

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 51/09

A61K 9/00 A61K 47/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806270.4

[43]公开日 2000年7月19日

[11]公开号 CN 1260774A

[22]申请日 1998.6.3 [21]申请号 98806270.4

[30]优先权

[32]1997.6.16 [33]DE [31]19725391.1

[86]国际申请 PCT/EP98/03294 1998.6.3

[87]国际公布 WO98/57917 德 1998.12.23

[85]进入国家阶段日期 1999.12.16

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 F·许克勒 K·盖森 N·佩林格

S·萨曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂的药物的
制备方法

[57]摘要

本发明涉及含有以其盐的形式存在的 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂的药物的制备方法,其特征在于,在溶剂中、用含有碱金属或碱土金属离子的碱将相应的实际活性物质的前体转化为活性物质,然后将含有该活性物质的溶液进一步加工成所需的应用形式。

ISSN 1008-4274

R¹ 表示 C₁-C₄ 烷基或氢。

3. 权利要求 1 和 2 的方法，其特征在于，用氢氧化钠或氢氧化钾作为碱。

5 4. 权利要求 1-3 的方法，其特征在于，用聚乙烯吡咯烷酮、明胶、淀粉-和纤维素衍生物作为粘合剂。

5. 权利要求 1-4 的方法，其特征在于，用纤维素衍生物、糖、糖醇或无机填充剂作为辅助物质。

6. 权利要求 1-5 的方法，其特征在于，用甘露糖醇或山梨醇作为辅助物质。

10 7. 权利要求 1-6 的方法，其特征在于，粘合剂在整个混合物中所占的比例为 0-20%。

8. 权利要求 1-7 的方法，其特征在于，填充剂和辅助物质在整个混合物中所占的比例为 70-99%。

15 9. 权利要求 1-8 的方法，其特征在于，碱的量至少是与所用活性化合物前体的量等摩尔量。

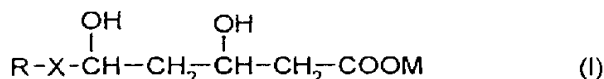
10. 权利要求 1-9 的方法，其特征在于，活性化合物的量少于最终药物剂型总量的 5%。

说明书

含有 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂的药物的制备方法

5 本发明涉及含有 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂的药物、特别是颗粒剂、片剂和丸剂的制备方法。

已知 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂在治疗高脂蛋白血症和动脉硬化的药物中用作活性化合物。多数这些活性化合物衍生于抑制素 (statin), 具有以下结构式



10

其中

R 表示有机基团,

X 表示基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$; 特别是 (E) 形式, 并且

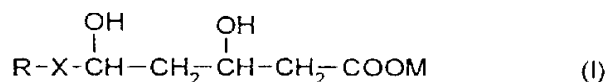
15 M 表示药理学可接受的阳离子, 例如碱金属阳离子, 优选钠或钾, M 还表示铵离子。

还已知多数抑制素活性化合物以其盐的形式使用。为此, 这些活性化合物通常首先如下所述进行制备: 在水溶液中, 由相应的酯或酸作为前体, 用碱进行处理, 然后将该溶液冻干, 以得到实际的活性化合物 (EP 547000)。

20 根据这一性质, 该方法非常耗时以及增加造价, 并且尤其是需要针对方法的监控和优化进行大量投入。此外, 冻干产品是非常难于操作的, 因为该产品表现出非常强的吸湿性。尽管小心地控制有利的气候条件 (低大气湿度) 或者尽管采用特殊的严格控制湿度的包装材料, 该产物的性质还是可以在贮藏和制备过程中导致实质性的问题 (例如重量不准确以及由于在颗粒状态时吸湿造成的片剂中药物含量的变化)。

25

现在, 发现了一种含有通式 (I) 的抑制素类的 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂的药物的制备方法



其中

R 表示有机基团，

X 表示基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，并且

5 M 表示药理学可接受的阳离子，

其特征在于：首先在水溶液/悬浮液中，用碱水溶液处理相应的活性化合物前体，由相应的活性化合物前体制备实际的活性化合物，然后将含有该活性化合物的溶液/悬浮液或者直接喷雾在辅助物质上并将其平行(parallel)干燥，或者在将含有该活性化合物的溶液/悬浮液与合

10 适的粘合剂和辅助物质混合后造粒，然后干燥。

因此，该新的方法描述了药物的制备方法，其中的活性化合物不是以其固体形式或其纯的物质形态分离的，而是直接以溶液的形式进一步加工的。

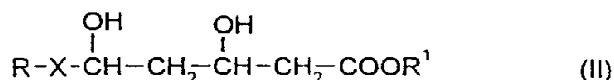
这就大大简化了整个制备方法，特别是由于不再存在分离活性化合物的成问题的和昂贵的冻干步骤。这也从实质上改进了药物制备中的易操作性和生产可靠性。

一般来说，将含有碱金属和碱土金属离子的碱用作碱。优选的碱是含有碱金属或碱土金属离子例如钠、钾、锂、铍、钙或镁离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。根据是否实际使用的活性化合物是钠盐

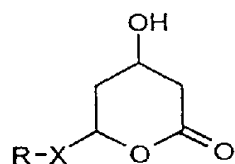
20 或钾盐，特别优选的是使用氢氧化钠或氢氧化钾。

碱的量至少是与所用活性化合物前体的量等摩尔量。

在本文中，前体是指相应的式(II)的酸或酯



25 或者相应的式(III)的内酯



(III)

其中

R 表示有机基团，

X 表示基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，并且

5 R¹ 表示 C₁-C₄ 烷基或氢。

优选的是使用式 (III) 的内酯作为前体，通过用碱直接在溶液中裂解该内酯制备实际的活性化合物。

10 特别优选适合的是在溶液中用氢氧化钠将 cerivastatin 内酯转化为活性化合物 cerivastatin。

该新的方法适用于制备固体和液体，特别是固体药物形式，例如含活性化合物的粉末、颗粒、片剂或丸剂。与此相关，可以将粉末、颗粒或丸压制成片剂或将其填充在胶囊中。

15 作为造粒的粘合剂，可以使用所有市售的可药用粘合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、淀粉和纤维素衍生物（天然的或合成的）。

优选聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮 25。

20 所有市售的可药用辅助物质可以用作进一步添加助剂，因此例如纤维素衍生物（例如微晶纤维素）、糖（乳糖）、糖醇（例如甘露糖醇或山梨糖醇）和无机填充剂（例如磷酸钙）可以用作填充剂，并且还可以使用所有制备具有所希望性质的药物制剂所需的其它辅助物质，例如润滑剂（如硬脂酸镁），例如崩解剂（如交联聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠），例如润湿剂（月桂基硫酸钠），例如稳定剂，例如调味剂以及例如色素。

优选用乳糖、甘露糖醇和微晶纤维素作为填充剂。

25 粘合剂在整个混合物中所占的比例优选为 0-20%。填充剂和辅助物质在整个混合物中所占的比例优选为 70-99%。

干燥温度一般在 40-120℃，优选 60-100℃。

该新的方法特别适用于式 (I) 的活性化合物，其中取代基 R 是指任

选取代的嘧啶基、吲哚基、中氮茛基、吡咯并吡啶基、喹啉基、二氢喹啉基、吡唑并吡啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯并异喹啉基、吡啶基、吡咯基或四唑基。

该新的方法特别适用于下列式(I)的活性化合物:

- 5 帕伐他丁,
3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-(1-甲基乙基)-2-二甲氨基嘧啶-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
赤型-(±)-(E)-7-[3-(4-氟苯基)-螺[环戊烷-1, 1'-1H-茛]-2'-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 10 3R, 5S-(E)-7-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-中氮茛-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
3R, 5S-(E)-7-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基]-3, 5-二羟基-8-庚烯酸钠盐;
3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 15 3R, 5S-(E)-7-[1-(4-氟苯基)-3-(1-甲基乙基)-4-氧代-1, 4-二氢喹啉-2-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 20 3R, 5S-(E)-7-[3-(1-甲基乙基)-5, 6-二苯基哒嗪-4-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-(1-甲基乙基)-2-苯基嘧啶-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-3-苯基-2-氧代-2, 3-二氢咪唑-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 25 3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-1-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
赤型-(±)-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 30 赤型-(±)-(E)-7-[1-(4-氟苯基)-3-(1-甲基乙基)-吡咯并[2, 1-a]异喹啉-2-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
赤型-(±)-(E)-7-[4-环丙基-6-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-



- 5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2, 6-二甲基嘧啶-5-基]-3, 5-二羟基-8-庚烯酸钠盐;
- 3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-苯基-嘧啶-5-基]-3, 5-二羟基-8-庚烯酸钠盐;
- 5 基-8-庚烯酸钠盐;
- 3R, 5S-(E)-7-[4-(3, 5-二甲基苯基)-6-甲基-2-苯基-嘧啶-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 赤型-(±)-(E)-7-[3, 4-二(4-氟苯基)-6-(1-甲基乙基)-哒嗪-5-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 10 赤型-(±)-(E)-7-[1-(4-氟苯基)-3-(1-甲基乙基)-5-苯基-1H-吡咯-2-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 赤型-(±)-(E)-9, 9-二(4-氟苯基)-3, 5-二羟基-8-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-6, 8-壬二烯酸钠盐;
- 赤型-(±)-(E)-3, 5-二羟基-9, 9-二苯基-6, 8-庚烯酸钠盐;
- 15 赤型-(±)-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-1, 2-二(1-甲基乙基)-3-苯基吡咯-2-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 3R, 5S-(E)-7-[4, 5-二(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-1-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2, 6-二(1-甲基乙基)-5-甲氧基甲基-吡啶-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐; (cerivastatin)
- 20 赤型-(±)-(E)-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-6-苯基吡啶-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 赤型-(±)-(E)-[2-(4-氟苯基)-4, 4, 6, 6-四甲基-环己烯-1-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐;
- 25 赤型-(±)-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-环丙基-喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐; 和
- 赤型-(±)-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐。

30 该新的方法尤其适用于 3R, 5S-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-2, 6-二(1-甲基乙基)-5-甲氧基甲基-吡啶-3-基]-3, 5-二羟基-6-庚烯酸钠盐。

当活性化合物仅以非常小的量例如小于 5%、优选小于 1% (占最终制剂的重量比) 时, 上述方法是特别适用的。通过将活性化合物的

溶液或悬浮液加工成造粒液体、然后涂上载体，可以制备非常均匀释放活性化合物的药物制剂。这样就通过简单的方法避免了众所周知的在以非常不同的比例将整个混合物中的成分常规（干燥）混合时所遇到的问题。

5

实施例

实施例 1

首先将预定量的活性化合物前体 cerivastatin-吡啶内酯置于合适的容器中。掺入定量转化为 cerivastatin 所需的氢氧化钠水溶液，
10 例如 2.5% (w/w)，氢氧化钠的量以 cerivastatin-吡啶内酯与氢氧化钠之间的摩尔比计算，并掺入超过计算量的水，例如为 cerivastatin-吡啶内酯 6.6 倍重量的水，并加入到固体中。在合适的条件下保持该混合物一定的时间，在此过程中所述前体转化为活性化合物 cerivastatin。检测转化的完全程度。

15 转化完成后，将该混合物过滤，加入聚乙烯吡咯烷酮 25 和水。通过举例可以提及下列组成（所述数值为相对于最终制剂的毫克数）：

cerivastatin	0.1
聚乙烯吡咯烷酮 25	1.8
水	适量

20 可以采用本领域当前采用的方法，或者是混合造粒法例如借助高剪切混合器，或者是流化床造粒法，将所得造粒液体直接施加在合适的载体物质例如甘露糖醇上（所述数值为相对于最终制剂的毫克数）：

甘露糖醇	83.95
------	-------

干燥后，将该批料过筛并混合。

25 在过筛后，还可以例如在合适的润滑剂（例如硬脂酸镁）和崩解剂（例如交联聚乙烯吡咯烷酮）存在下混合所述颗粒，然后加工成片剂（重 90 毫克；直径 6 毫米），然后将其包衣（以保护活性化合物防治光的影响）。

实施例 2

与实施例 1 类似，不同的是所述液体不在粉末载体上造粒，而是在合适的装置例如装有沃斯特插入物 (Wurster insert) 的流化床中将所述液体吸附到小丸上。

5 实施例 3

与实施例 1 类似，不同的是在合适的装置例如流化床、旋转造粒机或类似的装置中，将粉末状辅助物质加入含活性化合物的小丸中。

实施例 4

10 与实施例 1 类似，不同的是在粉末涂布器中，将所述液体吸附在粉末状载体物质上，制备活性化合物涂布的粉末。

实施例 5

15 与实施例 1-4 类似，不同的是将所述活性化合物涂布的粉末、颗粒或小丸填充到预制的胶囊中，所述胶囊例如由硬明胶或其它合适的材料组成。

实施例 6

20 与实施例 1 类似，不同的是每剂量单位中活性化合物的浓度降低至 0.01 毫克或者升高至 5.0 毫克。

实施例 7

25 与实施例 1 类似，不同的是向所述造粒液体中加入稳定剂，例如氢氧化钠。

实施例 8

与实施例 1 类似，不同的是向所述造粒液体中加入稳定剂，例如碳酸钠。

30 实施例 9

对于液体制剂 (含水的)，如果必要可以任选地反滴定 (调节，因为水解后碱化) pH 值。