

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55

C07D243/14 A61P 7/02

A61P 9/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97199135.9

[43] 授权公告日 2003 年 3 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1102391C

[22] 申请日 1997.8.29 [21] 申请号 97199135.9
[30] 优先权
[32] 1996. 9. 3 [33] US [31] 60/025,369
[86] 国际申请 PCT/US97/15292 1997.8.29
[87] 国际公布 WO98/09629 英 1998.3.12
[85] 进入国家阶段日期 1999.4.26
[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 S·T·罗斯
[56] 参考文献
WO9518619A1 1995.07.13 A61K31/55
审查员 王 宏

[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 8 页

[54] 发明名称 结晶状的药用产物

[57] 摘要

本发明提供(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐、其制备方法和其使用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. (S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐。
- 5 2. 权利要求1的化合物具有大约291℃的熔点。
3. 权利要求1的化合物具有大约为175的负旋光率。
4. 包括权利要求1的化合物和药学上可接受的载体的药用组合
物。
5. 权利要求1的化合物在抑制血小板聚集药物制备中的应用。
- 10 6. 权利要求5的应用，其中所述血小板聚集为哺乳动物血小板聚
集。
7. 权利要求1的化合物在制备用于治疗心肌梗塞、血栓生成、栓
塞、中风和与梗塞有关的疾病或血管成形术后的再狭窄的药物中的用
途。
- 15 8. 制备权利要求1的化合物的方法，该方法包括形成(S)-7-[(4,4'-
联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-
2-乙酸的盐酸溶液和通过沉淀或重结晶法使所述盐酸盐结晶。

结晶状的药用产物

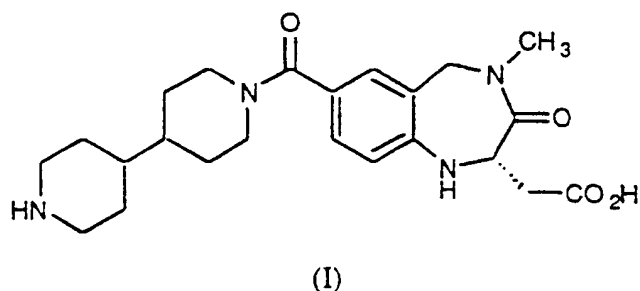
5 本发明的领域

本发明涉及(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的结晶盐形式、它的制备方法及其作为治疗药物的应用。

10 背景

化合物(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸(以式(I)表示)、该化合物的制备方法、其三氟乙酸和钠盐都在 WO 95/18619 (PCT/US 95/00248, Smith Kline Beecham Corp.)中公开:

15



20

25

由于该化合物既有碱性中心又有酸性中心, 所以它既可以作为酸加成盐又可以作为碱加成盐存在。如果即没有形成酸加成盐又没有形成碱加成盐, 那么它可以内盐或两性离子形式存在。该化合物是位于血小板上的 GPIIb/IIIa(血纤蛋白原)受体的抑制剂, 它的作用是抑制血小板聚集。因此, 该化合物用于治疗以下疾病如中风、心肌梗塞、血栓生成、栓塞和血管成形术后的再狭窄。按照 WO 95/18619 制备的两性离子和三氟乙酸盐并不具有工业制备该化合物的药用制剂的所需的特

征。所述两性离子是吸湿性的，因此易于含有不固定的含水量，分子中吸收大约6摩尔当量的水而达到平衡。这样在研磨和混合制备药用组合物时会带来很多困难。所述三氟乙酸盐长时间后不是热稳定的，因此会削减它的贮存期。

5 因此，需要具有所需物理特性的该化合物的稳定形式。

本发明的概述

本发明包括(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的稳定的盐酸盐。

10 另一方面，本发明包括(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的盐酸盐的稳定的药用组合物。

再另一方面，本发明包括拮抗血纤蛋白原受体以预防或治疗疾病的方法，在所述疾病中血小板聚集或配体与血纤蛋白原受体的结合是
15 重要因素。

详细描述

已经发现(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸可以制备为盐酸盐，该盐为结晶状、
20 稳定的并且含有一致的水含量。其制备方法和物理性质是一致的并可重复制得的，这种特性使它尤其适合在工业产物中应用。

本发明提供式I的(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的盐酸盐，式(I)，为一种新物质更具体地讲为药学上可接受的形式。该物质优选1摩尔的HCl
25 结晶，一般以无水形式存在。虽然通过费歇尔分析法可以测出少量的水份，但是一般是少于药物重量的1-2%(w/w)，但是不论储藏条件如何，其似乎一致。所述的盐酸盐好像没有以多晶型物存在，而是以10至250微米大小单微晶聚集体形式存在。因此，盐酸盐形式为疏松材

料提供了一致性、可处理性和可制剂的显著优势。另外，所述盐酸盐形式显示在水中溶解性增加。

在优选方面，本发明以基本纯的形式提供(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐。

本发明也提供制备(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸盐酸盐的方法，该方法包括形成(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐溶液，然后通过沉淀或重结晶使盐酸盐从溶液中结晶出来。所述溶液可以用任何常规的方法制备，例如通过将(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸或合适的盐溶解在合适的溶剂中，然后通入氯化氢气体或将氯化氢气体溶于第二种溶剂中加至所述溶液中。所述第二种溶剂可以与最初溶液中使用的溶剂相同或不同。优选第二种溶剂可与溶解苯并二氮杂草的溶剂相混溶。水是有用的溶剂。醇，特别是甲醇、乙醇和异丙醇都是溶解所述盐酸和制备所述盐酸盐特别优选的有机溶剂。

可以通过加入比在制备该盐时所用溶剂有较小溶解性的溶剂使所述盐酸盐从溶液中沉淀出来或通过诱导结晶沉淀，例如通过使所述溶液冷却、加入共溶剂、加入晶种或只是使所述溶液静置。或者通过浓缩所述盐酸盐的溶液如通过像蒸发方法蒸出溶剂使盐酸盐沉淀出来。或者蒸出溶剂，然后用另一溶剂或混合溶剂处理残留物从而诱导结晶。

虽然所述方法优选首先使用(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的两性离子的溶液进行，但是所述盐酸盐可以用其它盐如酸加成盐像乙酸盐或三氟乙酸盐或碱加成盐像碱金属(也就是锂、钠或钾)或有机胺盐来制备。

在一种实施方案中, 将(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸悬浮在水中, 然后用盐酸水溶液滴定到 pH 大约为 2-3。在加入酸期间, 固体溶解得到澄清溶液。避免酸过量很重要, 大约需 1 个当量即可生成稳定和容易结晶的盐。

5 蒸发出水得到盐酸盐粗品, 该粗盐可以从合适的溶剂例如乙醇中重结晶得到纯的盐酸盐。

(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸作为两性离子可以按照在 WO 95/18619 和 WO 97/24336 (PCT/IB 96/01502, SmithKline Beecham)中公布的方法制备, 在此引入作参考。

10

本发明还提供药用组合物, 它包括(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐和药学上可接受的载体。因此, (S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐可以用在药物的生产中。药用组合物可以制成溶液或粉剂供胃肠外给药。粉剂可以通过加入合适的稀释剂或其它药学上可接受的载体在用前复制。所述液体制剂可以是缓冲、等渗的水溶液。合适稀释剂的实例通常是无热原水、等渗盐水、5 % 标准葡萄糖水溶液或醋酸钠或醋酸铵缓冲溶液。这样的制剂特别适合于胃肠外给药, 但是亦适用于口服给药或装入计量的吸入器中或喷雾器中吸入给药。还可能需要加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羧基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化钠或柠檬酸钠。

15

20

优选, 将所述(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐包囊、压片或制成乳浊液或糖浆剂供口服使用。可以加入药学上可接受的固体或液体态载体来增加或稳定组合物或有利于组合物的制备。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石粉、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。

25

所述载体也可以包括缓释物质如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，单独的或与蜡的混合物。固体载体的用量可以改变，但优选在每剂量单位中大约 20mg 至大约 1g 之间。所述药学制备是采取常规的制药技术，包括制备片剂时的研磨、混合、制粒和压片或制备硬明胶胶囊时的研磨、混合和填充。当使用液体载体时，可以以糖浆剂、酏剂、乳浊液或含水溶性或非水溶性的悬浮液形式制备。这样的液体制剂可以直接口服给药或填入软明胶胶囊中给药。胶囊和片剂都是优选的剂型。

对于直肠给药，也可以将所述化合物与赋形剂如可可油、甘油、明胶或聚乙二醇结合然后浇铸成栓剂。

本发明还提供抑制哺乳动物（尤其是人）体内的血小板聚集和血块形成的方法，其包括内服(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的盐酸盐和药学上可接受的载体。此治疗的适应症治疗包括急性心肌梗塞(AMI)、深部静脉血栓形成、肺栓塞、壁间动脉瘤、短暂性局灶缺血(TIA)、中风和其它与梗塞有关的紊乱以及不稳定性心绞痛。本发明的化合物也适用于预防哺乳动物血管成形术后的动脉或静脉再狭窄。慢性或急性高聚集性（hyper-aggregability）情况，例如播散性血管内凝固(DIC)、败血病、外科休克或传染性休克、术后和产后创伤、心肺分流术、配合禁忌性输血、胎盘早期脱离、血栓形成性血小板减小性紫癜(TTP)、蛇毒和免疫性疾病都适合于用这种治疗。也认为这些化合物可以用于血管成形术后的辅助治疗。

本发明的化合物也利于与其他抑制血小板聚集的药物联合给药。例如，所述(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的盐酸盐可以与环加氧酶抑制剂、血栓烷拮抗剂、血栓烷生成酶抑制剂、肝素、凝血酶抑制剂、ADP受体抑制剂/拮抗剂和噻氯匹定之类的化合物联合使用。这些药物的实例是阿司匹林、丙酮苄羟香豆素和氯吡格雷(clopidogrel)。

所述的药用组合物对病人既可以口服给药又可以胃肠外给药，以使(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐在血浆中的浓度足以抑制血小板聚集或其它适应症。根据病人的疾病以约 0.2 至约 50mg/kg 的活性化合物量给予含有药物的药用组合物。对于急性治疗，优选胃肠外给药。对于持续的高聚集性状态，虽然肌肉大剂量注射可以满足要求，但是所述化合物在 5 % 葡萄糖中或生理盐水中的静脉输注是最有效的。

对于慢性的、但非危急的血小板聚集状态，胶囊或片剂的口服给药，或大剂量的肌肉注射给药都是合适的。所述化合物以大约 0.4 至大约 50mg/kg 的水平每天给药 1 至 4 次，即每天总剂量大约 0.4 至大约 200mg/kg/天。优选，以大约 50 至 600mg/剂量的水平每天给药约两次。

本发明也提供抑制溶解纤维蛋白治疗后动脉或静脉再闭合或再狭窄的方法，它包括内服(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐和溶解纤维蛋白的药物。在溶解纤维蛋白治疗中给予所述化合物可以完全预防再闭合或者延长再闭合时间。

评价本发明的化合物抑制纤维蛋白原受体和抑制血小板聚集的能力的方法在本领域中是普通的，并且可以在例如 WO 95/18619 (PCT/US 95/00248, SmithKline Beecham Corp.)和 WO 94/14776 (PCT/US 93/12436, SmithKline Beecham Corp.)中发现。

下面的实施例决不是用于限制本发明的范围，而是提供以说明如何制备和使用本发明的化合物。许多其它的实施方案对于本领域技术人员而言也是显而易见的且可行的。

实施例

在所述实施例中，所有温度都是以摄氏温度表示。质谱是快速原子轰击(FAB)或电喷射 (electro-spry) (ES)电离作用测得的。熔点是

用 Thomas Hoover 毛细管熔点仪测得的而且没有校正。旋光是在 Perkin Elmer 241 旋光仪上，用 10cm 长的比色管测定的。虽然样品的熔点和旋光可以随反复试验变化，但是它们的重现性在大约 5 % 以内。

除非另外说明，NMR 光谱是在 250MHz 用 Bruker AM 250 分光
5 仪记录的。化学位移以从四甲基硅烷向低场移动的 ppm (δ) 记录。
NMR 光谱的多样性表示为：s=单峰，d=双峰，t=三峰，q=四峰，
m=多峰，dd=双双峰，dt=二个三峰等等，而 br 表示宽峰信号。J 表
示 NMR 偶合常数，以赫兹为单位。

10

实施例 1

(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯
并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐的制备

将(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-
1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的 1.5 水合物(4.0g, 9.3mmol)悬浮在水(20ml)
15 中而后搅拌。将浓盐酸(12N)滴加进去，同时监测混合物的 pH 变化。
当加入酸时，固体物质溶解得到微黄色溶液，而且 pH 值低至 2.4。在
减压下蒸发出水得到玻璃状物质(5.0g)。搅拌该生成物并用无水乙醇
(10ml)研磨得到结晶状固体。将该固体过滤出并在空气中干燥，得到
所述标题化合物。Mp(乙醇): 292.5-293.5 °C。 $[\alpha]_D^{25}$ (c 0.5, MeOH):
20 -176.2。 (C₂₃H₃₂N₄O₄·HCl) 计算值: C, 59.41; H, 7.15; N, 12.05。 实测
值: C, 59.11; H, 7.22; N, 11.67。

在(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-
1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸(两性离子)和(S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-
2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸的盐酸盐
25 (HCl 的盐)两者之间的对比。

性质	两性离子	HCl 的盐
热稳定性(固体样品, 在 100 °C 时放置 3 天)	部分降解, 有机杂质增加 1.3% (hplc 曲线下的面积)	稳定, 有机杂质没有增加
电镜下的偏振光	斜方的针状结晶(100-500 微米)	微晶(10 - 25 微米)
吸湿性(% w/w 费歇尔分析)	t=0 5.6 t=21 天 20.1	t=0 0.9 t=21 天 0.8

也发现所述盐酸盐在水中比所述两性离子稳定大约十倍。

实施例 2

药用组合物

- 5 制备含有 20mg 活性药物的标准的 200mg 的胶囊, 采用以下组份: (S)-7-[(4,4'-联吡啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸的盐酸盐(21.7mg)、微晶纤维素 N. F. (57.7mg)、硬脂酸镁 N. F. (2mg)、预胶凝化淀粉 N. F. (适量加到 200mg)。所有组份过 40 目不锈钢筛。向合适的混合器/掺和机, 例如 Paterson Kelly V
- 10 掺和机中装入相等份额的预胶凝化淀粉、微晶纤维素和所述盐酸盐, 然后充分混合。预胶凝化淀粉和微晶纤维素以几何级递增 (geometric increments) 加入并混合。最终加入硬脂酸镁然后搅拌得到最终的胶囊混合物, 然后将其装填入 2 号硬明胶胶囊。