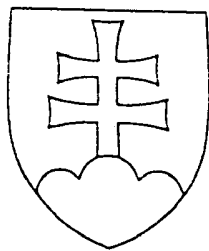


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) 719-93

(13) A3

(22) 09.07.93

(32) 17.01.91

(31) 91/00490

(33) FR

(40) 08.12.93

5(51) C 07 D 487/04,
C 07 B 57/00,
A 61 K 31/50,
C 07 D 241:00, 209:00

(71) RHONE-POULENC RORER S.A., Antony Cedex, FR;

(72) COTREL Claude, Paris, FR; ROUSSEL Gérard,
Soisy-Sur-Seine, FR;

(54) Pravotočivý izomér 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny) karbonyloxy-7-oxo-6, 7-dihydro-5H-pyroló /3,4-b/ pyrazínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutická kompozícia obsahujúca tento izomér

(57) Vynález sa týka pravotočivého izoméru 6-(5-chlór-2-pyridil)-5-(4-metyl-1-piperaziny) karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyroló /3,4-b/ pyrazínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutických kompozícií, ktoré tento derivát obsahujú, a ktoré sú použiteľné ako upokojujúce a hypnotické činidlá.

Pravotočivý izomér 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutická kompozícia obsahujúca tento izomér

Oblasť techniky

Vynález sa týka pravotočivého izoméru 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazínu, spôsobu jeho prípravy a farmaceutickej kompozície, ktorá obsahuje tento izomér ako účinnú látku.

Doterajší stav techniky

Vo francúzskom patente FR 72 00505 publikovanom pod číslom 2 166 314 bol popísaný najmä 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazín, známy taktiež pod označením zopiclon, ktorý je pozoruhodným hypnotikom.

Vzhľadom na skutočnosť, že zopiclon má v polohe 5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazínového cyklu asymetrický uhlík, je možné racemickú formu zopiclonu považovať za prísne ekvimolekulárnu zmes ľavotočivého a pravotočivého izoméru.

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že pravotočivý izomér zopiclonu má vlastností, ktoré nie sú odvoditeľné z vlastností racemického zopiclonu a toto zistenie tvorí podstatu vynálezu.

Predmetom vynálezu je teda pravotočivý izomér zopiclonu, spôsob jeho prípravy a farmaceutická kompozícia, ktorá ho obsahuje. O racemických produktoch je známe, že mnohokrát je jeden z enantiomérov účinný a že táto účinnosť môže byť

spojená so zvýšenou toxicitou, zatiaľ čo druhý z enantiomérov je síce menej účinný alebo neúčinný, ale taktiež menej toxický. Pri takýchto produktoch prírastok účinnosti nekompensuje nevýhody spôsobené zvýšenou toxicitou.

V prípade zopiclonu sa s prekvapením a neočakávane zistilo, že pravotočivý izomér je nielen dvakrát účinnejší ako racemát, ale že jeho toxicita je nižšia ako toxicita racemátu a že ľavotočivý izomér je prakticky neúčinný a toxickejší ako racemát.

Tak napríklad pri myšiach má zopiclon pri perorálnom podaní toxicitu (DL_{50}) blízku 850 mg/kg, zatiaľ čo pravotočivý izomér má toxicitu blízku 1,5 g/kg, pričom ľavotočivý izomér má DL_{50} v rozmedzí od 300 do 900 mg/kg.

Pri zvieratách má pravotočivý izomér zopiclonu hypnotické, sedatívne, anxiolytické, myorelaxačné a antikonvulzívne vlastnosti.

Z hľadiska vyššieho účinku, preukázané základnými testami, pri ktorých sa vyhodnocuje upokojujúca a hypnotická účinnosť zopiclonu, akými sú afinitný test voči centrálnym receptorovým miestam benzodiazepínov vykonávaný technikou J.C. Blanchard-a a L.Julou-a (Neurochemistry, 40,601 (1983)), inšpirovanú prácami Squires-a a Braestrup-a (Nature, 266, 732-734 (1977)), test na antagonizujúcu účinnosť voči konvulziám indikovaným pentetrazolom vykonávaný technikou podľa Everett-a a Richards-a (J.Pharmacol., 81, 402 (1944) alebo test vratného reflexu u myší, vykonávaný technikou Zbinden-a a Randall-a (Pharmacology 5,213-291 (1967)), je pravotočivý izomér asi dvakrát účinnejší, zatiaľ čo ľavotočivý izomér je prakticky neúčinný.

Ľavotočivý izomér zopiclonu sa môže podľa vynálezu pripraviť zo zodpovedajúceho racemátu obvyklými postupmi, aký-

mi sú chromatografia na chirálnej fáze, štiepenie opticky aktívnych soli alebo stereoselektívna enzymatická katalýza pri použití vhodného mikroorganizmu alebo asymetrickou syntézou.

Pravotočivý izomér zopiclonu sa môže získať najmä štiepením zopiclonu pomocou opticky aktívnej kyseliny, pričom sa pracuje vo vhodnom organickom rozpúšťadle.

Obzvlášť vhodnou opticky aktívnou kyselinou môže byť kyselina D(+)-O,O'-dibenzoylvinná.

Obvykle sa pracuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej halogenované alifatické uhľovodíky, napríklad dichlórmetán, a nitrily, napríklad acetonitril, pričom tieto rozpúšťadlá sa používajú buď samostatne alebo vo vzájomných zmesiach.

Postupuje sa tak, že pravotočivý izomér sa vyvráža a ľavotočivý izomér sa extrahuje z matečného lúhu kryštalizáciou.

Pravotočivý izomér zopiclonu sa vytesní z jeho solí pomocou zásady, akou je hydroxid sodný.

Pravotočivý izomér zopiclonu je v humánnom lekárstve užitočný pri liečení stavov spôsobených disfunkciou centrálnaj nervovej sústavy.

Pravotočivý izomér zopiclonu je napríklad použiteľný ako hypnosedatívne, upokojujúce, myorelaxačné a antikonvulzívne činidlo.

Avšak pravotočivý izomér zopiclonu je v humánnom lekárstve obzvlášť vhodný ako hypnotikum.

Pravotočivý izomér zopiclonu pôsobí na rôzne parametre spánku, zvyšuje dĺžku a zlepšuje kvalitu spánku a znižuje

počet nočných prebudení a predčasných ranných prebudení.

Predmetom vynálezu sú tiež farmaceutické kompozície obsahujúce pravotočivý izomér zopiclonu alebo niektorú z jeho farmaceuticky prijateľných solí v čistom stave alebo v prítomnosti riedidla alebo v zapúzdrenej forme.

Tieto farmaceutické kompozície sa môžu podávať perorálne, rektálne alebo parenterálne.

Ako farmaceuticky prijateľné soli je možné uviesť soli minerálnych kyselín (ako hydrochloridy, sulfáty, nitráty, fosfáty) alebo organických kyselín (ako acetáty, propionáty, sukcináty, benzoáty, fumaráty, tatráty, teofylinacetáty, salicyláty, fenolftalínáty, metylén-bis-beta-oxynaftoáty) alebo substitučných derivátov týchto kyselín.

Ako pevné kompozície pre perorálne podanie sa môžu použiť tablety, pilulky, prášky alebo granule. V týchto kompozíciách je účinná látka podľa vynálezu zmiešaná s jedným alebo niekoľkými inertnými riedidlami, akými sú sacharóza, laktóza alebo škrob. Tieto kompozície môžu taktiež obsahovať iné látky ako riedidlá, a to napríklad mazivo, akým je napríklad stearát horečnatý.

Ako kvapalné kompozície pre perorálne podanie sa môžu použiť farmaceuticky prijateľné emulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a elixíry obsahujúce inertné riedidlá, akými sú voda alebo parafínový olej. Tieto kompozície môžu takisto obsahovať iné látky ako riedidlá, a to napríklad zmáčacie, sladiace alebo aromatizačné činidlá.

Kompozíciami pre parenterálne podanie môžu byť vodné alebo nevodné sterilné roztoky, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môže použiť propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje, najmä olivový olej a injikovateľné organické estery, napríklad etyloléat. Tieto kompozície môžu obsahovať prísady predovšetkým zmáčacie, emulgačné

a dispergačné činidlá. Sterilizácia sa môže vykonať niekoľkými spôsobmi, napríklad pomocou bakteriologického filtra, zabudovaním do kompozície sterilizačného činidla ožiarением alebo zohriatím. Uvedené kompozície sa môžu pripraviť vo forme sterilných kompozícií, ktoré môžu byť v okamžiku bezprostredne pred použitím rozpustené v sterilnej vode alebo v tubovoťnom inom sterilnom injikovateľnom prostredí.

Kompozíciami pre rektálne podanie sú čípky, ktoré môžu popri účinnej látke, obsahovať pomocné látky, akými sú napríklad kakaové maslo.

V humánnom lekárstve závisia podávané látky na požadovanom účinku a na dobe liečenia. Obvykle sa tieto dávky u dospelého v prípade perorálneho podania pohybujú od 2,5 do 15 mg/deň.

V nasledujúcej časti popisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov uskutočnenia vynálezu, ktoré však majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K roztoku 22,56 g monohydrátu kyseliny D(+)-0,0'-dibenzoylvinnej (0,06 molu) v 300 cm³ dichlórmetánu sa pridá roztok 23,28 g zopiclonu (0,06 molu) v 300 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaná surová soľ sa rekryštalizuje z 2000 cm³ acetonitrilu, pričom sa získa 21,3 g kryštalického produktu (46 % výťažok), topiaceho sa (pri rozklade) pri teplote 160 až 165°C s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = 83^\circ$ (c=0,5, acetón).

Získaný produkt sa rozpustí v 180 cm³ dichlórmetánu

zohrievaného na teplotu varu pod spätným chladičom. Pridá sa 200 cm³ acetonitrilu a zmes sa nechá v pokoji po dobu jednej hodiny pri teplote 5°C. Získaný kryštalický produkt sa znova rekryštalizuje za rovnakých podmienok. Týmto spôsobom sa získa 16,5 g kryštalickej soli (výťažok 36 %), topiaca sa (pri rozk-lade) pri teplote 160 až 165°C s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = 102^\circ$ (c=0,5,acetón).

Takto získaná soľ sa rozpustí v 125 cm³ vody v prítomnosti 125 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa zalkalizuje na pH 11 pomalým pridaním 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po dekantácii sa vodná fáza dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Zlúčené organické fázy sa premyjú vodou a potom sa vysušia nad síranom horečnatým. Po filtrácii, odparení rozpúšťadla a rekryštalizácii získaného produktu z 80 cm³ acetonitrilu sa získa 5,4 g pravotočivého izoméru zopiclonu (výťažok 23 %), topiaceho sa pri teplote 206,5°C s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = 135^\circ \pm 3^\circ$ (c=1,0,acetón).

Matečný lúh z kryštalizácie soli zopiclonu s kyselinou D(+)-0,0'-dibenzoylvinnou sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku, pričom sa získa 22,05 g soli s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c=0,2,acetón).

Takto získaná soľ sa rozpustí v 125 cm³ vody v prítomnosti 125 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa zalkalizuje na pH 11 pomalým pridaním 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po dekantácii sa vodná fáza dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Zlúčené organické fázy sa premyjú vodou a potom vysušia nad síranom horečnatým. Po filtrácii a odparení rozpúšťadla sa získaný pevný kryštalický produkt (8,45g) postupne rekryštalizuje zo 100, 50 a 45 cm³ acetonitrilu. Týmto spôsobom sa získa 3,13 g (výťažok 13,9 %) pravotočivého izoméru zopiclonu topiaceho sa pri teplote 206,9°C s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ \pm 3^\circ$ (c=1,0,acetón).

Príklad 2

Obvyklou technikou sa pripravujú tablety s obsahom účinnej látky 3 mg a nasledujúcim zložením:

pravotočivý izomér zopiclonu	0,003 g
škrob	0,100 g
zrazená silika	0,035 g
stearát horečnatý	0,005 g.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pravotočivý izomér 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazínu a jeho farmaceuticky prijateľné soli.
2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m , že sa racemický 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazín štiepi pomocou kyseliny D(+)-0,0'-dibenzoylvinnej v organickom rozpúšťadle, potom sa izoluje soľ pravotočivého izoméru a z tejto soli sa vytesní a izoluje pravotočivý izomér 6-(5-chlór-2-pyridyl)-5-(4-metyl-1-piperaziny)karbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyrazínu, ktorý sa prípadne prevedie na farmaceuticky prijateľnú soľ.
3. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č e n á t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 v kombinácii aspoň s jedným farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo aspoň jednou farmaceuticky prijateľnou prísadou.
4. Spôsob zlepšenia kvality a dĺžky spánku, v y z n a č e n ý t ý m , že sa človeku podá dostatočné množstvo pravotočivého izoméru zopiclonu.