



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104603108 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201380042085. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 07. 30

C07D 211/40(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 211/54(2006. 01)

61/681, 415 2012. 08. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 02. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/052626 2013. 07. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/025569 EN 2014. 02. 13

(71) 申请人 才思制药公司

地址 美国哥伦比亚特区

(72) 发明人 K·E·克拉伦斯-史密斯

T·N·蔡斯

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

权利要求书1页 说明书6页

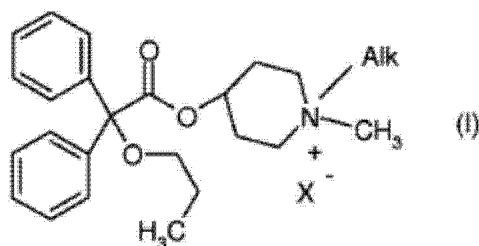
(54) 发明名称

哌啶鎓季盐

(57) 摘要

本发明提供了新的1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物和包含1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物作为活性组分的药物组合物。这些产物是作用于外周而不是脑中的非选择性毒蕈碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。

1. 式 (I) 所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物



其中 X 是选自氯、溴和碘的卤素原子, Alk 是 (C₁-C₄) 烷基。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物, 其中 Alk 是甲基。

3. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物, 其是 1,1-二甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓碘化物。

4. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物, 其是 1,1-二甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓溴化物。

5. 一种制备权利要求 1 的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物的方法, 其包括将 1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶碱与式 Alk-X 的烷基卤化物反应, 其中 Alk 是 (C₁-C₄) 烷基和 X 是选自氯、溴和碘的卤素。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中式 Alk-X 的烷基卤化物中, Alk 是甲基。

哌啶鎓季盐

技术领域

[0001] 本发明涉及新的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物和含有 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物作为活性组分的药物组合物。更特别地,涉及烷基丙哌维林鎓(propiverinium)卤化物,其是作用于外周(periphery)而不是脑中的毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)的非选择性拮抗剂。

背景技术

[0002] 1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶盐酸盐(丙哌维林盐酸盐)是一种非选择性外周抗胆碱能药物,其对 mAChR 亚型 M1-M5 具有亲和性。目前用于治疗具有由膀胱过度活动症或由脊髓损伤引起的泌尿问题的人群。其通过阻止膀胱肌肉痉挛起作用,从而有助于减少尿失禁的发作或减少膀胱痉挛可造成的紧迫感。

[0003] 丙哌维林盐酸盐可以以每天施用两次的 15mg 立即释放片剂,或每天施用一次的 30mg 缓释胶囊来获得,使得丙哌维林盐酸盐活性组分根据上述指示每天 30mg 的推荐剂量来施用。然而,像丙哌维林这样的抗胆碱能药物还可以用于一系列其它病症的治疗。

[0004] 在慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘中,胆碱能机制有助于增加限制气流的支气管收缩和粘液分泌(Buels KS, Fryer AD. Handb Exp Pharmacol. 2012 ;208, :317-41)。

[0005] 在源自上皮的癌症中和内皮癌中,对于黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和脑癌,已经显示出毒蕈碱激动剂刺激生长的能力,表明 M3 拮抗剂也能抑制这些肿瘤的生长(Spindel ER. Handb Exp Pharmacol. 2012 ;208, 451-468)。

[0006] 包被皮肤并包覆口腔和阴道粘膜表面的复层上皮由合成、分泌、降解和通过毒蕈碱和烟碱受体对 Ach 作出响应的角质细胞组成,毒蕈碱和烟碱受体在其发育的每个阶段表达为 mAChR 亚型的独特组合。阻断 mAChR 的药物,例如丙哌维林盐酸盐,具有治疗患非治愈性创伤、粘膜皮肤癌、以及各种自身免疫性疾病和炎症的潜力。用毛果芸香碱对于天疱疮的成功治疗和由于系统的阿托品治疗引起牛皮癣的消失说明这种治疗方法是有效的(Grando S. A. Handb Exp Pharmacol. 2012 ;208, 429-450)。

[0007] 具有丙哌维林盐酸盐性质的抗胆碱能药物还可以用于治疗流涎(Arbouw M. E. et al. Neurology. 2010 年 4 月 13 日 ;74/15, :1203-1207)和梅尼埃病。

[0008] 此外,具有丙哌维林盐酸盐性质的抗胆碱能药应该拮抗乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)的外周剂量限制副作用,并因此能够使用更高并从而更有效剂量的 AChEI 来治疗阿尔茨海默型痴呆、术后精神错乱、轻度认知功能障碍(MCI),和相关的中枢神经系统(CNS)高胆碱能综合症。

发明内容

[0009] 本发明源自观察到 CNS 不良事件与 mAChR 拮抗剂尤其相关,因为毒蕈碱受体在 CNS 中是显著的,并在记忆、警觉、解决问题、刺激和响应处理中起着重要作用。然而令人吃惊的

是,认知功能障碍传统上没有用毒蕈碱受体拮抗剂进行临床试验评价(综述参见 Kessler 等,2011;Plos One,第6卷,第2期,e26728,2011年2月-www.plosone.org)。然而,Perry 等(2003)发现阿尔茨海默氏病(AD)的发病率增加与帕金森氏病患者长期服用 mAChR 拮抗剂有关,这引起了对慢性抗毒蕈碱治疗可能增加患 AD 的风险或加速 AD 发病的关注。脑中胆碱拮抗功能已经显示导致认知功能减退,并可引起痴呆(Paquette 等,2011)。此外,在阿尔茨海默氏病的小鼠滔蛋白病变病理模型中,发现在中毒蕈碱受体的拮抗加速神经变性过程并增加炎症(Yoshiyama 等,2012)。

[0010] 尽管丙哌维林盐酸盐是一种基本外周作用的抗胆碱能药物,但是当其需要高剂量施用时出现了一些顾虑。

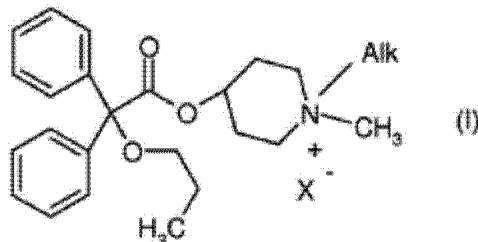
[0011] 因而,本发明提供了新的丙哌维林的季盐,其相对于丙哌维林盐酸盐,具有小得多的亲脂性,并因此不会穿过血脑屏障(BBB)。

[0012] 出人意料的是,发现丙哌维林的季铵化不涉及对毒蕈碱受体的亲和性的损失;相反,新的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物(烷基丙哌维林鎓卤化物)显示出对于所有 mAChR 亚型 M1-M5,具有至少与丙哌维林盐酸盐相同的亲和性。

具体实施方式

[0013] 本发明提供了新颖的如式(I)所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物

[0014]



[0015] 其中 X 是选自氯、溴和碘的卤素,Alk 是 (C₁-C₄) 烷基。

[0016] 有利地,Alk 是乙基、丙基、异丙基、n-丁基或,优选甲基。

[0017] 这些季盐特别指出用于治疗膀胱过度活动症(OABS),慢性阻塞性肺病(COPD),和哮喘,但也可用于例如治疗例如前面提到的疾病。它们具有至少与抗胆碱能药物丙哌维林盐酸盐一样的活性,但是具有严格的外周作用。

[0018] 本发明的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物通过将 1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶(丙哌维林碱)和式 Alk-X 的化合物反应来制备,其中,Alk 和 X 定义如上。

[0019] 丙哌维林碱起始原料可以 WO2011/114195 中描述的粗产品获得或通过丙哌维林盐酸盐(其是容易商购的产品)水解获得,也可以按照例如 DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR 2005-0011138, KR2005-0011139, KR20110111782(A) 或前面提到的 WO 2011/114195 中记载的内容获得。

[0020] 根据本发明,典型的方法使用丙哌维林盐酸盐作为起始原料并包括:

[0021] (a) 用无机碱处理丙哌维林盐酸盐的水性悬液,并通过从有机溶剂萃取并蒸发所

述溶剂来回收丙哌维林碱粗品 ;和

[0022] (b) 用 (C_1 - C_4) 烷基卤化物在醇溶液中处理剩余物, 并分离 1- 烷基 -1- 甲基 -4-[(2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基) 乙酰氧基] 哌啶鎓卤化物沉淀。

[0023] 步骤 (a) 时简单的水解, 其通过将丙哌维林盐酸盐悬浮于水中, 并加入碱性氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 尤其是氢氧化钠或氢氧化钾或碳酸钠或碳酸钾。反应是瞬间的。通过从有机溶剂萃取并通过蒸发溶剂来回收混合物中存在的丙哌维林碱, 有机溶剂可以是烃, 例如甲苯或环己烷 ;酯, 例如乙酸乙酯 ;或醚, 例如二氧六环或四氢呋喃。

[0024] 步骤 (b) 中, 将含有丙哌维林碱粗品的剩余物溶解在醇溶剂中, 例如甲醇或乙醇。向溶液中加入计算量的式 $Alk-X$ 的烷基卤化物, 并让其反应至沉淀完成, 从而允许通过过滤来分离 1- 烷基 -1- 甲基 -4-[(2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基) 乙酰氧基] 哌啶鎓卤化物。烷基卤化物反应试剂是 (C_1 - C_4) 烷基卤化物例如卤代甲烷、卤代乙烷、卤代丙烷、卤代异丙烷、卤代异丁烷, 优选氯甲烷、溴甲烷或碘甲烷。反应在 15 至 40℃ 的温度下进行, 优选在 15-30℃ 下, 当烷基卤化物是氯甲烷、溴甲烷或碘甲烷时。通常地, 10-24 小时后完成季盐形成反应, 纯的终产品通过过滤分离并用醇洗涤。

[0025] 根据本发明, 起始丙哌维林碱粗品还可以是 DD 106643、CN1285348、KR 2005-0011138、KR 2005-0011139 或 WO 2011/114195 中记载的粗产品。

[0026] 在这种情况下, 上面的步骤 (a) 被步骤 (a1) 代替, 其中丙哌维林碱粗品或者通过将 2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基乙酸的酯, 优选甲酯、乙酯或丙酯与 1- 甲基哌啶 -4- 醇直接反应 (KR 2005-0011139, WO 2011/114195) 或通过先将酯水解成相应的 2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基乙酸 (KR 2005-0011138) ;或通过将 1- 甲基 -4-(2, 2- 二苯基 -2- 氯) 乙酰氧基哌啶与正丙醇反应 (DD106643, CN 1285348) 来制备 ;步骤 (b) 按照上面的说明。

[0027] 为了评价式 I 化合物不能穿过血脑屏障, 测定了它们的 logP。LogP 值已知作为药物亲脂性的衡量, 并预测药物多么好地穿过血脑屏障 (BBB)。为了确认本发明的 1- 烷基 -1- 甲基 -4-[(2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基) 乙酰氧基] 哌啶鎓卤化物不会进入脑, 使用 LigandScout 软件计算丙哌维林盐酸盐的 logP 值, 并与式 I 的代表性化合物 ($Alk = CH_3$), $X = I$, 即 1, 1- 二甲基 -4-[(2, 2- 二苯基 -2- 丙氧基) 乙酰氧基] 哌啶鎓碘化物 (甲基丙哌维林碘化物) 进行比较。结果, 甲基丙哌维林鎓碘化物的 logP 值比丙哌维林盐酸盐的 logP 值低 10 倍多, 证明本发明的产品对 BBB 的穿透很小, 远小于主要作用于外周的抗胆碱能药物丙哌维林盐酸盐所观察的结果。

[0028] 为了确定本发明的烷基丙哌维林鎓卤化物对毒蕈碱受体的亲和性, 使用均相时间分辨荧光法 (HTRF) (一种将时间分辨荧光法 (TRF) 和荧光能量转移 (FRET) 技术相组合的方法) 测量代表性化合物甲基丙哌维林鎓碘化物 (“化合物”) 与 mAChR 亚型的体外结合。试验包括瞬时表达用铋穴合物标记的毒蕈碱 M1、M2、M3、M4 和 M5 受体的细胞。化合物与丙哌维林盐酸盐相比较, 对受体 M1-M5 的亲和性通过 8 点浓度 - 响应曲线来确定, 从 10 μ M 开始连续的稀释 1:10, 并一式二份进行测试。最终化合物的测试浓度为 10 μ M、1 μ M、100nM、10nM、1nM、0. 1nM 和 0. 01nM。细胞在 5 μ l 标记的配体 (替仑西平衍生物) 存在下以约等于 K_d 的最终浓度培养 1 小时。在 PHERAstar flash lamo 上进行读数。

[0029] 在该测试中, 化合物对所有毒蕈碱亚型 (M1-M5) 表现出与丙哌维林盐酸盐相似的潜力。

[0030] 上面的测试显示出本发明的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤代物对所有 mAChR 亚型 M1-M5 具有与丙哌维林盐酸盐至少一样的亲和性,并且由于它们不能穿过血脑屏障,它们可以,即使高剂量,用于治疗所有前面提到的疾病,而在中枢神经系统中不引起抗胆碱能副作用。

[0031] 因此,所述式 I 化合物可以用作药物组合物中的活性组分,与药用载体混合。

[0032] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物,其包含有效量的上述式 (I) 所示的 1-烷基-1-甲基-4-[(2,2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓卤化物作为活性组分,并与药用载体混合物。

[0033] 在本发明的组合物中,式 (I) 的烷基丙哌维林鎓卤化物的存在量为 5mg 至 250mg,有利地为 15mg 至 250mg,优选 31 至 250mg,并与药用载体混合物。

[0034] 所述组合物通常制备成单位剂量形式,尤其是缓释胶囊、立即释放胶囊、缓释片剂、速溶片剂、口分散片、舌下片、口服溶液、静脉注射溶液、气雾剂、滴眼液、栓剂、皮肤贴剂、皮肤霜剂、皮肤膏剂、皮肤凝胶。

[0035] 在所述单位形式中,可以根据现有技术将活性组分与药用载体混合,例如以 IR 或以 ER 形式的片剂或胶囊剂,还例如多层片剂,其中根据现有技术所述活性组分被配制为在一层中以 IR 形式,在其它层中以 ER 形式,甚至具有不同的释放时间。

[0036] 根据本发明的组合物可以是含有两个片的胶囊,其中一个包含 IR 形式的上述式 I 的活性组分,另一个包含 ER 形式的相同活性组分。

[0037] 组合物也可以制成片剂,其中两个成分中的一个或两个是控释制剂,例如作为所述成分在羟丙基甲基纤维素的分散体或在薄膜包衣微粒中。有利地,在多层片剂中,ER 制剂在核中,IR 制剂在外层,其中,例如核和外层二者被薄膜包衣。此外,还可以使用三层片剂,其中每层以不同时间释放式 (I) 的活性组分。

[0038] 胶囊由两个独立的部分组成,一个含有 IR 制剂,另一个使用 ER 制剂。

[0039] 本发明的单位形式可以是事先测量好体积的口服的液体溶液或悬浮液、透皮给药的贴剂或用于注射或用于局部施用的水溶液。

[0040] IR 片剂的载体包括例如淀粉、纤维素和其衍生物;润滑剂例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁;稀释剂例如滑石、粉状纤维素、乳糖、淀粉例如包谷或玉米淀粉、甘露醇、山梨醇;崩解剂例如微晶纤维素或交联聚维酮;

[0041] 润滑剂例如聚乙二醇或硬脂酸镁;配体例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸、海藻酸盐;甜味剂例如蔗糖、葡萄糖、甘露醇、糖精;或香味剂例如天然或合成油。

[0042] 口服崩解片剂的载体包括例如润滑剂、聚结剂、甜味剂、香味剂或崩解剂以及改善成分 (a) 和 (b) 口腔黏膜吸收的药剂例如山梨醇、甘露醇、乳糖和纤维素。

[0043] 液体,通常是水性悬液或水溶液的载体包括例如抗氧化剂例如偏亚硫酸氢钠或亚硫酸钠,增稠剂例如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮,防腐剂例如尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠或山梨酸的碱金属盐以及香味剂和甜味剂。

[0044] ER 片剂的载体和介质包括阻滞材料例如丙烯酸类和甲基丙烯酸类聚合物和共聚物;纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素或羧甲基纤维素钠;树胶;蜡;甘油酯或脂肪醇或其混合物。

[0045] 口服崩解片剂和液体悬浮剂或溶液含有的甜味剂可以是天然的, 任选还原糖例如蔗糖、葡萄糖、木糖醇、甘露醇或山梨醇, 或合成产品例如糖精钠或阿斯巴甜。

[0046] 香味剂是药学上可接受的香味和味道的合成或天然油, 后者提取自植物、叶子、花、果实和它们的组合, 例如肉桂、薄荷、茴香和香橼叶、苦杏仁、柑橘类水果, 特别是橙子和/或柠檬、椴树和葡萄柚油。还有利地可以使用巧克力、香草或桉树香料和水果精华, 特别是苹果、梨、桃、草莓、樱桃、杏、橙子、柠檬和葡萄。

[0047] 本发明的药物组合物旨在通过口服或非肠道途径施用于人, 例如通过注射、透皮给药、气雾剂或栓剂直肠给药。每日治疗剂量可以根据前面所述需要治疗的疾病的类型和严重程度, 以及根据需要进行治疗的患者的年龄、性别和整体状况而改变, 范围从 5 至 500mg, 任选再分成两个剂量。

[0048] 下面的实施例用于说明本发明。

[0049] 实施例

[0050] 实施例 1

[0051] 将丙哌维林盐酸盐 (50mg, 0.12mM) 悬浮在水 (10ml) 中。加入 2M 碳酸钠水溶液 (0.5ml, 1.0mM), 用乙酸乙酯萃取反应混合物两次。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将剩余物溶解在无水乙醇 (5ml) 中, 乙醇溶液冷至 0℃。然后加入碘甲烷 (25ml, 0.40mM), 反应混合物室温搅拌 18 小时 (形成白色固体)。过滤形成的固体, 用少量乙醇洗涤, 真空干燥得到 1, 1-二甲基-4-[(2, 2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓碘化物 (甲基丙哌维林鎓碘化物) 白色固体 (30mg; 收率 48%)。熔点 248℃-250℃。

[0052] $[C_{24}H_{32}NO_3]^+$ 382.4 (m/z). 1H NMR 300MHz (DMSO- d_6), δ : 0.84 (t, 3H, $j = 7.5$ Hz), 1.50 (qui, 2H, $j_1 = 7.5$ Hz, $j_2 = 6.6$ Hz), 1.82 (br. s., 2H), 2.06 (br. s., 2H), 2.91 (br. t, 2H, $j = 9.3$ Hz), 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $j = 6.6$ Hz), 3.35 (br. s., 2H), 5.00 (m, 1H), 7.37 (m, 10H)。

[0053] 按照上面的描述, 通过使用 0.40mM 溴甲烷代替相同量的碘甲烷, 得到 1, 1-二甲基-4-[(2, 2-二苯基-2-丙氧基)乙酰氧基]哌啶鎓溴化物 (甲基丙哌维林鎓溴化物)。

[0054] 实施例 2

[0055] 通过混合下列组分制备口服胶囊:

[0056]

组分	重量份数
甲基丙哌维林鎓碘化物	1500
甘露醇	4475
胶态二氧化硅 (Aerosil®)	25

[0057] 混合后, 混合物通过 40 目筛网进行筛分, 并装入 3 号两片型硬胶囊中, 其含有 15mg 甲基丙哌维林鎓碘化物。

[0058] 类似的, 制备含有 20mg 甲基丙哌维林鎓碘化物的胶囊。

[0059] 实施例 3

[0060] 通过混合 3.5kg 甲基丙哌维林鎘碘化物、0.25kg 明胶、0.25kg 硬脂酸镁和 10kg 玉米淀粉,并将混合物用常规的制片机形成为含有 35mg 甲基丙哌维林碘化物的片剂,而得到立即释放型口服片剂。