(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P921454 A2

HR P921454 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP[6]: C 07 C 259/06
A 61 K 31/16

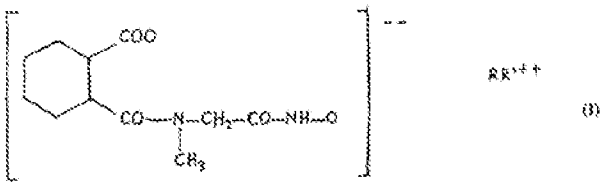
(21) Broj prijave: P921454A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 22.12.1992.
(43) Datum objave prijave patenta: 28.02.1995.

(31) Broj prve prijave: MI 91 003448 (32) Datum podnošenja prve prijave: 23.12.1991. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IT

(71) Podnositelj prijave: **Laboratori Guidotti S. p. A., Via Trieste 40, 56100 Pisa, IT**
(72) Izumitelj: **Raffaello Giorgi, Viale delle Piagge, 9, 56100 Pisa, IT**
Alessandro Subissi, Localita "Le Pescine", 5 - Calci, 56010 Pisa, IT
Luigi Turbanti, Via N. Sauro 5/A, 56123 Pisa, IT
(74) Zastupnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

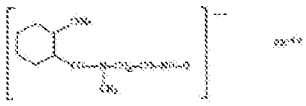
(54) Naziv izuma: **STABILNE SOLI (+)-(1S,2R)-2-(/N-(2-HIDROKSIAMINO-2-OKSOETIL)-N-METILAMINO/KARBONIL)-CIKLOHEKSAN-1-KARBONSKE KISELINE, POSTUPAK ZA NJIHOVO DOBIVANJE I PREPARATI KOJI IH SADRŽE**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nove soli (+)-(1S,2R)-2-(/N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino)karbonil)cikloheksan-1-1karbonske kiseline s metalima i organskim lužinama, predstavljene općom formulom:



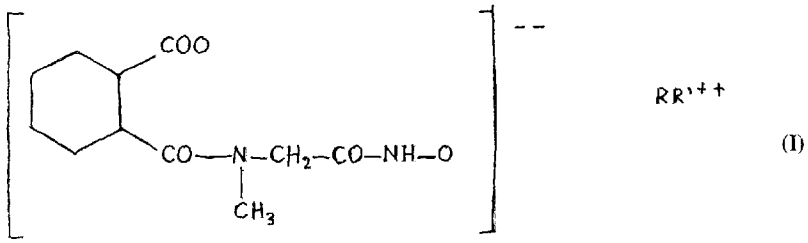
(I)

gdje R i R', uzeti zajedno, predstavljaju dvovalentni kation odabran od kalcija, etilendiamina i drugih farmaceutski prihvatljivih kationa ili organskih lužina, ili, kada R' predstavlja H+, R predstavlja natrij, kalij, imidazol skupinu, lizin, holin, dietanolamin, arginin ili histidin. Soli iz izuma pokazuju ACE-inhibitorno djelovanje i prema tome su korisne kao aktivni sastojci u antihipertenzivnim lijekovima. Postpak za dobivanje opisanih soli poželjno obuhvaća reakciju polazne kiseline, zaštićene benzil skupinom, sa pogodnim hidratom, karbonatom ili organskom lužinom, pod uvjetima hidrogenacije i u prisustvu katalizatora za hidrogenaciju.



HR P921454 A2

Sadašnji izum se odnosi na nove soli (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino] karbonil] ciklo heksan-1-karbonske kiseline sa metalnim i organskim lužinama, koje pokazuju hipertenzivno djelovanje, na postupak za njihovo dobivanje i na njihovo korištenje u farmaceutskim proizvodima, pri čemu navedene soli imaju opću formulu:



(I)

gdje R i R', uzeti zajedno, predstavljaju dvovalentni kation odabran od kalcija, etilen diamina i drugih farmaceutski prihvatljivih kationa ili organskih lužina, ili, kada R' predstavlja H+, R predstavlja natrij, kalij, imidazol skupinu, lizin, holin, dietilamin, arginin ili histidin. (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-Hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil} ciklo heksan-1-karbonska kiselina (1) (D.C.I. Idrapril) je spoj opisan u Europskoj patentnoj prijavi br. 89106304.2 kao novo ACE-inhibitorsko sredstvo koje, prema tome, pokazuje antihipertenzivno djelovanje.

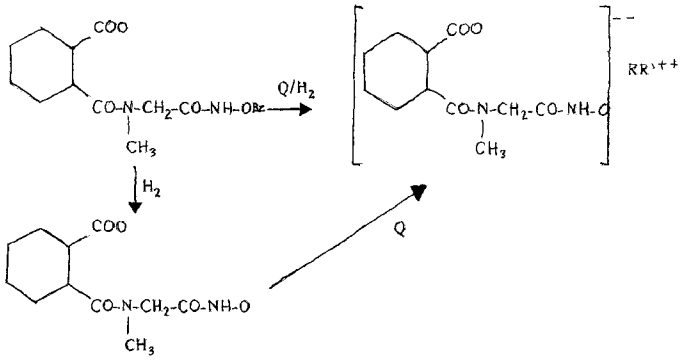
Ova kiselina, kada se čuva izložena zraku pod normalnim uvjetima vlažnosti i temperature, podliježe procesu samorazlaganja koji dovodi do stvaranja nečistoća koje, razumije se, nisu kompatibilne sa terapeutskom primjenom. Proces samorazlaganja, kada se kiselina drži pod navedenim uvjetima, ubrzava se s povećanjem temperature.

Sada je nađeno, što čini glavni predmet sadašnjeg izuma, da nove soli iz izuma, definirane gore, ne podliježu opisanim procesima samorazlaganja.

Kao što će se zapaziti iz izloženih eksperimentalnih podataka, soli iz izuma, pogotovo ako su dobro pročišćene, pod normalnim uvjetima okoline predstavljaju stabilne spojeve. Svoj sastav ne mijenjaju niti kada se čuvaju same po sebi (u čvrstom stanju), niti u farmaceutskim preparatima (tabletama, pilulama, kapsulama, liofiliziranim preparatima i slično) namijenjenim njihovoj terapeutskoj primjeni. Korištenje opisanih soli u lijekovima omogućava da se izbjegnu skupe zaštitne mjere koje bi inače bilo neophodno poduzimati da bi se slobodna kiselina čuvala i formulirala u farmaceutske preparate.

Dobivanje spojeva iz izuma zasnovano je na postupku koji se sastoji u tome što spoj odabran od (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-benzil-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (2) i (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (1), reagira sa spojem odabranim od hidrata i karbonata, ili drugih pogodnih soli alkalnih i zemnoalkalnih metala definiranih gore, kao i organskih baza, u organskom otapalu ili u njegovoj smjesi s vodom, pri čemu se reakcija, u slučaju polaznog proizvoda formule (2), odvija uz istodobnu hidrogenolizu zaštitne benzil skupine korištenjem vodika na atmosferskom tlaku, u prisustvu pogodnog katalizatora za hidrogenaciju, i pri čemu se postupak okončava izoliranjem željene soli opisane kiseline.

Postupak iz izuma ilustriran je sljedećom shemom sinteze:



gdje Q predstavlja navedeni hidroksid, alkalnu sol, kalcijevu sol ili organsku lužinu. U opisanom postupku, poželjni katalizator za hidrogenaciju predstavlja paladij na ugljenu, ali mogu se koristiti i PtO_2, Rh/Al_2O_3 i Raney nikal.

Što se tiče organskog otapala, osim metanola i etanola pogodni su i propanol, tetrahidrofuran i dioksan.

U primjerima datim u daljnjem tekstu, koji izum ilustriraju ali ga ne ograničavaju, opisani su konkretni aspekti, kemijske i fizičke osobine spojeva iz izuma.

Primjer 1

Kalcijeva sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

Snažno miješanoj suspenziji 15.2 g kalcijevog hidroksida u vodi (152 ml) pod atmosferom dušika dodata je otopina 75 g (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-benzilhidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (2) u metanolu (1150 ml), pa je miješanje vršeno 20 minuta na 20ºC pod atmosferom dušika.

Po dodatku 15 g 10% Pd/C suspendiranog u 152 ml vode, hidrogenacija proizvoda vršena je 3 sata na 20ºC, uz početni tlak H2 od 1 bar.

Po prestanku apsorbiranja vodika (ukupno je apsorbirano oko 5000 ml), katalizator je filtriran i ispran smjesom voda/metanol (1/1) (300 ml) pa je filtrat, zajedno s tekućinom od ispiranja, koncentriran pod vakuumom na 40ºC sve dok nije uklonjen sav metanol.

Tako dobivena suspenzija je tretirana sa dva puta po 200 ml metanola, pa je zatim, još uvijek pod vakuumom na 40ºC, uklonjeno cjelokupno otapalo.

Konačna suspenzija je hlađena 20 sati na 0-4ºC, talog je filtriran i filtar je ispran sa 70 ml vode prethodno ohlađene na 0-4ºC.

Dobiveno je 55 g čvrste supstancije boje slonovače (3) (prinos 85%), sa sljedećim kemijskim i fizičkim karakteristikama:

Točka topljenja:	>250ºC	
$[a]_D^{20}$:	+ 35.3º (c=1, H_2O)	
Teški metali:	< 30 ppm	
Sumporni pepeo:	40.6% (na proizvodu u dobivenom stanju)	
Ca (EDTA):	11.7%	
K.F.:	7.8%	
Etanol:	400 ppm	
TLC:	Stacionarna faza	ploče sa silikagelom Merck F254
	Mobilna faza	nBuOH/AcOH/H_2O (6/2/2)
	Jedina mrlja na	R_f = 0.7
HPLC:	Nukleosil stupac	C_{13}5µ (250 x 4.6)
	Eluent	CH_3CN/H_3PO_4 0.1% (20/80)
	Protok	0.8 ml/min
	Valna dužina	214 nm
	Injekcija	20 ml 0.01% otopine u CH_3CN/H_2O (20/80)

Hiralna čistoća ispitana je pomoću HPLC na hiralnom stupcu:

Hiralni stupac	AGP
Eluent	CH_3CN/pufer pH 4.1 (1/99)
Protok	0.7 ml/min
Valna dužina	214 nm
Injekcija	20 µl 0.01% otopine u CH_3CN/H_2O (1/99)
Kemijska čistoća	ukupne nečistoće 0.5%
Optička čistoća	>98%.

Primjer 2

Kalcijeva sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

Suspenziji 15.2 g kalcijevog hidroksida u 1500 ml vode dodato je, uz snažno miješanje i pod atmosferom dušika, 50 g (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (1), pa je smjesa miješana još 60 minuta na 20°C.

Tako dobivena svijetla suspenzija je filtrirana (na papiru), pa je filtrat koncentriran pod vakuumom na 40°C do volumena od 200 ml.

Nakon 24 sata hlađenja na 0-4°C, staloženi proizvod je filtriran i filtar je ispran sa 50 ml vode prethodno ohlađene na 0-4°C.

Dobiveno je 48.2 g čvrste supstancije boje slonovače (3) (prinos 84%), sa sljedećim karakteristikama:

Točka topljenja:	>250°C
$[a]_D^{20}$:	+ 34.8° (c=1, H_2O)
Ca (EDTA):	10.1%
K.F.:	9.04%

TLC: Stacionarna faza ploče sa silikagelom Merck F254
Mobilna faza nBuOH/AcOH/H_2O (6/2/2)
Samo jedna mrlja

HPLC: Analitička i hiralna kromatografija vršene pod uvjetima navedenim u primjeru 1.

Kemijska čistoća ukupne nečistoće 1.0%
Optička čistoća >98%.

Primjer 3

Natrijeva sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

70 g spoja (2) dodato je, uz miješanje na 20°C, otopini 7.6 g natrijevog hidroksida u 95% etanolu (1050 ml). Otopini je, pod atmosferom dušika, dodato 7 g 10% Pd/C suspendiranog u 35 ml vode, pa je hidrogenacija vršena 3 sata na 20°C, uz početni tlak H2 od 1 bar.

Po prestanku apsorbiranja vodika (ukupno je apsorbirano 4850 ml), katalizator je filtriran i ispran dva puta sa po 150 ml 95% etanola. Filtrat je kombiniran sa tekućinom od ispiranja, pa je koncentriran do malog volumena pod vakuumom na 30°C. Ostatku je dodato dva puta po 200 ml acetona uz ponovno koncentriranje do malog volumena, pa je na kraju ostatak razblažen sa 200 ml acetona i staloženi proizvod je filtriran, uz ispiranje filtera acetonom (100 ml).

Dobiveno je 56 g spoja (4) kao higroskopne, bijele čvrste supstancije sa sljedećim kemijskim i fizičkim karakteristikama:

$[a]_D^{20}$:	+ 26.0° (c=1, H_2O)
Teški metali:	< 20 ppm
Sumporni pepeo:	19% (na proizvodu u dobivenom stanju)
Ca (EDTA):	11.7%
Etanol:	1.1%
Aceton:	5.8%

TLC: Stacionarna faza ploče sa silikagelom Merck F254
Mobilna faza nBuOH/AcOH/H_2O (6/2/2)
Jedina mrlja na $R_f = 0.7$

HPLC: Analitička i hiralna kromatografija vršene pod uvjetima navedenim u primjeru 1.

Kemijska čistoća ukupne nečistoće 2.0%
Optička čistoća >95%.

Primjer 4

L-lizinska sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

21 g lizina otopljenog u vodi (38 ml) dodato je, uz miješanje, otopini spoja (2) u 95% etanolu (725 ml). Ovoj otopini je, pod atmosferom dušika, dodato 5 g 10% Pd/C, pa je hidrogenacija vršena 3 sata na 20°C uz početni tlak H2 od 1 bar.

Po prestanku apsorbiranja vodika (apsorbirano je 3600 ml H_2), katalizator je filtriran na papiru i ispran dva puta sa po 150 ml apsolutnog etanola.

Filtrat je kombiniran s tekućinom od ispiranja i koncentriran do suha pod vakuumom na 30°C, ostatku je dva puta dodato po 200 ml acetona i zatim su isparljive supstancije uklonjene pod vakuumom. Dobivenom ostatku je ponovo dodat aceton (200 ml), pa je smjesa filtrirana i na filteru isprana acetonom (100 ml).

Dobiveno je 49 g spoja (5) kao bijele, higroskopne čvrste supstancije. HPLC analiza je vršena pod uvjetima iz primjera 1. Ukupne nečistoće 4%.

Primjer 5

Kalijeva sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

Korištenjem istog postupka kao u primjeru 4, uz odgovarajuću zamjenu reagenasa, dobivena je bijela, vrlo higroskopna čvrsta supstancija sljedećih kemijskih i fizičkih karakteristika:

TLC:	Stacionarna faza	ploče sa silikagelom Merck F254
	Mobilna faza	nBuOH/AcOH/H_2O (6/2/2)
	Jedina mrlja na	$R_f = 0.7$
HPLC:	Analitička i hiralna kromatografija vršene pod uvjetima navedenim u primjeru 1.	
	Kemijska čistoća	ukupne nečistoće 4.0%
	Optička čistoća	>90%.

Primjer 6

Imidazolska sol (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline

Korištenjem istog postupka kao u primjeru 4, uz odgovarajuću zamjenu reagenasa, dobiven je higroskopan, smolasti proizvod.

HPLC analiza vršena je pod uvjetima navedenim u primjeru 1. Nečistoće 10%.

Spoj (1) i spojevi iz primjera 1 i 3, koji su dobiveni u čvrstom stanju, pa ih je s fizičke točke gledišta bilo moguće mjeriti i izvršiti njihovu karakterizaciju, podvrgnuti su testiranju relativne stabilnosti na 60°C na zraku, prema sljedećoj metodi.

2 g supstancije postavi se u termostatiranu pečnicu na 60°C i drži u njoj predviđeni vremenski period, nakon čega se vrši HPLC analiza kako bi se odredila čistoća i prisustvo mogućih nečistoća u spoju.

Oprema: Sustav za dovod otapala		Waters 600E
	Detektor apsorbancije	Waters 484
	Injekcijska petlja	20 µ
	Modul za obradu podataka	Integrato Waters 745
	Nukleosil stupac	C_{18} 5µ (250 x 4.6)
	Mobilna faza	CH_3CN/H_3PO_4 0.01% (20/80)
	Protok	0.9 ml/min
	Valna dužina	214 nm
Priprema uzorka:		20 mg uzorka otopi se u 100 ml H_2O/CH_3CN (80/20)
Injekcija:		20 µ

Retencijsko vrijeme: 7.9 min.

Rezultati su prikazani u tablici 1. U prvom stupcu su prikazani i podaci za samu kiselinu formule (1), testiranu na isti način.

Soli iz izuma također, unutar pogodnog opsega doza, po snazi i trajanju djelovanja mogu se uporediti s kiselinom (1). Ova farmakološka ekvivalencija eksperimentalno je pokazana usporedbom kiseline (1) s kalcijevom soli iz primjera 1. Rezultati eksperimenta prikazani su u tablici 2.

TABLICA 1

Spoj	Spoj(1) (kiselina)		Primjer 1 (Ca sol)		Primjer 3 (Na sol)	
Vrijeme	Čistoća(%)	Nečist.(%)	Čistoća(%)	Nečist.(%)	Čistoća(%)	Nečist.(%)
0	99.0	0.5	99.5	0.5	98.0	2.0
4 sata	98.8	0.5	99.0	0.5	97.8	2.0
24 sata	97.8	1.0	98.5	0.5	97.3	2.0
48 sati	97.0	2.0	99.0	0.5	93.8	5.0
72 sata	94.7	3.4	98.5	0.5	88.0	8.0
6 dana	91.0	6.4	99.0	0.5	85.3	15.0
7 dana	89.3	8.3	98.0	0.5	84.4	15.0
8 dana	86.6*	10.4	99.0	0.5	82.3	16.0
9 dana	84.6*	11.8	99.5	0.5	78.0	20.0
14 dana	67.3*	22.0	99.0	0.5	75.0	22.0
20 dana	22.6*	64.4	99.5	0.5	60.0	36.0

* Otopljeni uzorak

TABLICA 2

	Inhibiranje povećanja tlaka pod djelovanjem Angiotenzina I kod budnog štakora ED_{50}(μmol jed. kg^{-1}, oralno davanje) pri 95% pouzdanosti	Farmakokinetika kod psa pri dozi od 8 μmol spoja kg^{-1}, oralno davanje PIK* (mg min/ml)	F(%)
Kiselina (1)	2.83 (0.12-8.13)	82 ± 12	27
Primjer 1	3.06 (0.43-7.40)	189 ± 56	62

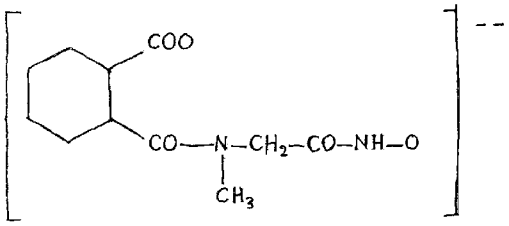
* PIK = površina ispod krivulje (koncentracija lijeka u plazmi)

Soli iz sadašnjeg izuma su aktivni sastojci za dobivanje farmaceutskih preparata za oralnu i parenteralnu primjenu. Takvi preparati i formulacije dobivaju se dobro poznatim farmaceutskim tehnikama, uz korištenje uobičajenih ekscipijenata, nosača i otapala.

Što se tiče oralnog davanja, predviđene su doze od 25 do 150 mg dnevno, odnosno za parenteralno davanje 2.5 do 25 mg dnevno.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Stabilne soli (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline, predstavljene općom formulom:



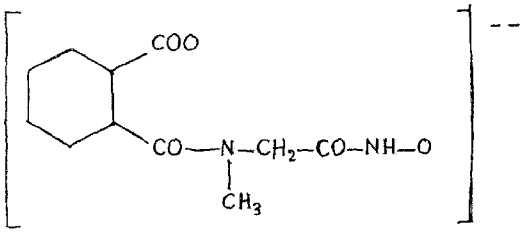
(I)

naznačene time, što R i R', uzeti zajedno, predstavljaju dvovalentni kation odabran od kalcija, etilen diamina i drugih farmaceutski prihvatljivih kationa ili organskih lužina, ili, kada R' predstavlja H+, R predstavlja natrij, kalij, imidazol skupinu, lizin, holin, dietanolamin, arginin ili histidin.

2. Soli iz zahtjeva 1, **naznačene time**, što pokazuju ACE-inhibitorno djelovanje.
3. Postupak za dobivanje soli formule (I) iz zahtjeva 1, **naznačen time**, što spoj odabran od (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-benzil-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (2) i (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline (1), reagira sa spojem odabranim od hidrata i karbonata, ili drugih pogodnih soli alkalnih i zemnoalkalnih metala definiranih gore, kao i organskih lužina, u organskom otapalu ili u njegovoj smjesi s vodom, pri čemu se reakcija, u slučaju polaznog proizvoda formule (2), odvija uz istodobnu hidrogenolizu zaštitne benzil skupine korištenjem vodika na atmosferskom tlaku, u prisustvu pogodnog katalizatora za hidrogenaciju, i pri čemu se postupak okončava izoliranjem željene soli opisane kiseline (1).
4. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što se smjesa kiseline formule (2) sa spojem odabranim od hidrata i karbonata alkalnih ili zemnoalkalnih metala, ili organskih lužina, podvrgava reakciji s vodikom na atmosferskom tlaku, u prisustvu katalizatora za hidrogenaciju.
5. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što je zemnoalkalni metal kalcij.
6. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što je alkalni metal odabran od natrija i kalija.
7. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što je katalizator za hidrogenaciju paladij na ugljenu.
8. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što je organsko otapalo odabran od propanola, tetrahidrofurana i dioksana.
9. Preparat, **naznačen time**, što kao aktivni sastojak sadrži sol iz zahtjeva 1, zajedno sa uobičajenim ekscipijentima i nosačima.
10. Preparat prema zahtjevu 9, **naznačen time**, što pokazuje antihipertenzivno djelovanje.

SAŽETAK

Izum se odnosi na nove soli (+)-(1S,2R)-2-{[N-(2-hidroksiamino-2-oksoetil)-N-metilamino]karbonil}cikloheksan-1-karbonske kiseline s metalima i organskim lužinama, predstavljene općom formulom:



(I)

gdje R i R', uzeti zajedno, predstavljaju dvovalentni kation odabran od kalcija, etilendiamina i drugih farmaceutski prihvatljivih kationa ili organskih lužina, ili, kada R' predstavlja H+, R predstavlja natrij, kalij, imidazol skupinu, lizin, holin, dietanolamin, arginin ili histidin. Soli iz izuma pokazuju ACE-inhibitorno djelovanje i prema tome su korisne kao aktivni sastojci u antihipertenzivnim lijekovima.

Postupak za dobivanje opisanih soli poželjno obuhvaća reakciju polazne kiseline, zaštićene benzil skupinom, sa pogodnim hidratom, karbonatom ili organskom lužinom, pod uvjetima hidrogenacije i u prisustvu katalizatora za hidrogenaciju.