

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D417/12

A61K 31/427 A61P 3/10

A61P 3/06 A61P 3/04

A61P 9/10 A61P 19/06



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810783.1

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1156473C

[22] 申请日 2000.5.24 [21] 申请号 00810783.1

[30] 优先权

[32] 1999.5.24 [33] JP [31] 143513/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/003325 2000.5.24

[87] 国际公布 WO2000/071540 日 2000.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.23

[71] 专利权人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 藤田岳 藤原俊彦 泉高司

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

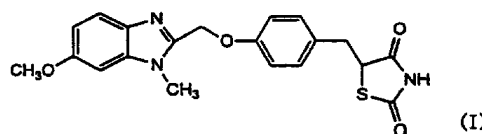
代理人 曹 雯 钟守期

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 稠合杂环化合物的盐酸盐

[57] 摘要

本发明涉及具有优良的降血糖作用等的下述结构式(I)表示的化合物 5 - (4 - (6 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 1H - 苯并咪唑 - 2 - 基甲氧基) 苯甲基) 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮的盐酸盐。



ISSN 1008-4274

1、5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮的盐酸盐。

2、含有权利要求1所述的化合物作为有效成分的高血糖的预防药或治疗药。

3、含有权利要求1所述的化合物作为有效成分的糖耐量减低的预防药或治疗药。

4、含有权利要求1所述的化合物作为有效成分的糖尿病并发症的预防药或治疗药。

5、含有权利要求1所述的化合物作为有效成分的胰岛素抗性引起的疾病的预防药或治疗药。

6、权利要求1所述的化合物在制备用于改善胰岛素抗性的药物中的应用。

7、权利要求1所述的化合物在制备用于预防或治疗高血糖的药物中的应用。

8、权利要求1所述的化合物在制备用于预防或治疗糖尿病并发症的药物中的应用。

9、权利要求1所述的化合物在制备用于预防或治疗糖耐量减低的药物中的应用。

## 稠合杂环化合物的盐酸盐

## 技术领域

5 本发明涉及改善高血糖、糖耐量减低 ( Impaired Glucose Tolerance: IGT) 状态、糖尿病并发症 (例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠状动脉疾病等)、高血脂以及妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus: GDM)、多囊卵巢综合症等胰岛素抗性引起的疾病等, 具有优良口服吸收性的稠合杂环化合物的盐酸盐。

10 而且, 本发明还涉及含有稠合杂环化合物的盐酸盐作为有效成分的糖尿病、高血糖、糖耐量减低、糖尿病并发症 (例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠状动脉疾病)、高血脂、肥胖症、高血压、脂肪肝、动脉硬化、胰岛素抗性引起的疾病、妊娠糖尿病、多囊卵巢综合症、心血管性疾病 (例如缺血性心脏病)、粥样动脉硬化或缺血性心脏病引起的细胞损伤 (例如, 脑中风引起的脑损伤)、痛风、炎症性疾病 (例如骨关节炎、疼痛、发热、风湿性关节炎、炎症性肠炎、痤疮、晒伤、干癣、湿疹、变应性疾病、哮喘、GI 溃疡、恶病质、自身免疫疾病、胰炎)、癌、骨质疏松、白内障等的预防剂和治疗剂。

15 另外, 本发明还涉及具有优良的胰岛素抗性改善作用、降血糖作用、抗炎症作用、免疫调节作用、醛糖还原酶抑制作用、5-脂氧合酶抑制作用、过氧化脂质生成抑制作用、PPAR 活化作用、抗骨质疏松作用、白三烯拮抗作用、脂肪细胞化促进作用、癌细胞增殖抑制作用、钙拮抗作用的稠合杂环化合物的盐酸盐。

## 25 背景技术

以前, 作为糖尿病、高血糖的治疗药, 一直使用胰岛素以及甲苯磺丁脲、格列吡嗪等磺酰脲化合物。最近, 作为非胰岛素依赖性糖尿病治疗药, 已知曲格列酮、吡格列酮、rosiglitazone 等噻唑烷二酮衍生物。

30 特别是 5- [4- (6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基) 苯甲基] 噻唑烷-2, 4-二酮在特开平 9-295970、EP 第 0745600 号和 US 第 5886014 号中已有报道。但是, 作为本发明化合

物的盐酸盐不仅在上述文献中没有记载生物试验数据，也没有具体记载物理性质。

### 发明内容

5 本发明人等对改善高血糖、糖耐量减低状态、糖尿病并发症、高血脂以及妊娠糖尿病、多囊卵巢综合症等胰岛素抗性引起的疾病等的化合物的合成及其药理活性进行了悉心的研究，结果发现通过将公知的稠合杂环化合物制成盐酸盐可以发挥优良的药理活性。

10 也就是，将作为公知的稠合杂环化合物的上述 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮制成盐酸盐得到的新型稠合杂环化合物的盐酸盐，与其游离体（未形成盐的化合物）相比，溶解性显著改善，可发挥优良的口服吸收性。基于这种优良的口服吸收性，以更少的量即可确保足够的血药浓度，能够获得优良的药理活性。

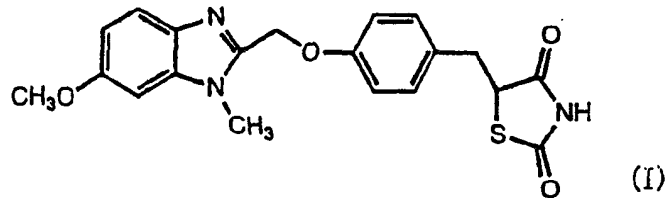
15 本发明是 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮的盐酸盐（以下称为化合物 A）。

而且，本发明是含有化合物 A 作为有效成分的糖尿病、高血糖、糖耐量减低、糖尿病并发症（例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠状动脉疾病）、高血脂、肥胖症、高血压、脂肪肝、动脉硬化、胰岛素抗性引起的疾病、妊娠糖尿病、多囊卵巢综合症、心血管性疾病（例如缺血性心脏病）、粥样动脉硬化或缺血性心脏病引起的细胞损伤（例如，脑中风引起的脑损伤）、痛风、炎症性疾病（例如骨关节炎、疼痛、发热、风湿性关节炎、炎症性肠炎、痤疮、晒伤、干癣、20 湿疹、变应性疾病、哮喘、GI 溃疡、恶病质、自身免疫疾病、胰炎）、癌、骨质疏松、白内障等的预防剂和治疗剂。

更详细地说，本发明是含有化合物 A 作为有效成分的胰岛素抗性改善剂、降血糖剂、抗炎剂、免疫调节剂、醛糖还原酶抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、过氧化脂质生成抑制剂、PPAR 活化剂、抗骨质疏松剂、白三烯拮抗剂、脂肪细胞化促进剂、癌细胞增殖抑制剂、钙拮抗剂。30

作为本发明化合物 A 的游离体的 5-[4-(6-甲氧基-1-甲

基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮(以下称为化合物B)具有下述结构式(I)。



- 5       另外，上述化合物A具有各种异构体。例如存在由于噻唑烷环的5位碳原子的不对称性产生的光学异构体。上述结构式(I)中，基于这些手性碳原子产生的立体异构体及这些异构体的等量及非等量混合物均用单一的式表示。因此，这些异构体及这些异构体的混合物均包括在本发明中。
- 10       而且，上述化合物A由于在大气中放置或进行重结晶，有时会吸收水分或重结晶溶剂形成溶剂合物，这种溶剂合物也包括在本发明中。

本发明的化合物A可以首先按照下述实施例的(1)合成化合物B，再按照公知的方法，象实施例的(2)那样制成盐酸盐。

- 15       本发明的化合物A作为糖尿病、高血糖、糖耐量减低、糖尿病并发症(例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠状动脉疾病)、高血脂、肥胖症、高血压、脂肪肝、动脉硬化、胰岛素抗性引起的疾病、妊娠糖尿病、多囊卵巢综合症、心血管性疾病(例如缺血性心脏病)、粥样动脉硬化或缺血性心脏病引起的细胞损伤(例如，脑中风引起的
- 20       脑损伤)、痛风、炎症性疾病(例如骨关节炎、疼痛、发热、风湿性关节炎、炎症性肠炎、痤疮、晒伤、干癣、湿疹、变应性疾病、哮喘、GI溃疡、恶病质、自身免疫疾病、胰炎)、癌、骨质疏松、白内障等的预防剂和治疗剂是有用的。

- 作为本发明化合物A的给药方式，例如采用片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或糖浆剂等的口服给药，或采用注射剂、栓剂或滴眼剂等的非口服给药。这些制剂可以使用赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂、矫味剂、稀释剂等添加剂按照公知的方法制备。
- 25

其中，赋形剂例如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等糖衍生物；玉米淀粉、马铃薯淀粉、 $\alpha$ -淀粉、糊精、羧甲基淀粉等淀粉衍生物；结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、内部交联羧甲基纤维素钠等纤维素衍生物；阿拉伯胶；葡聚糖；支链淀粉等有机赋形剂；以及轻质硅酸酐、合成硅酸铝、硅酸铝酸镁等硅酸盐衍生物；磷酸钙等磷酸盐；碳酸钙等碳酸盐；硫酸钙等硫酸盐等无机赋形剂。

润滑剂例如硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁等硬脂酸金属盐；滑石；胶态二氧化硅；蜂蜡、鲸蜡等蜡类；硼酸；己二酸；硫酸钠等硫酸盐；乙二醇；富马酸；苯甲酸钠；DL-亮氨酸；脂肪酸钠；月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁等月桂基硫酸盐；硅酸酐、硅酸水合物等硅酸类；以及上述淀粉衍生物等。

粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇以及与上述赋形剂同样的化合物。

崩解剂例如与上述赋形剂同样的化合物以及交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮等化学修饰的淀粉、纤维素类。

稳定剂例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等对羟基苯甲酸酯类；氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇等醇类；苯扎氯铵；苯酚、甲酚等苯酚类；硫汞撒；脱氢醋酸；以及山梨酸。

矫味剂例如通常使用的甜味剂、酸味剂、香料等。

具有本发明化合物A的化合物的盐酸盐的用量根据症状、年龄、给药方法等有所不同，例如口服给药时，对于成人优选根据症状每日下限为0.01mg/kg（优选0.1mg/kg），上限为2000mg/kg（优选500mg/kg，更优选100mg/kg），1次或分数次给药。静脉给药时，对于成人优选根据症状每日下限为0.001mg/kg（优选0.01mg/kg），上限为500mg/kg（优选50mg/kg），1次或分数次给药。

具体实施方式

5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮的盐酸盐

(1) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物B)

将5-甲氧基-N-甲基-1,2-苯二胺(参照特开平9-295970的参考例9)21.8g、5-(4-甲氧基羰基甲氧基苯甲基)噻唑烷-2,4-二酮(参照特开平9-295970的参考例21)63.4g、1,4-二氧六环250ml和浓盐酸750ml的混合液加热回流60小时。用冰冷却反应混合物后,过滤收集析出物。向该析出物中加入5%碳酸氢钠水溶液800ml,在室温下搅拌2小时。过滤收集不溶物,溶解于N,N-二甲基甲酰胺1000ml和甲醇200ml的混合液中,再加入活性炭脱色。  
10 过滤除去活性炭后,将溶剂浓缩至约50ml。向其中加入乙醚750ml,在室温下放置2天后,过滤收集析出物,得到具有熔点267℃-271℃、Rf值=0.68(硅胶薄层色谱法,5%乙醇-二氯甲烷溶液)的目的化合物20.1g。

15 (2) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮的盐酸盐(化合物A)

将(1)中得到的5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物B)10.6g和4N盐酸-1,4-二氧六环100ml的混合物在室温下搅拌1小时。  
20 将反应混合物浓缩后,加入乙酸乙酯,过滤收集析出的沉淀物,用乙酸乙酯洗涤,得到具有熔点275-277℃的目的化合物11.0g。

<sup>1</sup>H-核磁共振光谱: δ(ppm):

在氘代二甲基亚砜中,使用TMS(四甲基硅烷)作为内标测定的<sup>1</sup>H-核磁共振光谱(400MHz): δ(ppm)如下所示。

25

3.11 (1H, dd, J=14Hz及 $\nu$ 9Hz), 3.34 (1H, dd, J=14Hz及 $\nu$ 4Hz),  
3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=9Hz及 $\nu$ 4Hz),  
5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (1H, d, J=9Hz)  
7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, 9Hz),  
12.04 (1H, s, 添加D<sub>2</sub>O后消失)。

### 生物试验例

使用自然发病的 8 至 10 周龄的雄性糖尿病大鼠 (ZDF/Gmi-fa/fa)。

5 将试验化合物悬浊于 0.5% CMC 溶液中,以 0.33mg/ml/kg 的用量连续强制口服给药 2 周。

血糖值的测定按照常规方法进行。也就是,将大鼠的尾尖端部位(约 1mm)切断,采用经肝素进行抗凝处理后的血细胞比容管取血,将采集的血液离心分离,用 Glucolader F (A&T) 测定得到的血浆。

10 本发明的化合物即化合物 A、未给药组以及化合物 B 的降血糖作用试验的结果如表 1 所示。

另外,表 1 中的值均为使用 6 只自然发病的糖尿病大鼠 (ZDF/Gmi-fa/fa) 的试验结果值的平均值。

(表 1)

	血糖值 (mg/dl)			
	0 小时	3 天	7 天	14 天
未给药组	456	495	576	590
化合物 B	456	379	409	535
化合物 A	456	228	206	207

15 表 1 的结果表明本发明的化合物即化合物 A 与其游离体即化合物 B 相比,显示优良的降血糖作用。

另外,未给药组的血糖值相反随着时间的经过上升。

### 溶解性试验例

20 向日本药典第 1 液(在氯化钠 2.0g 中加入盐酸 7.0ml 和水溶解,定容至 1000ml 得到的液体)200ml 中加入化合物 A 或化合物 B 40mg,在 300ml 的锥形烧杯中 37℃ 下用搅拌器搅拌。1 小时后,取样 10ml,使用 Acrodisk LC13 (PVDF, German Science 公司生产),进行过滤。弃去最初的 3ml,将以后的 7ml 收集到试管中。用全容移液管精  
25 确地移取其中 5ml,移入预先精确加入甲醇 2ml 的试管中,混合。

定量采用 HPLC,由按照下述制作的标准曲线确定溶解度。

标准曲线通过以 400µg/ml、100µg/ml、20µg/ml 的浓度制备化



合物 A 的甲醇标准溶液，向各标准溶液 2mL 中加入日本药典第 1 液 5mL，混合，用 HPLC 定量制作而成。

HPLC 条件

- 分析柱: L-column ODS (4.6 mmID × 15cm, (财) 化学物质评价
- 5 研究机构制)
- 流动相: 0.01mol/L 醋酸缓冲液 (pH5.0) / 乙腈混合液 (13:7)
- 流速: 每分钟约 1.0mL
- 柱温度: 40℃
- 检测器: 紫外吸光光度计 (测定波长: 290nm)

10 结果如表 2 所示。

(表 2)

	0 小时	1.0 小时后的溶解度 (μg/mL)
化合物 B	0.0	41.0
化合物 A	0.0	86.4

由表 2 的结果可知将化合物 B 制成盐酸盐得到的化合物 A 与化合物 B 相比，溶解度显著提高。

### 15 制剂例

含有本发明的化合物 A 作为有效成分的制剂可以按照下述方法制备。

#### 制剂例 1. 散剂

20 使用振动碾磨机将本发明的化合物即化合物 A 4g、聚乙烯吡咯烷酮 10g 和羟丙基甲基纤维素 (商品名: TC-5E, 信越化学工业 (株) 制) 0.5g 混合粉碎 30 分钟, 得到散剂。

#### 制剂例 2. 胶囊剂

25 将化合物 A 20g 和聚乙烯吡咯烷酮 20g 溶解于丙酮 100g 和乙醇 100g 的混合溶剂中, 使用流化床造粒机, 将混合液喷雾至交联羧甲基纤维素钠 200g 中, 得到颗粒。向该颗粒 10g 中混合羟丙基甲基纤维素 (商品名: TC-5E, 信越化学工业 (株) 制) 0.1g 和乳糖 1.9g。其次, 将该混合物中的 0.24g 填充至明胶胶囊中, 得到胶囊剂。该胶囊剂每 1 个胶囊中含有 0.1g 化合物 A。

#### 制剂例 3. 片剂

将化合物 1g 和聚乙烯吡咯烷酮 1g 溶解于丙酮 5g 和乙醇 5g 的混合溶剂中，其次使用旋转式蒸发器在减压条件下蒸馏除去有机溶剂。将这样得到的固体物质粉碎，得到细粒。向该细粒 1g 中混合结晶纤维素 0.25g、低取代度羟丙基纤维素 0.25g、羟丙基甲基纤维素（商品名：5 TC-5E，信越化学工业（株）制）0.05g、乳糖 0.18g 和硬脂酸镁 0.2g 后，用打片机打片，得到片剂。

本发明的化合物 5 - [4 - (6 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 1H - 苯并咪唑 - 2 - 基甲氧基) 苯甲基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮的盐酸盐显示优良的胰岛素抗性改善作用、降血糖作用、抗炎症作用、免疫调节作用、醛糖 10 还原酶抑制作用、5 - 脂氧合酶抑制作用、过氧化脂质生成抑制作用、PPAR 活化作用、抗骨质疏松作用、白三烯拮抗作用、脂肪细胞化促进作用、癌细胞增殖抑制作用、钙拮抗作用。

因此，本发明的化合物作为糖尿病、高血糖、糖耐量减低、糖尿病并发症（例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠状动脉疾病）、15 高血脂、肥胖症、高血压、脂肪肝、动脉硬化、胰岛素抗性引起的疾病、妊娠糖尿病、多囊卵巢综合症、心血管性疾病（例如缺血性心脏病）、粥样动脉硬化或缺血性心脏病引起的细胞损伤（例如，脑中风引起的脑损伤）、痛风、炎症性疾病（例如骨关节炎、疼痛、发热、风湿性关节炎、炎症性肠炎、痤疮、晒伤、干癣、湿疹、变应性疾病、20 哮喘、GI 溃疡、恶病质、自身免疫疾病、胰炎）、癌、骨质疏松、白内障等的预防剂和治疗剂是有用的。