

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

A61K 31/425 A61P 1/00

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807475.8

[43] 公开日 2003 年 5 月 28 日

[11] 公开号 CN 1420885A

[22] 申请日 2001.4.4 [21] 申请号 01807475.8

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 7 [33] HU [31] P0001417

[86] 国际申请 PCT/HU01/00039 2001. 4. 4

[87] 国际公布 WO01/77108 英 2001. 10. 18

[85] 进入国家阶段日期 2002. 9. 29

[71] 申请人 萨诺费合成实验室

地址 法国巴黎

[72] 发明人 I·赫迈茨 A·霍瓦斯 G·基斯

M·莫瓦 B·普丹伊 K·西蒙

J·希波斯 A·斯迈尔科尼塞克

A·扎博 A·瓦斯瓦利

[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

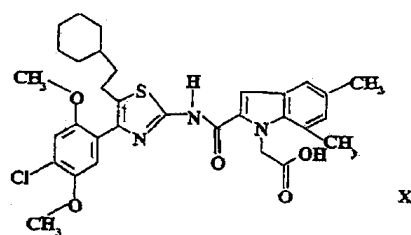
代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

[54] 发明名称 治疗用 CCK 抑制剂的新盐, 它们的
制备方法以及含有它们的药物制剂

[57] 摘要

通式(I)的新盐、它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物, 其中 X 代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙醇胺。



①

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

1. 通式(I)的新盐、它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物, 其中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺。
- 5 2. 2-[[[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基]氨基]羧基]-5,7-二乙基-1H-吡啶-1-乙酸乙醇胺盐、它的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物。
- 10 3. 制备通式(I)的新盐、它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物的方法, 其中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺, 其特征在于通过式(II)的2-[[[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基]氨基]羧基]-5,7-二乙基-1H-吡啶-1-乙酸与式(IIIa)的乙醇胺或式(IIIb)的二乙醇胺或式(IIIc)的二乙胺反应来完成的。
- 15 4. 根据权利要求3的方法, 其特征在于以1.2-1.5超量使用式(IIIa)、式(IIIb)或式(IIIc)化合物。
5. 根据权利要求3和4的方法, 其特征在于反应是在质子溶剂中完成的。
6. 根据权利要求5的方法, 其特征在于使用作为质子溶剂的乙醇、乙腈或乙醇-水混合物。
7. 根据权利要求3至6的方法, 其特征在于反应是在溶剂的沸点温度下完成的。
- 20 8. 含有通式(I)新盐、它的溶剂化物、多晶型物或假多晶型物作为活性成分的药物组合物, 其中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺。
9. 根据权利要求8的药物组合物, 含有2-[[[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基]氨基]羧基]-5,7-二乙基-1H-吡啶-1-乙酸乙醇胺盐、它的溶剂化物、多晶型物或假多晶型物作为活性成分。
- 25 10. 药物上可接受的通式(I)新盐、它的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物在制备适于治疗胃肠或中枢神经系统紊乱的药物组合物中的用途, 其中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺。
11. 使用有效量的通式(I)新盐、它的溶剂化物、多晶型物或假多晶型物治疗胃肠或中枢神经系统紊乱的方法, 其中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺。

治疗用CCK 抑制剂的新盐, 它们
的制备方法以及含有它们的药物制剂

5

本发明涉及用于治疗通式(I) (图1) 新盐、它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物, 涉及它们的制备方法以及含有它们的药物制剂, 式中X代表乙醇胺、二乙醇胺或二乙胺。

式(II) (图 2) 化合物是能够用于治疗胃肠道和中枢神经系统紊乱的缩胆囊素A (CCK A) 激动剂。

WO 99/15525描述了式(II)化合物的下列盐及它们的制备方法: 三氟乙酸盐、盐酸盐、单钠盐和双钠盐、单钾盐和双钾盐。由于三氟乙酸的巨大毒性, 三氟乙酸盐和它的水合物不适用于治疗用途。盐酸盐的组合物不是化学计量的、它是不能重现的。

单钠盐和双钠盐以及单钾盐和双钾盐和它们的水合物具有较高的吸湿性和化学上的不稳定性。换句话说, 式(II)化合物在酰胺键处分解产生式(IV) (图 6) 和式(V) (图 7) 的分解产物。

本发明的主题, 治疗上可应用的通式(I) 新盐和它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物、特别是乙醇胺盐和它的溶剂化物是化学上稳定的、非吸湿性的, 并且它们的制备也是完全可以重现的, 其中X 的定义同上。

本发明主题即治疗上可应用的通式(I) 新盐和它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物的制备是通过式(II)的2-[[[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基]氨基]羰基]-5,7-二甲基-1H-咪唑-1-乙酸与式(IIIa) (图 3) 的乙醇胺或式(IIIb) (图 4) 的二乙醇胺或式(IIIc) (图 5) 的二乙胺反应来完成的。

式(IIIa)、(IIIb) 或(IIIc) 化合物优选以1.2-1.5当量超量使用。优选地, 反应是在质子溶剂中、温度于40-100 °C、优选于溶剂的沸点温度下完成。至于可以使用的质子溶剂, 则优选为乙醇、乙腈或乙醇-水混合物。

本发明治疗上可应用的通式(I) 新盐和它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物是缩胆囊素A (CCK-A) 激动剂, 该激动剂可以用于治疗胃肠道和中枢神

经系统的紊乱。

按照WO/99/15525中描述的方法，通过研究本发明化合物给大鼠口服后对胃排空的影响，研究了本发明化合物的激动剂效果。我们已经发现了口服给药时的ED50 值为34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，它与三氟乙酸盐和钾盐的ED50值在同一数量级。

- 5 本发明的另一主题是含有通式(I)的盐、它们的溶剂化物、多晶型物和假多晶型物作为活性成分的药物制剂。

本发明的药物制剂除了活性成分以外，可以含有常用的药物赋形剂，并且可以制成口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、局部、气管内、血管内、透皮、直肠、眼内等剂型的药物产品。

- 10 根据疾病的严重程度、性别和病人的体重，日剂量可为0.01-50 mg 公斤体重/天。

通过下列实施例进一步详细描述本发明，但并非将本发明限定在实施例。

实施例1. 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸乙醇胺盐的制备

- 15 将647.4 g (1.060 mol) 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸和7000 cm^3 乙醇混合并将生成的悬浮液加热到72 $^{\circ}\text{C}$ 。然后将95.3 cm^3 (97.2 g = 1.592 mol) 的2-乙醇胺添加到悬浮液中。将反应混合物加热到回流温度并回流30分钟。将生成的淡黄色悬浮液在搅拌下冷却到室温。滤出晶体、用乙醇洗涤、在真空干燥
- 20 柜中于60-65 $^{\circ}\text{C}$ 干燥。

产物: 694.6 g 标题化合物的白色晶体, 熔点: 208-210 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例2. 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸二乙醇胺盐的制备

- 25 将1.22 g (2 mmol) 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸和18 cm^3 乙醇混合并将生成的悬浮液加热到70-75 $^{\circ}\text{C}$ ，并将0.4 cm^3 (4 mmol) 二乙醇胺添加到悬浮液中。将混合物回流20分钟。将生成的淡黄色悬浮液在搅拌下冷却到室温。冷却后滤出晶体、用乙醇洗涤、然后再用二-异丙基醚洗涤。

产物: 1.29 g 标题化合物的白色晶体, 熔点: 215.5-216.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 30 实施例3. 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-

噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸二乙胺盐的制备

5 将1.22 g (2 mmol) 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸和12 cm³乙腈混合, 将生成的悬浮液加热到50 °C并将0.62 cm³ (4 mmol) 二乙胺添加到悬浮液中。将混合物于50°C, 搅拌20分钟。将淡黄色悬浮液在搅拌下冷却到室温。冷却后滤出晶体、用乙腈洗涤、然后再用二-异丙基醚洗涤。

产物: 1.28 g 标题化合物的白色晶体, 熔点: 209.4-210.7°C。

实施例4. 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸乙醇胺单水合物盐的制备

10 将5 g (8.2 mmol) 2- [[[4- (4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-2-噻唑基] 氨基] 羧基]-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸添加到45cm³ 96 % 乙醇和30 cm³水的混合物中。将生成的悬浮液加热到82 °C, 然后将0.74 cm³ (13.2mmol) 乙醇胺添加到悬浮液中。将混合物回流15分钟。将淡黄色悬浮液在搅拌下冷却到室温。滤出晶体、用96%乙醇洗涤。

15 产物: 5 g 标题化合物的白色晶体, 熔点: 166-167/198-201 °C。

