

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

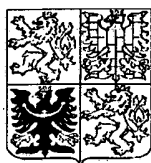
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

778-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 09. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.09.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/1030**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DK96/00383**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/10239**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/04
C 07 D 223/16
C 07 D 307/79
A 61 K 31/55

(71) Přihlášovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Hansen Louis Brammer, Vaerloose, DK;

Amsler Rolf Emil, Allerød, DK;

McGraw Scott Eugene, Stenlose, DK;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kyselé adiční soli 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinových sloučenin

(57) Anotace:

Krystalické soli /S/ /+/-8-chlor-5-/5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl/-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, jejich příprava a použití jako terapeutik.

CZ 778-98 A3

Kyselé adiční soli 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinových sloučenin

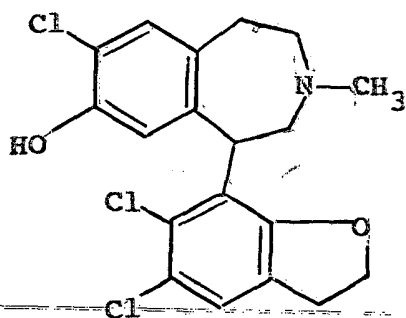
Oblast techniky

Vynález se týká krystalických solí (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, způsobu jejich přípravy a použití jako terapeutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

V mezinárodní patentové přihlášce č. WO 93/17012 se popisuje třída sloučenin, které mají silně antidopaminergní účinky, takže jsou vhodné k léčení poruch centrální nervové soustavy spojených s poruchami dopaminového D-1 receptorového systému, tj. psychozy, bolesti, deprese a Parkinsonovy nemoci.

V příkladu 3 mezinárodní přihlášky č. WO 93/17012 se popisuje příprava (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu vzorce I



(I)

Vzhledem k špatné rozpustnosti uvedené sloučeniny, je vhodné, aby se sloučenina vzorce I při použití jako terapeutický prostředek používala ve formě kyselé adiční soli.

Dále bylo zjištěno, že některé kyselé adiční soli

25.03.98

sloučeniny vzorce I vytvářejí různé polymorfní formy. Toto je farmaceuticky nepřijatelné vzhledem k možnosti, že se sůl objeví ve více než jedné krystalické formě, což způsobuje nesnáze při předpovídání, jak budou různé tělesné části reagovat na různé krystalické formy.

Pro komerční použití je všeobecně důležité mít fyzilogicky přijatelnou sůl s dobrou biologickou použitelností, dobrými vlastnostmi pro zpracování a reprodukovatelností krystalické formy.

Bylo nyní s překvapením zjištěno, že lze získat řadu nových farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí sloučeniny vzorce I v reprodukovatelné krystalické formě.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je řada krystalických solí (S)(+)-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, hemifumarátu; (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, L(+)-hemitartrátu; (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, maleátu, a (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu, L(+)-mandelátu.

Kyselé adiční soli (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu se připravují rozpuštěním kyseliny příslušné adiční soli a sloučeniny vzorce I ve společném rozpouštědle a krystalizací vzniklé soli z roztoku.

Příklady společných rozpouštědel zahrnují nižší alifatické alkoholy, jako je ethanol, methanol, 2-propanol, 2-butanol a 1-hexanol, a rozpouštědla, jako je isobutylmethylketon a tetrahydrofuran.

Předmětem vynálezu jsou rovněž farmaceutické prostředky obsahující krystalické soli (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-

benzazepin-7-olu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Prostředky podle tohoto vynálezu se obvykle upravují pro orální podávání, avšak sestavy pro rozpouštění k parenterální aplikaci jsou rovněž zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Farmaceutický prostředek je obvykle upraven do jednotkové dávky, která obsahuje 0,01 až 1000 mg účinné látky pro orální dávkování. Typická dávka pro antipsychotický účinek se pohybuje mezi 0,1 až 400 mg, s výhodou mezi 1,0 až 200 mg na den, rozdělena na 2 až 3 dávky, podává-li se orálně.

Výhodné jednotkové dávkové formy v tuhé formě zahrnují tablety nebo kapsule, v kapalně formě pak roztoky, suspenze, emulze, elixíry nebo kapsule jimi plněné, nebo formu sterilních injektovatelných roztoků.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se mohou formulovat obvyklými farmaceutickými postupy.

Obvyklými pomocnými látkami (excipienty) jsou takové farmaceuticky přijatelné organické či anorganické nosičové látky, jež jsou vhodné pro parenterální nebo orální aplikaci a nereagují škodlivě s aktivní sloučeninou.

Jako příklady takových nosičů lze uvést vodu, solné roztoky, alkoholy, polyethylenglykoly, polyhydroxyethoxylovaný ricinový olej, sirup, podzemnicový olej, olivový olej, želatinu, laktozu, mletou sádra, sacharozu, agar, pektin, arabskou klovatinu, amylazu, stearan hořečnatý, talek, kyselinu křemičitou, kyselinu stearovou, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin, pentaerythritolové estery mastných kyselin, hydroxymethylcelulozu a polyvinylpyrrolidon

Farmaceutické přípravky se mohou sterilizovat a v případě potřeby míchat s pomocnými látkami, jako jsou pojiva, maziva, ochranné látky, desintegrační látky, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů a/nebo barvicí látky apod., které nereagují škodlivě s aktivní sloučeninou.

Pro parenterální aplikaci jsou zvláště vhodné injektovatelné roztoky nebo suspenze, s výhodou vodné roztoky s aktivní sloučeninou rozpuštěnou v polyhydroxylovaném ricinovém oleji.

Pro orální podávání jsou vhodné zejména tablety, dražé nebo

kapsule obsahující talkový (mastkový) a/nebo karbohydrátový nosič nebo pojivo apod., přičemž nosičem je s výhodou laktoza a/nebo kukuřičný škrob a/nebo bramborový škrob. Lze používat sirup, elixír apod., může-li se používat sladidlové vehikulum

Typické tablety, které se mohou připravovat obvyklými tabletovacími technikami, obsahují v 1 tabletě

aktivní sloučeniny	10 mg
laktozy	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel ^R	31,4 mg
Amberlite ^R IRP 88	1,0 mg
stearanu hořečnatého	0,25 mg Ph.Eur.

Předmětem vynálezu jsou rovněž způsoby léčení některých nemocí centrální nervové soustavy, spojených s disfunkcemi dopaminového D-1 receptorového systému, např. psychozy, deprese, bolesti a Parkinsonovy nemoci u savců, včetně lidí. Při těchto způsobech léčení se podává účinné množství farmaceuticky přijatelné krystalické soli (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu.

Předmětem vynálezu je dále farmaceuticky přijatelná krystalická sůl (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu pro použití k léčení nemocí centrální nervové soustavy, souvisejících s disfunkcemi dopaminového D-1 receptorového systému, např. psychozy, deprese, bolesti a Parkinsonovy nemoci.

Kyselá adiční soli (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu se podle vynálezu syntetizují a krystalizují ze společných rozpouštědel, jak je popisováno v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Připravuje se (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydroben-

25.03.98

zofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, hemifumarát. 7,97 g (20 mmol) (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu se rozpustí v 99% ethanolu při 70 °C. Přidá se 2,32 g (20 mmol) fumarové kyseliny, roztok se ochladí na 0 °C a výsledná suspenze se přefiltruje. Filtrační koláč se promyje 99% ethanolom (3 x 20 ml) a vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se 8,80 g (96 %) bílého krystalického produktu s teplotou tání (t.t.) 298 °C stanovenou DSC.

Elementární analyza: ($C_{21}H_{20}Cl_3N_1O_4$, 456,8 g/mol)

vypočteno	C 55,22	H 4,41	N 3,07 %
-----------	---------	--------	----------

zjištěno	C 55,30	H 4,45	N 3,94
----------	---------	--------	--------

Nebyly zjištěny žádné odlišné polymorfní formy.

Příklad 2

Připravuje se (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, L(+)-hemihydrát. Postupuje se analogicky podle příkladu 1, přičemž se použije L(+) kyselina vinná a 20 mmol sloučeniny vzorce I. Výtěžek: 7,75 g (82 %) bílého krystalického produktu, t.t. 276 °C (DSC).

Elementární analyza: ($C_{21}H_{21}Cl_3N_1O_5$, 473,8 g/mol)

vypočteno	C 53,24	H 4,47	N 2,96 %
-----------	---------	--------	----------

zjištěno	C 53,21	H 4,55	N 2,80 %
----------	---------	--------	----------

Nebyla zjištěna žádná odlišná polymorfní forma.

Příklad 3

Připravuje se (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, malean. Postupuje se analogicky jako v příkladu 1, přičemž se použije maleinová kyselina a 20 mmol sloučeniny vzorce I. Výtěžek: 7,61 g (74 %) bílého krystalického produktu. T.t. 234 °C (DSC).

Elementární analyza: ($C_{23}H_{22}Cl_3N_1O_8$, 514,8 g/mol)

25.03.98

vypočteno	C 53,66	H 4,31	N 2,72 %
zjištěno	C 53,79	H 4,37	N 2,56 %

Žádná odlišná polymorfní forma.

Příklad 4

Připravuje se (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, L(+) mandlan. Postupuje se jako v příkladu 1, přičemž se použije L(+) kyselina mandlová a 20 mmol sloučeniny vzorce I. Výtěžek: 10,35 g (94 %) bílého krystalického produktu. Teplota tání 249 °C (DSC).

Elementární analyza: (C₂₇H₂₆Cl₃N₁₀O₅, 550,9 g/mol)

vypočteno	C 58,87	H 4,76	N 2,54 %
zjištěno	C 58,97	H 4,88	N 2,50 %

Žádná odlišná polymerní forma.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Krystalické soli (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu odvozené od kyseliny fumarové, L(+) kyseliny vinné, kyseliny maleinové a L(+) kyseliny mandlové.

2. Krystalická sůl podle nároku 1, kterou je (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, hemifumarát; (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, L(+) hemitartrát; (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, maleát a (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol, L(+) mandlan.

3. Použití krystalické soli podle nároků 1 nebo 2 jako léčiva.

4. Použití soli podle nároků 1 nebo 2 k přípravě farmaceutického přípravku k léčení indikace související s disfunkcí dopaminového D-1 receptorového systému.

5. Farmaceutický přípravek, *vyznačující se tím*, že jako účinnou látku obsahuje krystalickou sůl podle nároku 1 nebo 2 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

6. Farmaceutický přípravek pro použití k léčení indikace související s disfunkcí dopaminového D-1 receptorového systému, *vyznačující se tím*, že obsahuje účinné množství krystalické soli podle nároku 1 nebo 2 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

7. Farmaceutický přípravek podle nároku 5 nebo 6, *vyznačující se tím*, že je ve formě orální dávkové jednotky obsahující 0,1 až 400 mg aktivních složek.

8. Způsob přípravy krystalických kyselých adičních solí (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-olu podle nároků 1 nebo 2, *vyznačující se tím*, že se rozpustí kyselina odpovídající adiční soli a (S)(+)-8-chlor-5-(5,6-dichlor-2,3-

25.03.98

dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol ve společném rozpouštědle a výsledná sůl se krystalizuje z roztoku.

9. Způsob léčení indikace související s disfunkcemi dopaminového D-1 receptorového systému u savců, *vyznačující se tím*, že se podává účinné množství krystalické soli podle nároku 1 nebo 2.

10. Způsob podle nároku 9, *vyznačující se tím*, že indikace souvisí s psychozou.

11. Způsob léčení indikace související s disfunkcemi dopaminového D-1 receptorového systému u savců, *vyznačující se tím*, že se podává farmaceutický přípravek podle nároku 5.

12. Způsob výroby farmaceutického přípravku používaného k léčení indikace související s disfunkcemi dopaminového D-1 receptorového systému, *vyznačující se tím*, že se krystalická sůl podle nároku 1 nebo 2 uvede do farmaceutické dávkové formy.

Zastupuje: