

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90632

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 31/48

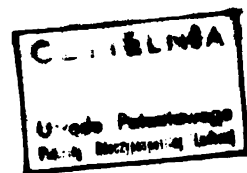
Zgłoszono: 14.06.74 (P. 171913)

Pierwszeństwo: 15.06.73 dla zastrz. 1;
26.04.74 dla zastrz. 2 Stany
Zjednoczone Ameryki

Int. Cl.² C07D 213/32

Zgłoszenie ogłoszono: 03.11.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc. Rahway,
New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych merkaptotalkilopirydyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych merkaptotalkilopirydyn o wzorze 1, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli. Związki te mają zastosowanie w leczeniu goścca stawowego i pokrewnych chorób zapalnych.

Środki przeciwzapalno-przeciwbólowo-przeciwgorączkowe nie będące steroidami, takie jak aspiryna oraz wiele nowych leków będących w stadium ich klinicznej oceny, są przede wszystkim efektywne w objawowym leczeniu jedynie ostrych objawów.

Nowe merkaptotalkilopirydyny będące przedmiotem niniejszego wynalazku mają w poważnym stopniu działanie przeciwgośćcowe.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2 poddaje się działaniu środka utleniającego, po czym otrzymany produkt o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

Korzystnie sposób według wynalazku prowadzi się traktując związek o wzorze 2 nadtlakiem wodoru, w wodnym roztworze, w temperaturze 0–15°C.

Jako środki utleniające można też stosować nadkwasę takie jak kwas m-nadchlorobenzoowy, kwas nadctowy, nadftalowy, podchloryn sodu lub jod.

W celu leczniczym związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać doustnie, lokalnie poza jelitowo, przez inhalację lub doodbytniczo w dawkach jednostkowych kompozycji zawierających konwencjonalne farmaceutycznie nietoksyczne nośniki, środki pomocnicze oraz podłoża. Termin pozajelitowo, stosowany tutaj, oznacza iniekcje podskórne, dożylnie, domięśniowe, domostkowe i dostawowe oraz wlewki. Oprócz działania leczniczego na zwierzęta ciepłokrwiste, takie jak myszy, króły, konie, psy, koty itp., związki te są również efektywne w leczeniu ludzi.

Kompozycje farmaceutyczne zawierające jako składnik aktywny związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być wytwarzane w postaci odpowiedniej do podawania doustnego, na przykład jako tabletki,

kołaczki, pastylki romboidalne, zawiesiny wodne lub olejowe, proszki dyspergujące się lub granulki, emulsje kapsułki twarde lub miękkie oraz syropy lub eliksiry. Kompozycje przeznaczone do podawania doustnego można wytworzyć jedną ze znanych fachowcom metod wytwarzania takich kompozycji farmaceutycznych i kompozycje te mogą zawierać jeden lub więcej środków wybranych spośród grupy obejmującej środki słodzące, środki smakowe, barwiące oraz konserwujące w celu nadania lekowi wyglądu farmaceutyku i dobrych własności smakowych. Tabletki zawierają środek aktywny z domieszką typowych nietoksycznych i dopuszczalnych farmaceutycznie środków pomocniczych, takich jak na przykład obojętne rozcieńczalniki, takie jak węglan wapnia, węglan sodu, laktoza, fosforan wapnia lub fosforan sodu, środki granulujące lub dyspergujące, jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środki wiążące, jak skrobia, żelatyna lub guma arabska oraz środki smarne jak stearynian magnezu, kwas stearynowy lub talk. Tabletki mogą być niepowlekane lub też można je powlekać znanymi metodami celem zapobiegania ich rozpadowi się i absorpcji w przewodzie pokarmowym, a więc aby uzyskać założone działanie przez dłuższy okres czasu. Na przykład, można stosować taką substancję przedłużającą czas działania, jak monostearynian gliceryny lub dwustearynian gliceryny.

Kompozycje do stosowania doustnego mogą także mieć postać twardych kapsułek żelatynowych, w których składnik aktywny zmieszany jest z obojętnym stałym rozcieńczalnikiem, na przykład z węglanem wapnia, fosforanem wapnia lub kaolinem, bądź też w postaci miękkich kapsułek żelatynowych, w których składnik aktywny zmieszany jest z wodą lub środowiskiem olejowym, na przykład olejem arachidowym, ciekłymi parafinami lub oliwą.

Zawiesiny wodne zawierają składnik aktywny zmieszany z środkami pomocniczymi i odpowiednimi do wytwarzania zawiesin wodnych. Takie środki pomocnicze obejmują środki suspendujące, na przykład sól sodową, karboksymetylocelulozę, metylocelulozę, hydroksypropylometylocelulozę, alginian sodu, poliwinylpirolidon, tragakant i gumę arabską, środki dyspergujące lub zwilżające, jakimi mogą być występujące w przyrodzie fosfatydy, na przykład lecytyna lub produkty kondensacji tlenków alkilenów z kwasami tłuszczowymi, na przykład stearynian polioksyetylenowy, bądź też produkty kondensacji tlenu etylenu z długołańcuchowymi alkoholami alifatycznymi, na przykład stearynian polioksyetylenowy, bądź też produkty kondensacji tlenu etylenu z długołańcuchowymi alkoholami alifatycznymi, na przykład heptadekaetylenooksyetanol lub produkty kondensacji tlenu etylenu z częściowymi estrami kwasów tłuszczowych i heksytolu, jak na przykład polioksyetylenowany monooleinian sorbitolu, lub też produkty kondensacji tlenu etylenu z częściowymi estrami kwasów tłuszczowych i bezwodników heksytoli, na przykład monooleinian polioksyetylenowany sorbitanu. Te zawiesiny wodne mogą także zawierać jeden lub większą liczbę środków konserwujących na przykład parahydroksybenzoesanu etylu lub n-propylu, jeden lub większą liczbę środków barwiących, jeden lub większą liczbę środków smakowych oraz jeden lub większą liczbę środków słodzących, takich jak sacharoza lub sacharyna.

Zawiesinę olejową można wytwarzać przez wytwarzanie zawiesiny składnika aktywnego w oleju roślinnym, na przykład arachidowym, oliwie, oleju sezamowym lub kokosowym, bądź też w oleju mineralnym, takim jak ciekłe parafiny. Zawiesiny oleiste mogą zawierać środek zagęszczający, na przykład воск pszczeli, twarde parafiny lub alkohol cetylowy. Do zawiesiny dodawać można środki słodzące, taki jak przytoczony wyżej, oraz inne środki smakowe celem nadania przyjemnego smaku preparatowi. Kompozycje te można konserwować przez dodatek antyutleniaczy, takich jak kwas askorbinowy.

Dyspergujące się proszki oraz granulki odpowiednie do wytwarzania zawiesin wodnych przez dodanie wody zawierają składnik aktywny zmieszany ze środkiem dyspergującym lub zwilżającym, środkiem suspendującym, oraz jeden lub większą liczbę środków konserwujących. Dodawać również można inne środki pomocnicze, takie jak środki słodzące, smakowe i barwiące.

Kompozycje farmaceutyczne według wynalazku mogą mieć również postać emulsji olejowo-wodnych. Fazą olejową może być olej roślinny, na przykład oliwa lub olej arachidowy lub też olej mineralny, na przykład ciekłe parafiny lub też mieszaniny tych substancji. Odpowiednimi środkami emulgującymi mogą być występujące w przyrodzie gumy, takie jak guma arabska lub tragakant występujące w przyrodzie fosfatydy, takie jak lecytyna z soi, oraz estry lub częściowo estry pochodzące od kwasów tłuszczowych i bezwodników heksytoli, na przykład monooleinian sorbitanu oraz produkty kondensacji takich częściowych estrów z tlenkiem etylenu, na przykład polioksyetylenowany monooleinian sorbitanu. Emulsje takie mogą również zawierać środki słodzące i smakowe.

Syropy i eliksiry można wytwarzać z zastosowaniem środków słodzących, na przykład gliceryny, sorbitolu lub sacharozy. Takie kompozycje mogą również zawierać środki konserwujące, smakowe, barwiące i środki łagodzące. Kompozycje farmaceutyczne mogą mieć również postać sterylnych preparatów do iniekcji, na przykład sterylnych zawiesin wodnych lub oleistych do iniekcji. Zawiesiny takie można wytwarzać znanymi fachowcom metodami przy zastosowaniu odpowiednich wspomnianych wcześniej środków dyspergujących,

zwilżających i suspendujących. Sterylne preparaty do iniekcji mogą mieć także postać sterylnych roztworów lub zawiesin nietoksycznych pozajelitowo dopuszczalnych rozcieńczalników lub rozpuszczalników, na przykład w postaci roztworów w butandiolu-1,3. Wśród tych dopuszczalnych podłoży i rozpuszczalników, które można stosować są woda, roztwór Ringera i izotoniczny roztwór chlorku sodu. Ponadto, również często stosuje się jako rozpuszczalnik lub środowisko dla zawiesiny sterylne nietłotne oleje. Do tego celu stosować można dowolny łagodny nietłoty olej, włączając w to również syntetyczne mono- i dwuglicerydy. Ponadto, kwasy tłuszczowe takie jak kwas oleinowy, znajdują również zastosowanie przy wytwarzaniu preparatów do iniekcji.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można także podawać w postaci czopków wprowadzając lek doodbytniczo. Takie kompozycje można wytwarzać przez zmieszanie leku z odpowiednim niepodrażniającym środkiem pomocniczym, który jest stały w temperaturze otoczenia lecz ciekły w temperaturze panującej w odbycie i więc topi się w odbytnicy uwalniając lek. Takimi substancjami są masło kakaowe i glikole polietylenowe.

Do stosowania miejscowego wytwarza się kremy, maści, galarety, roztwory lub zawiesiny, itp. zawierające środki przeciwpalne.

Dawki rzędu 0,5 mg—140 mg na kilogram wagi ciała i dzień są użyteczne w leczeniu wspomnianych wyżej schorzeń. (25 mg do 7 g dziennie na przeciętnego pacjenta). Na przykład stany zapalne efektywnie leczy się i obserwuje się działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe przy podawaniu od około 0,1 do 50 mg związku na kilogram wagi ciała i dzień (od 5 mg do 3,5 g dziennie na pacjenta). Korzystnie wysoce efektywne wyniki uzyskuje się przy podawaniu od około 1 mg do 15 mg na kilogram wagi ciała dziennie omawianych środków (50 mg —1 g dziennie na pacjenta).

Ilość składnika aktywnego, którą można połączyć z substancją nośnikową w celu wytworzenia pojedynczej dawki (dawki jednostkowej) zależy od leczonego pacjenta oraz sposobu podawania leku. Na przykład, kompozycje przeznaczone do doustnego podawania ludziom mogą zawierać 5 mg—5 g składnika aktywnego połączonego z odpowiednią i dogodną ilością substancji nośnikowej, której ilość może zawierać od około 5 do około 95% całkowitej masy kompozycji. Dawka jednostkowa zawiera zwykle od około 25 mg do około 500 mg składnika aktywnego.

Należy jednak rozumieć, że poszczególne dawki dla różnych pacjentów będą zależne od wielu czynników, włączając w to aktywność szczególnego stosowanego związku, wiek, wagę, ogólny stan zdrowia, płeć, dietę, czas podawania i sposób podawania, szybkość wydzielania, połączenia z innymi lekami oraz stan rozwoju choroby poddawanej leczeniu.

Przykład I. Wytwarzanie dwusiarczku bis-(2-metylo-3-hydroksy-5-winylo-4-pirydylometrylu).

Chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-merkaptometrylo-5-winylopirydyny (4,36 g) rozpuszczono w 40 ml wody w temperaturze 2°—7°C w atmosferze azotu. Do roztworu tego dodano w ciągu 2 minut 2,0 ml 30% nadtlenu wodoru utrzymując jednocześnie temperaturę 2°—7°C. Po 30 minutowym mieszaniu w tej temperaturze mieszaninę przesączono, a przesącz mieszanę pod azotem, w ciągu 10 minut z nadmiarem nasyconego roztworu dwuwęglanu sodowego w temperaturze 2°C. Mieszaninę szybko przesączono a osad na sączku przemyto 2 X 40 ml acetonitrylu. Stałą substancję wysuszono nad pięciotlenkiem fosforu otrzymując dwusiarczek bis(2-metylo-3-hydroksy-5-winylo-4-pirydylometrylu) o temperaturze topnienia powyżej 300°C. Temperaturę topnienia jednowodzianu 178°—180°C.

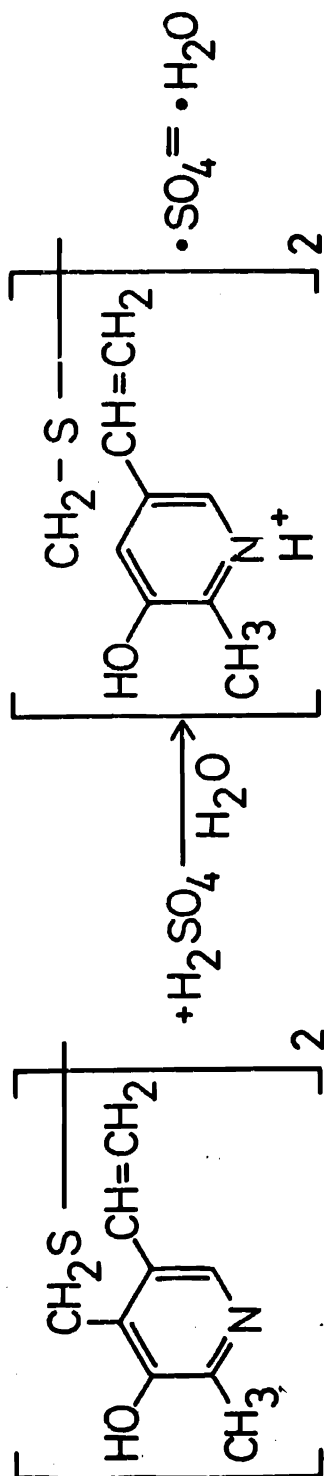
Przykład II. Wytwarzanie jednowodzianu siarczuanu dwusiarczku bis-(2-metylo-3-hydroksy-5-winylo-4-pirydylometrylu).

Do roztworu 6,1 g 95,6% kwasu siarkowego w 100 ml wody w 35°C dodano mieszając 10,0 g dwusiarczku bis-(2-metylo-3-hydroksy-5-winylo-4-pirydylometrylu). Roztwór ogrzewano do 90°C do otrzymania przezroczystego jaskrawo żółtego roztworu. Następnie roztwór ochłodzono powoli do 0—5°C i pozostawiono na 1 godzinę. Osad odfiltrowano, przemyto 2 X 3 ml lodowatej wody i wysuszono w temperaturze pokojowej pod próżnią uzyskując 11,05 g (84%) jednowodzianu siarczuanu dwusiarczku bis-(2-metylo-3-hydroksy-5-winylo-4-pirydylometrylu).

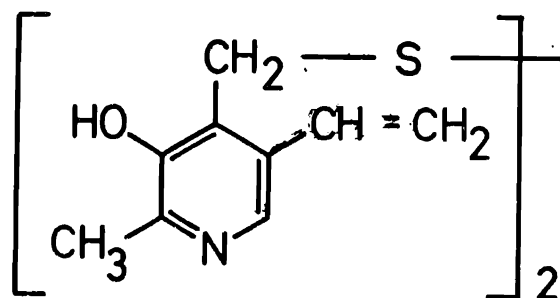
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych merkaptalkilopirydyn o wzorze 1, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 poddaje się działaniu środka utleniającego po czym otrzymany produkt o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

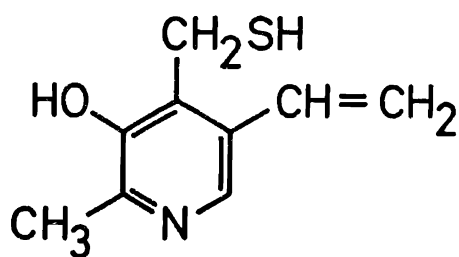
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 poddaje się działaniu nadtlenu wodoru, w wodnym roztworze, w temperaturze 0—15°C.



SCHEMAT



Wzór 1



Wzór 2