] 根据本发明的方法表示为以下的方案。化合物数字标识符是指示意性图解中所编号的化合物。



[0075] 化合物(1)至(2)的转化方法(步骤1)

[0076] 将氢氧化钠(1eq)加入到甲苯(7vol)中的乙二醇单叔丁基醚(3eq)中。加入化合物(1)(1eq),反应混合物于55℃加热2小时。反应完成后,以1:1混合的浓缩HCl和水(0.4vol)将混合物酸化至pH为2。分离有机层并用水(5vol)洗涤。真空(10mbar)下于40℃蒸馏出甲苯,得到浅棕色固体产品(化合物(2))(摩尔产率=90%)。

[0077] 化合物(2)至(3)的转化方法(步骤2)

[0078] 将DMSO(10vol)、碳酸钾(1.2eq)、4-叔丁基苯磺酰胺(1eq)和化合物(2)(1eq)的混合物于120℃加热10小时。在反应完成之后,在反应混合物中加入水(25vol),以酒石酸(1.8eq)的水(25vol)溶液将反应混合物酸化至pH为3,真空过滤沉淀的固体,并且在真空下(10mbar)于50℃干燥2小时。得到浅棕色固体产品(化合物(3))(摩尔产率=100%)。

[0079] 化合物(3)至(4)的转化方法(步骤3)

[0080] 将甲酸(2vol)中的化合物(3)(1eq)于85℃加热4小时。将甲苯(8.3vol)加入到反应混合物中,真空(10mbar)下于50℃使用甲苯共沸蒸馏掉甲酸。将获得的棕色稠油放入乙醇中(3.3vol),加热回流。将澄清溶液冷却至25-30℃,搅拌3小时,过滤得到的固体。将湿固体与乙醇(1.6vol)混合,加热回流,冷却至25-30℃。然后过滤得到的固体(化合物(4))(摩尔产率=47%)。

[0081] 化合物(4)至波生坦(i)的转化方法(步骤4)

[0082] 将化合物(4)(1eq)放入乙醇(2.5vol)中,加入到氢氧化钠(3eq)的水(2vol)溶液中。将水(6vol)加入到澄清溶液中,于25-30℃搅拌1小时。以浓缩的HCl(0.33vol)将反应混合物酸化至pH 5.5,加入水(10vol),搅拌混合物1小时并过滤。得到白色固体,将其在真空下干燥4小时。得到的波生坦具有的HPLC纯度=99.71%(摩尔产率=93%)。

[0083] 列出前述说明和实施例仅仅是为了举例说明本发明,而不是要进行限制。由于本领域的技术人员会想到并入本发明的精神和实质的所述实施方式的各种改变,本发明应广泛地理解为将所有的变化包括在所附权利要求和其等同替代的范围内。