



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102595904 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 03

(21) 申请号 201080050000. 2

(22) 申请日 2010. 09. 03

(30) 优先权数据

12/584, 448 2009. 09. 04 US

12/807, 415 2010. 09. 03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 05. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/002430 2010. 09. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/028288 EN 2011. 03. 10

(73) 专利权人 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 洪欣

(51) Int. Cl.

C07D 249/04(2006. 01)

A61K 31/41(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0304221 A2, 1989. 02. 22,

CN 101141879 A, 2008. 03. 12,

CN 101273988 A, 2008. 10. 01,

审查员 高履桐

权利要求书3页 说明书14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

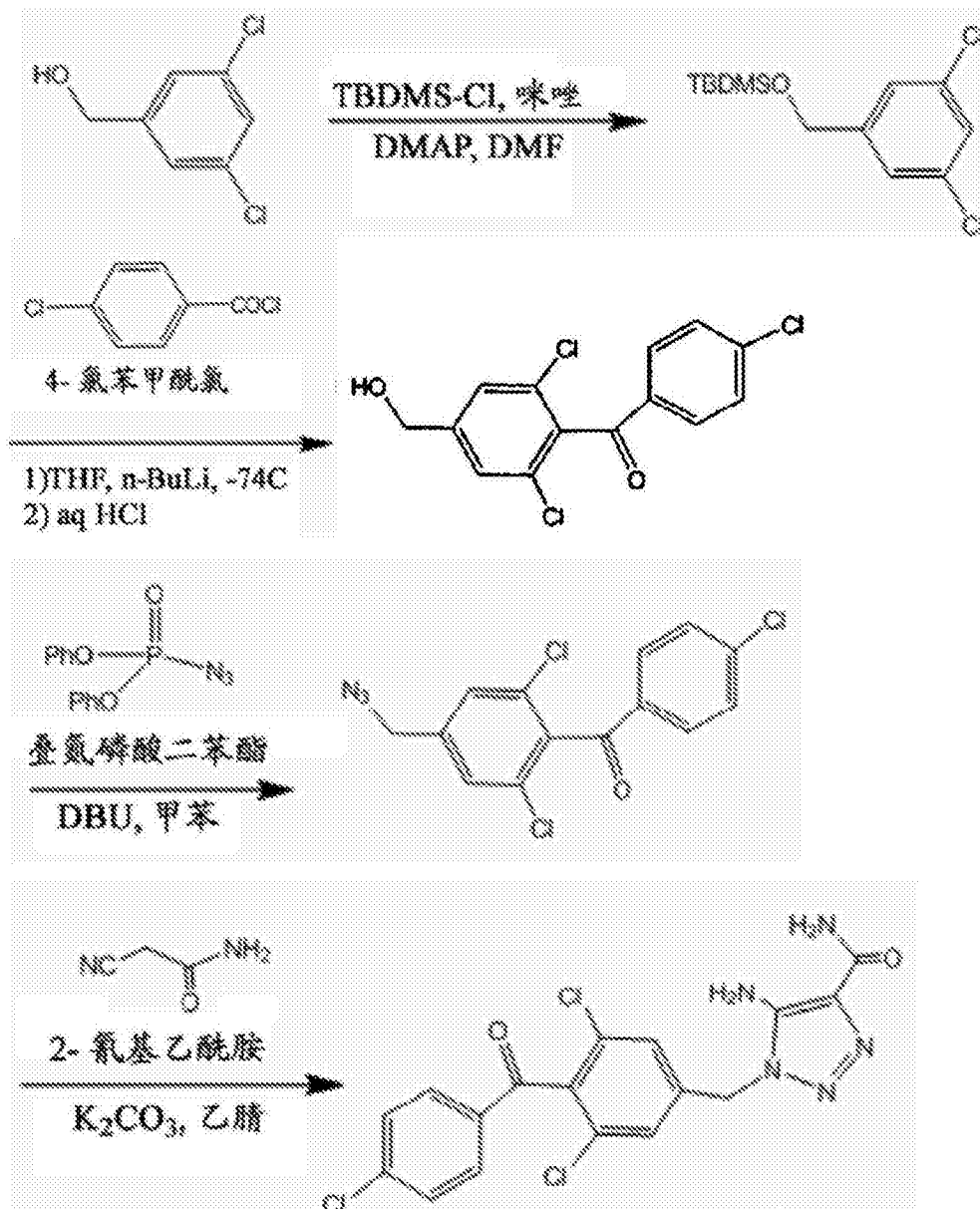
(57) 摘要

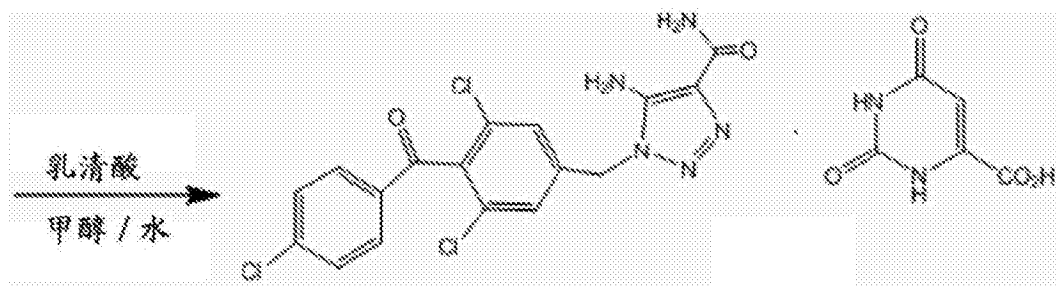
本发明公开了 5- 氨基或取代的氨基
1, 2, 3- 三唑及其取代衍生物的新多晶型物, 羧胺
三唑的乳清酸盐, 比例为 1:1~1:4(基础结构:
酸) 三唑和乳清酸的制剂, 以及本发明公开了制
备上述物质的更为安全的方法。所述化合物用于
控制和/或治疗下述疾病, 所述疾病包括但不限于:
实体瘤、黄斑变性、视网膜病变、慢性髓细胞样白
血病、AIDS 以及依赖异常信号转导的疾病。制备
乳清酸盐制剂的经改善的方法使用了稳定的、有
效的、以及更安全的起始叠氮化物中间体材料用
于羧胺三唑的新多晶型物的合成。

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,其具有基本如图3所示的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。

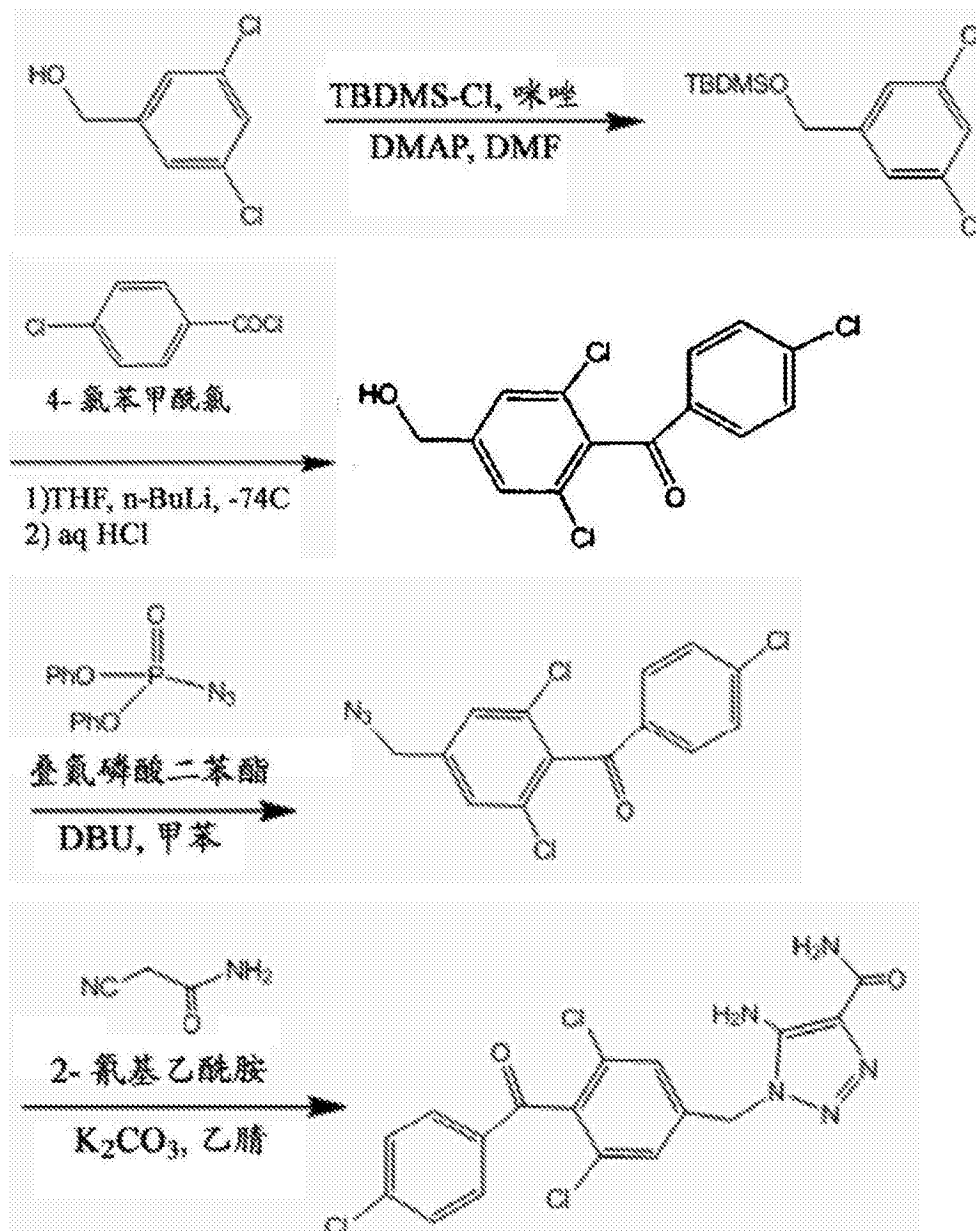
2. 一种和乳清酸键合的5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型2多晶型物,其具有基本如图4所示的X射线粉末衍射谱图,其中所述基础结构:酸的比例为1:1~1:4。

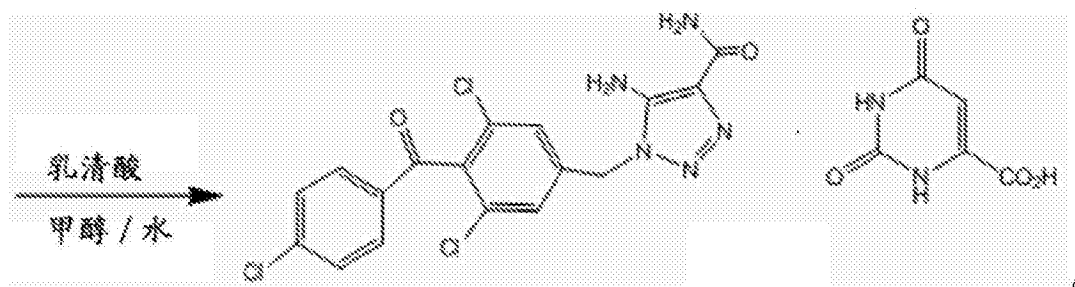
3. 一种制造权利要求1所述的和乳清酸键合的5-氨基-1-(4-(4-氯苯甲酰基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的型1多晶型物的方法,其包括:





4. 一种制造权利要求2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:





5. 权利要求1或2的多晶型物或由权利要求3或4的方法制造的多晶型物用于制备药物的用途。

6. 权利要求1或2的多晶型物或由权利要求3或4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物和方法

[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

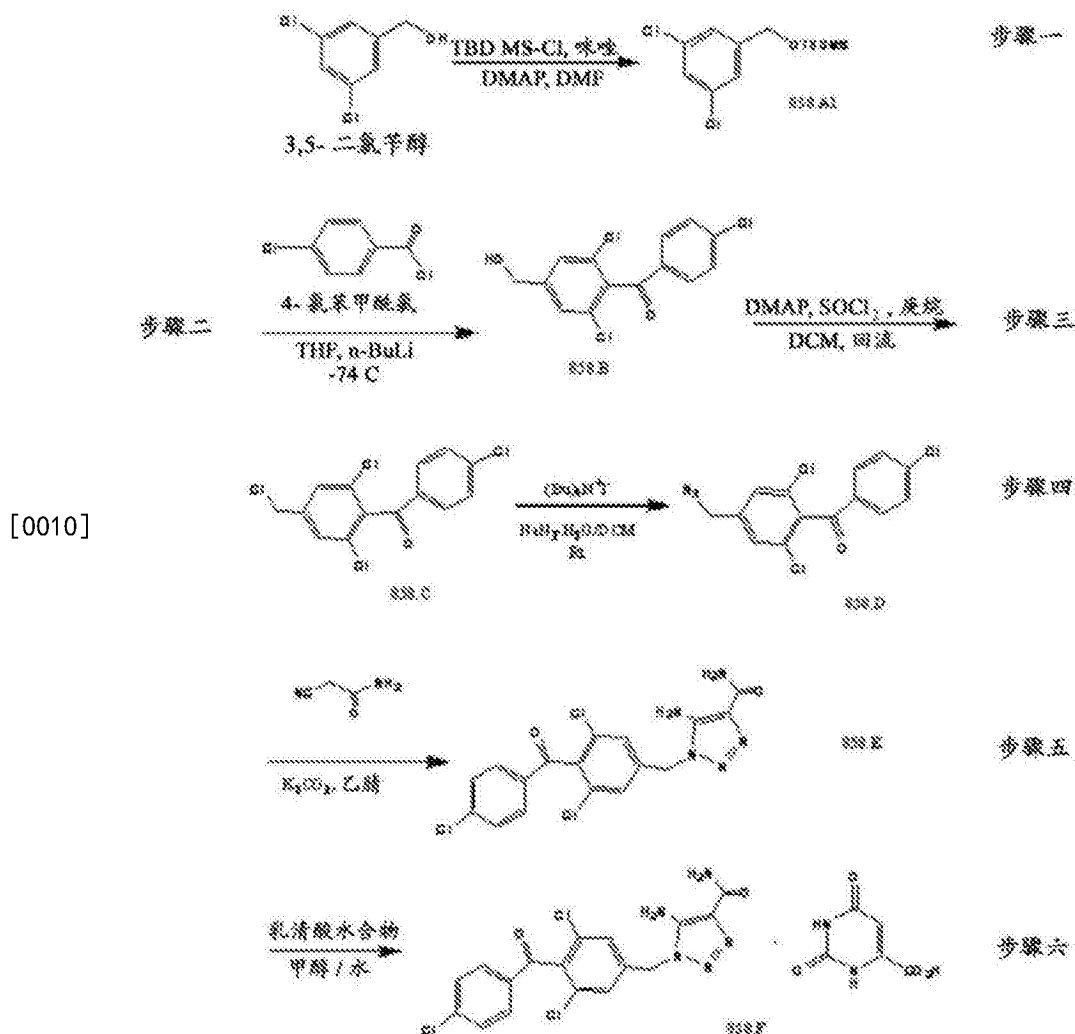
[0005] 本发明处于开发5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑(CAI)及其被取代的衍生物的新多晶型物,开发5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑及其被取代的衍生物的乳清酸盐,以及开发5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑及其被取代的衍生物和乳清酸的制剂(以基础结构:酸的最佳比例)的领域。本发明的目的在于开发5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑及其取代衍生物的新多晶型物,以改善化学、生物、药物代谢动力学以及毒物代谢动力学性质并改善治疗性质,包括但不限于:抗癌活性、抗转移活性、钙介导信号转导、抗血管生成、抗-PI3、抗-COX2、细胞凋亡、下调慢性髓细胞样白血病中的BCR-ABL蛋白、调节HIV LTR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995 19-84-3。

[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No5,912,346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。



[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(laeovopropoxyphene)-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,现有技术在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CTO。

[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CTO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)。用亚硫酰氯处理该苯甲酮(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、TMSN₃。

[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TMN₃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CTO,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CTO组合(比例为约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] 4.附图简述

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

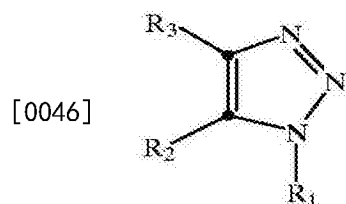
[0041] 图5示出了具有CAI型1或类型1多晶型物的CTO样品J02642的FT-IR。

[0042] 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。

[0043] 5.本发明的详细描述

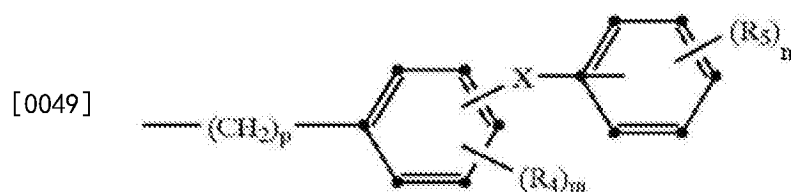
[0044] 本发明提供通过新方法制备的,并且包括式I化合物类的5-氨基或取代的氨基1,2,3-三唑或它们取代的氨基1,2,3-三唑(CAI)的新多晶型物。CAI的新多晶型物包括但不限于:通过诸如NMR、DSC、FT-IR和XRPD技术确认的型1或型2。

[0045] 式I



[0047] 其中R₁具有式II,其中,

[0048] R₁是

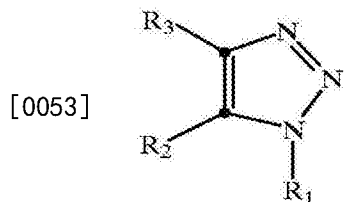


[0050] 其中p是0~2;m是0~4;以及n是0~5;X是O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂或C=NR₆,其中R₆是氢、低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基或氰基;以及R₄和R₅独立地为卤原子(F、Br、Cl)、氰基、三氟甲基、低级烷酰基、硝基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧羰基、三氟甲氧基、乙酰氨基、低级烷基硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、三氯乙烯基、三氟甲基硫代、三氟甲基亚硫酰基、或三氟甲基磺酰基;R₂是氨基、单或二低级烷基氨基、乙酰氨基、乙酰亚氨基、脒基、甲酰胺基、亚胺甲基或胍基;以及R₃是氨基甲酰基、氰基、咔唑基(carbazoyl)、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1~3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1:1~1:4(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。

[0051] 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:

[0052] 式II



[0054] 其中乳清酸与R2离子键合,

[0055] R1是



[0057] 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;R₂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R₃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。

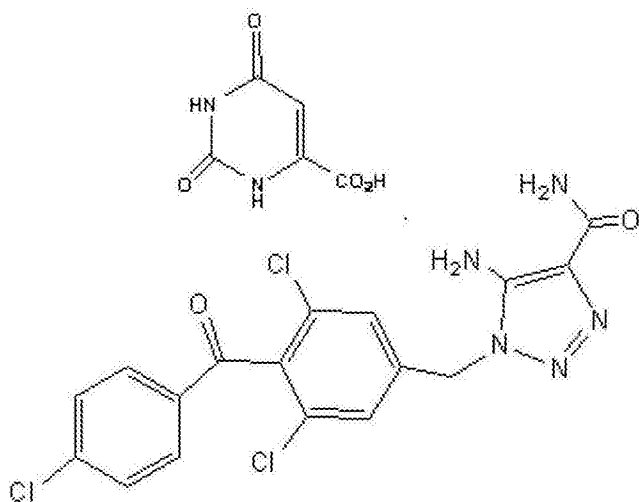
[0058] 本文中限定的“CTO”的优选的实施方式具有经验式C₂₂H₁₆Cl₃N₇O₆,分子量为580.76,以及在201°C和236°C的两个转变熔点(transition Melting Point)。CTO包括与乳清酸离子键合的CAI的新多晶型物。CAI具有多种多晶型物,包括但不限于型1(类型1)或型2(类型2)。CTO的两个实施方式具有不同的转变熔点,例如CTO(型1,类型1)在约136°C、194°C和235°C具有熔点;以及CTO(型2,类型2)在约137°C和234°C具有熔点。CTO的两个实施方式具有与CAI:乳清酸结构一致的¹H NMR光谱(分别为图1和图2),以及与型1和型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)。

[0059] CTO优选的实施方式的化学名称包括:

[0060] 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。

[0061] 更具体来说,CTO多晶型物的化学结构为:

[0062]



[0063] CAI:乳清酸

[0064] 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。

[0065] 新方法:

[0066] 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)。在实施例中将详细地描述该方法。858.A~858.F表示如下总结的中间体产物以及CTO:

[0067] 858.A表示叔丁基二甲基甲硅烷基-3,5-二氯苄基醚。

[0068] 858.B表示3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基醇。

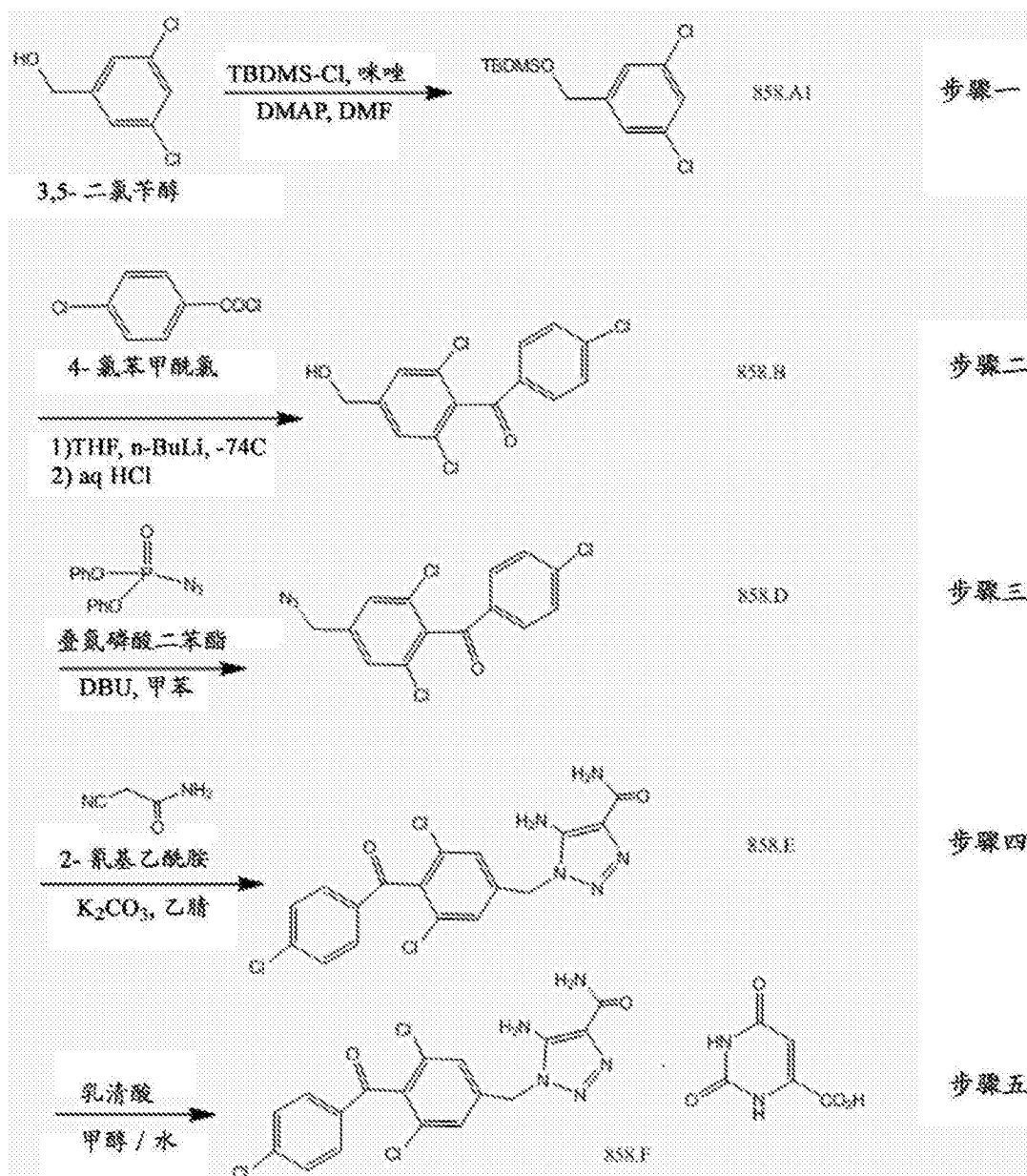
[0069] 858.C表示3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基氯。

[0070] 858.D表示3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物。

[0071] 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。

[0072] 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)。

[0073]



[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] 剂量和制剂

[0077] 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。

[0078] 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。

[0079] 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)。

[0080] 上述药物组合物和制剂可以被配制成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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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)。

[0088] 提高口服施用的CTO的生物利用度

[0089] 一般来说,本发明涉及提高口服生物利用度、递送以及CTO(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,CTO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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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CTO(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。

[0093] 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。

[0094] 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%。

[0095] 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%。

[0096] 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疗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。

[0097] 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。

[0098] 本发明提供增加从非癌性或正常组织中清除CTO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%。

[0099] 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。

[0100] “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CTO化合物。

[0101] 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CTOs,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。

[0102] 本发明提供的实施方式显示CTO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,CTO的效力,2)与在PEG-400中的CTO相比,当以装入胶囊的固体CTO给药时CTO的生物利用度和清除,3)口服施用CTO通过血脑屏障到达大脑的传递,4)口服施用CTO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。

[0103] 重要的是,通过PO途径以175、350、1025mg/kg/天的剂量,在狗中测定了CTO的临床前毒性,在28天之后,没有出现死亡。

6. 实施例

[0104] 实施例1.

[0105] 4-氯苯甲酰氯

[0106] 在冷温度下,3,5-二氯苄醇(1摩尔)被叔丁基二甲基甲硅烷基氯(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。

[0107] 实施例2

[0108] 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基醇

[0109] 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)。

[0110] 实施例3

[0111] 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苄基叠氮化物

[0112] 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. Chem 26:1591-1593(1973)。DPPA在157°C蒸馏,以及直到175°C未观察到明显的氮产生显示了其对热的稳定性。

[0113] 实施例4

[0114] 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)

[0115] 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)。

[0116] 实施例5

[0117] 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)

[0118] 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°C、238°C和332°C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。

[0119] 实施例6

[0120] CT0(858.F)与CAI+乳清酸(1:1)的抗癌活性的比较

[0121] 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:

[0122] 组1(对照)=1436mm³

[0123] 组2(CT0 343mg/kg/天)=864mm³(p=0.0050,Gr2对Gr1)

[0124] 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。

[0125] 实施例7

[0126] 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

[0127] 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。

[0128] 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277μg/mL。

[0129] 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%。

[0130] 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。

[0131] 实施例8

[0132] 口服给药小鼠的CTO跨过血脑屏障

[0133] 向分成两组,每组6只6周龄大的小鼠口服给药CTO(在PEG400中)。施用两种剂量-组1=513mg/kg;组2=342mg/kg。在用CTO处理8小时之后,对小鼠进行安乐死,以测量大脑组织中的CTO浓度(作为CAI)。

[0134] 得到的结果如下:组1-CAI水平为 15167 ± 2372 ng/g组织;组2的CAI水平为 10950 ± 1704 ng/g组织,两个均为治疗范围(6000ng/mL)。因为CTO是口服施用的,这些结果显示CTO跨过血脑屏障,并到达靶标器官,即脑。

[0135] 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。

[0136] 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。

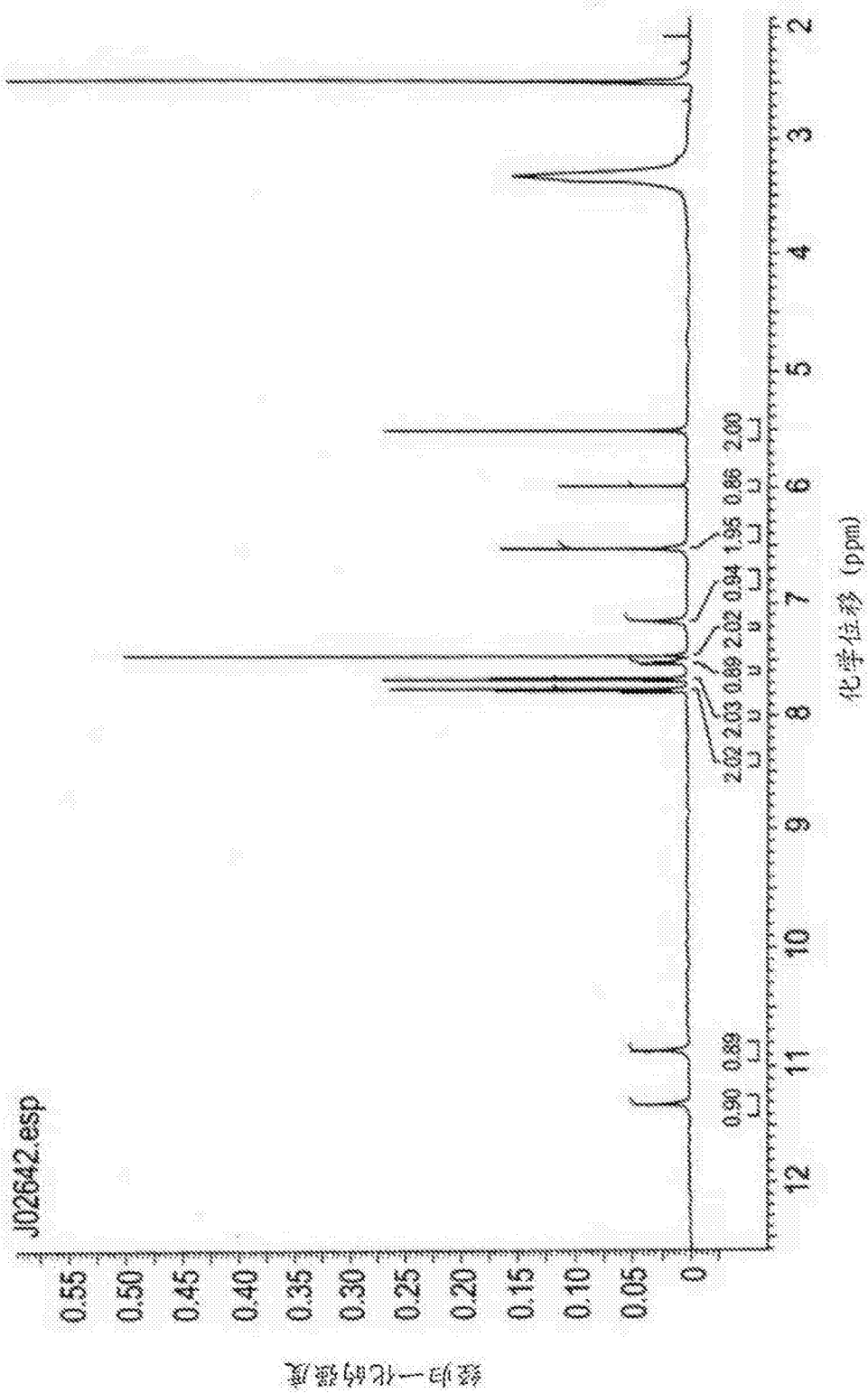


图1

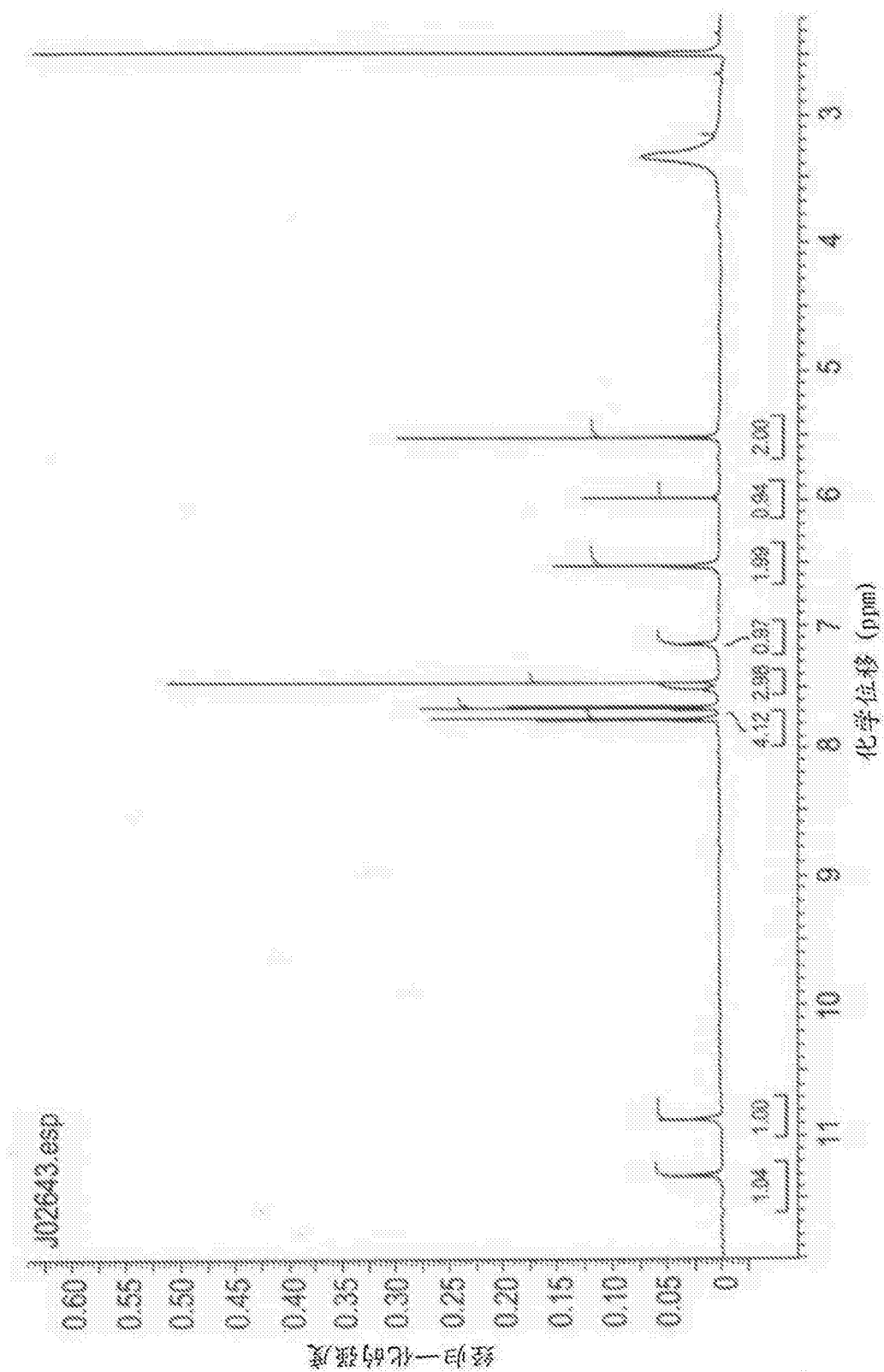


图2

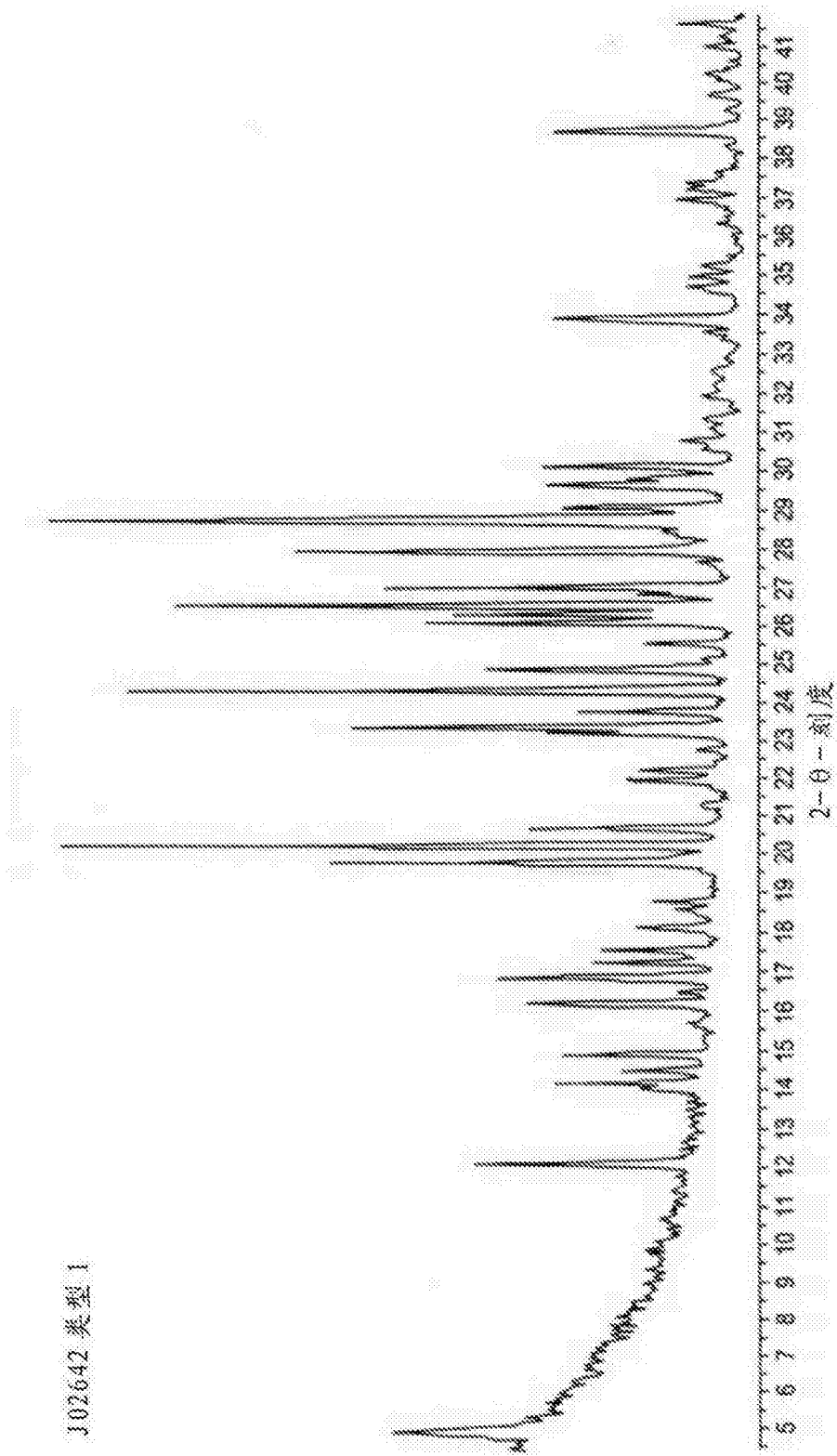


图3

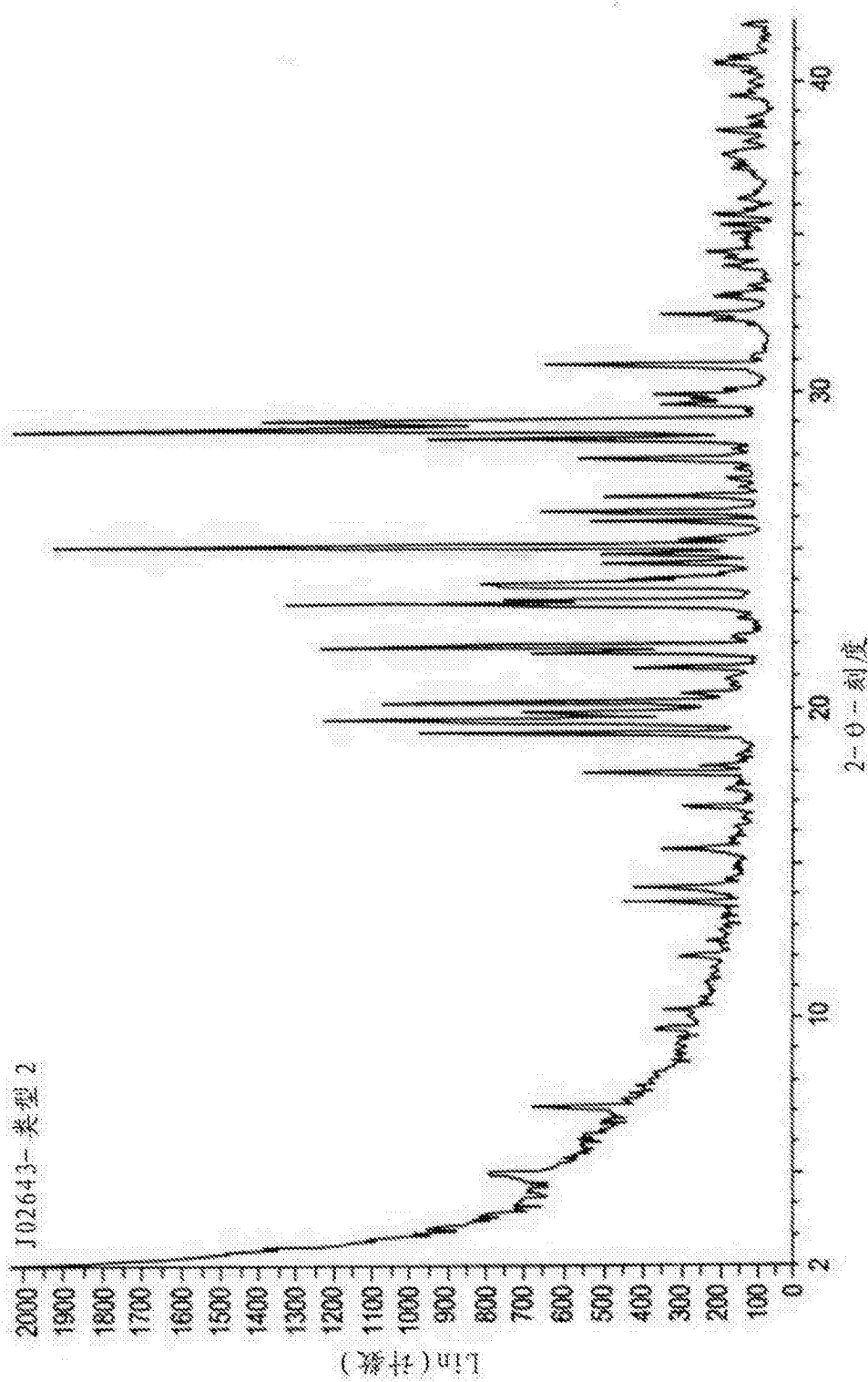


图4

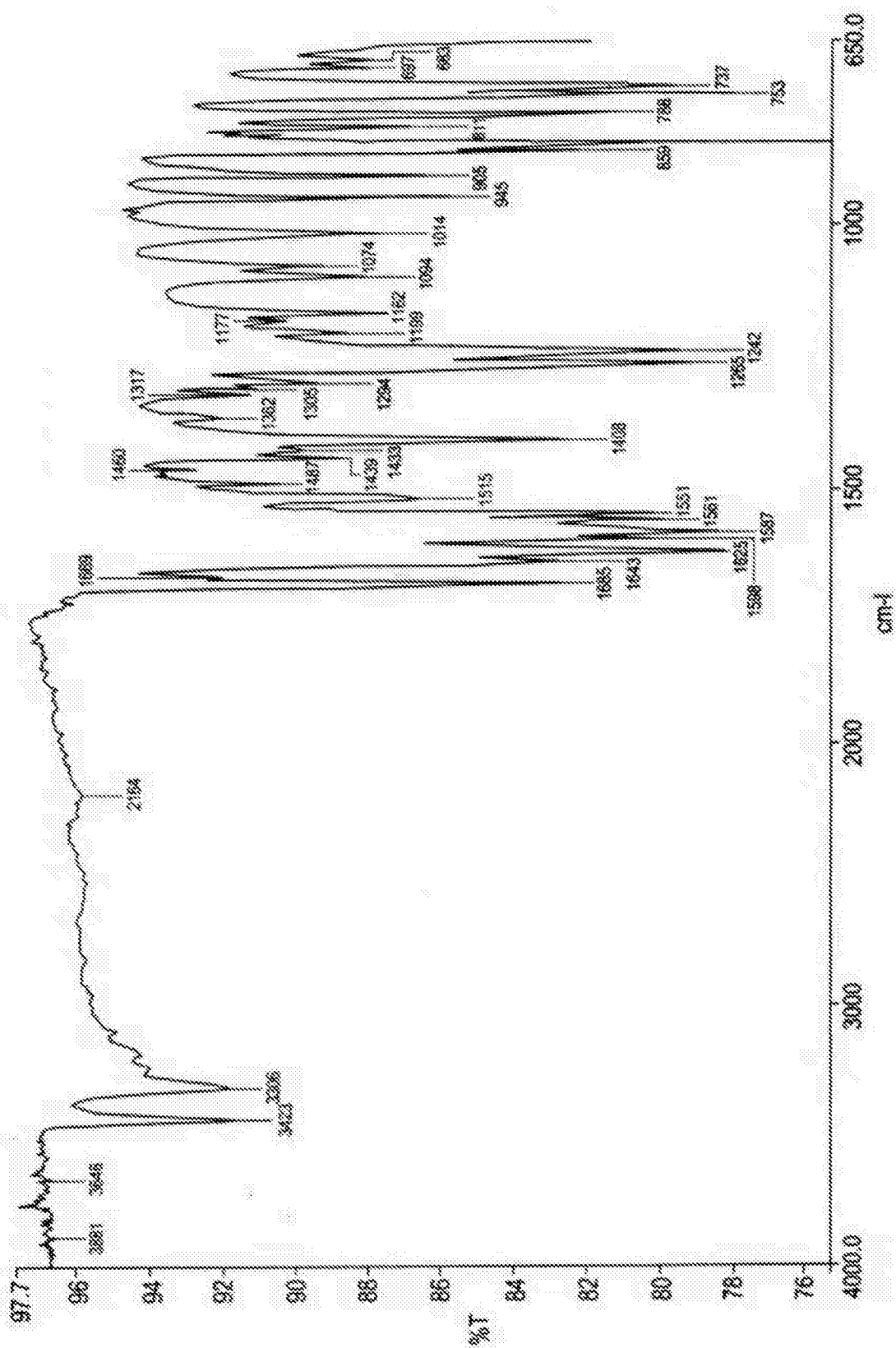


图5

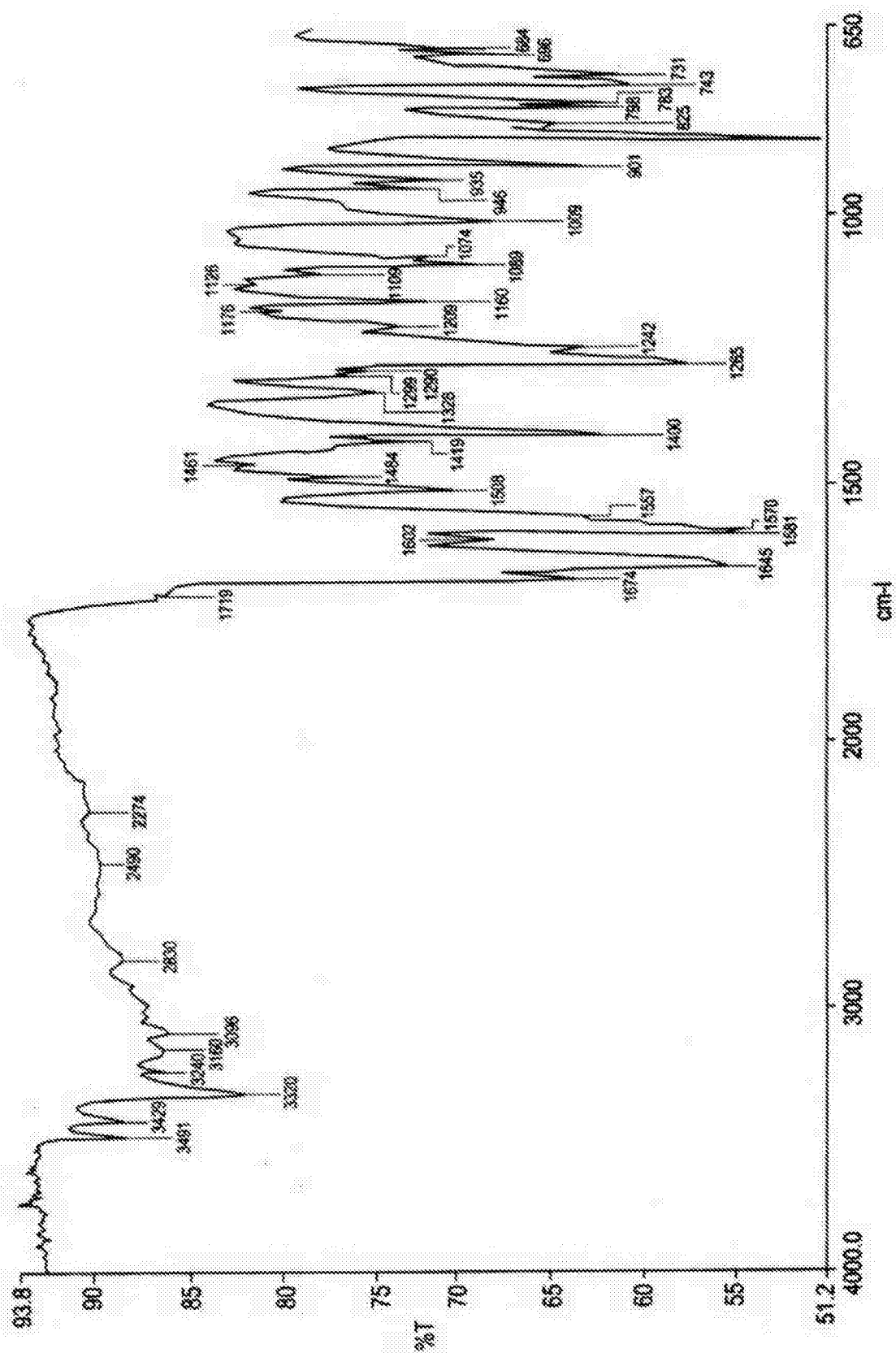


图6