

2613/93

608

Eljárás (S)-(+)-hidroxi-klorokvin előállítására

Eljárás (S)-(+)-hidroxi-klorokvin előállítására

Sterling Winthrop Inc., New York, New York,

70025

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 09. 15.

Elsőbbsége: 1992. 09. 15. (945032)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin előállítására oly módon, hogy (S)-(+)-2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanolt 4,7-diklór-kinolinnal reagáltatunk.

A találmány tárgya az (S)-(+)-2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanolt 4,7-diklór-kinolinnal reagáltatva, melyet a találmány tárgya (S)-(+)-hidroxi-klorokvin előállítására használnak.

Feltalálók neve: —

A

2013/93

605

Képviselő:

A

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

és - megjelölt államok joggyakorlatára

Eljárás (S) - (+) -hidroxi-klorokvin előállítására .

Sterling Winthrop Inc., New York, New York,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

STECHER Vera Johanna, Dobbs Ferry, New York,

MICHNE William Francis, Poestenkill, New York,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 09. 15.

Elsőbbsége: 1992. 09. 15. (945032)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

78023-6458/SL

A találmány tárgya eljárás (S)-(+) -2-[[4-[(7-klór-4-kinolinil)-amino]-pentil]-etil-amino]-etanol (a továbbiakban (S)-(+) -hidroxi-klorokvin) előállítására, amely előnyösen alkalmazható akut rohamok kezelésére, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale és érzékeny Plasmodium falciparum törzsek által okozott malária csökkentésére, valamint szisztémás és korong alakú erithémás lupusz és reumatoid artritisz kezelésére.

A racém hidroxi-klorokvin, vagyis a 2-[[4-[(7-klór-4-kinolinil)-amino]-pentil]-etil-amino]-etanol (2 546 658 számú USA-beli szabadalmi leírás), amit a Sanofi Winthrop Pharmaceuticals szulfátsó formájában Plaquenil Sulfate néven forgalmaz, elsősorban antimaláriás szerként kerül felhasználásra, de alkalmazható erithémás lupusz és reumatoid artritisz kezelésére is.

A.J. McLachlan és munkatársai: J. Chromatogr. 570(1), 119-127 (1991) a hidroxi-klorokvin enantiomerjeinek és fő metabolitjainak biológiai folyadékokban történő nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás szétválasztását ismerteti. A szerzők a Sterling Pharmaceuticals-től származó S(+)-hidroxi-klorokvint alkalmazták.

J. Iredale és munkatársai: J. Chromatogr. 573(2), 253-258 (1992) egy szekvenciális, akirális-királis, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás rendszer kifejlesztését ismerteti a hidroxi-klorokvin enantiomerjeinek és három fő metabolitjának meghatározásához.

S.E. Tett és munkatársai: Br. J. Clin. Pharmac. 26,

303-313 (1988) a racém hidroxiklorokvin dóziszfüggő farmakokinetikai vizsgálatát ismerteti egészséges betegeknek történő intravénás adagolás útján. A szerzők szerint a hidroxiklorokvin farmakokinetikája hasonlít a klorokvin farmakokinetikájához.

A Chem. Abstr. 92, 69587p (1980) szerint egereknek két órával a Plasmodium bergheri mikroorganizmussal kiváltott fertőzés után négy napon keresztül naponta orálisan 5 és 20 mg/kg dózisban adagolt klorokvin-difoszfát d-enantiomer a mért antimaláriás paraméterek vonatkozásában hatékonyabb, mint az l-enantiomer azonos dózisa, vagyis az egerek 7,5 mg/kg felett jobb százalékos gyógyulást mutatnak. A d-enantiomer emellett hatékonyabb, mint a racemát, de csak szubkuratív dózisban.

A Chem. Abstr. 90, 132863b (1979) olyan vizsgálatot ismertet, amelyben a klorokvin enantiomereket rágcsáló malária ellen alkalmazták. A vizsgálatok szerint a (+)-klorokvin-difoszfát Plasmodium vinckei mikroorganizmussal fertőzött egerekben hatékonyabb antiplazmódium szer, mint a (-)-klorokvin-difoszfát, és a (±)-klorokvin-difoszfát hatékonysága a két enantiomer hatékonysága között helyezkedik el.

J.C.Craig és munkatársai: J. Org. Chem. 53, 1167-1170 (1988) a klorokvin enantiomerek abszolút konfigurációját és (R)-(-)-klorokvin szintézisét ismerteti, amelyhez legalább 90 % tisztaságu (R)-(-)-4-amino-1-(diethyl-amino)-pentánt 4,7-diklór-kinolinnal kondenzálnak.

G. Blaschke és munkatársai: Chem. Ber. 111, 2732-2734 (1978) a klorokvin enantiomerek kromatográfiás szétválasztását és előállítását ismerteti, amelyhez (+)- és (-)-4-amino-1-(dietyl-amino)-pentánt 4,7-diklór-kinolinnal kondenzálnak.

H.N. Bernstein: Annals of Ophthalmology, 23, 292-296 (1991) összegzi és elemzi a hidroxiklorokvinnel kiváltott recehártya betegség ismert eseteit. A szerzők szerint a más immunomodulációs hatóanyagoknál jelentkező szisztémás mellékhatások viszonylagos hiánya miatt az elmúlt 15 évben fokozódó mértékben alkalmazzák az antimaláriás terápiát a reumatoid artritisz, korongalaku és szisztémás erithémás lupusz és más, főként autoimmun betegségek kezelésére, és az USA-ban a hidroxiklorokvint előnyben részesítik a klorokvinhez képest, mivel az elfogadott maximális dózisonál (az FDA és a gyártó szerint 400 mg/nap) lényegesen kisebb retinotoxikus hatással rendelkezik. A szerzők megjegyzik azonban, hogy az orvosokat nyugtalanítja a nagyobb dózisban retinotoxikus potenciállal rendelkező hatóanyagok alkalmazása. Javaslatuk szerint a recehártya betegség veszélye csökkenthető, ha a napi dózist 6,5 mg/kg testtömeg alatt tartják, de a valószínű toxikus veszély hiánya esetén is célszerű a periódikus szemvizsgálat, ami kiterjed a hidroxiklorokvinnel összefüggő retinotoxikus hatásokkal.

Az aszimmetria centrummal rendelkező hatóanyagokat a legtöbb esetben a két enantiomert 1:1 arányban tartalmazó racemát formájában adagolják. Mivel azonban a két enantiomer

között gyakran farmakodinamikai és farmakokinetikai különbségek vannak, a terápiás hatás részben vagy egészben a két enantiomer egyikének köszönhető, és a racemáttal összefüggő káros hatások a másik enantiomerhez rendelhetők. Ilyen esetekben célszerű lenne a terápiás hatékonysággal rendelkező enantiomer önmagában történő adagolása.

A Plaquenil Sulfate (hidroxi-klorokvin-szulfát) a két enantiomer 1:1 arányu racém elegye. A gyártó nem javasolja a készítmény alkalmazását többek között 4-amino-kinolin-származékok által okozott recehártya vagy látómező változások esetén, és felhívja a figyelmet, hogy irreverzibilis recehártya sérüléseket figyeltek meg olyan betegeknél, akiket korongalaku vagy szisztémás erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz ellen hosszabb időn keresztül vagy nagy dózisban 4-amino-kinolin-származékkal kezeltek. Megjegyzik továbbá, hogy a recehártya sérülése a dózistól függ. A gyártó által felsorolt mellékhatások közé tartozik néhány olyan recehártya elváltozás is, amit csak hidroxi-klorokvinnel kezelt betegeknél is kimutattak.

Bár a Plaquenil Sulfate megfelelő szemészeti biztonsággal rendelkezik akkor, ha a malária, korongalaku és szisztémás erithémás lupusz és reumatoid artritisz kezelése során nem lépjük túl a gyártó által ajánlott dózisszintet (310 mg bázis naponta), szükség van a hidroxi-klorokvin által a recehártyára gyakorolt mellékhatások lényeges csökkentésére, mivel olyan betegeknél is mutattak ki recehártya elváltozásokat, akiket csak hidroxi-klorokvinnel kezeltek,

és az orvosok kerülnek a nagyobb dózisban retinotoxikus potenciállal rendelkező hatóanyagok alkalmazását. Ez elsősorban olyan betegek számára fontos, akik hidroxiklorokvin terápiával gyógyíthatók lennének, de az amino-kinolin-származékok által kiváltott recehártya vagy látómező változások miatt kontraindikáltak.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az antireumás szerekkel kezelhető betegségek azonosítására alkalmas patkány Pleurisy Macrophage Model-ben (Z.E. Mielens és munkatársai: J. Rheumatol. 12, 1083-1087 (1985)) az (S)-(+)-hidroxiklorokvin mintegy 70 %-ban hatékonyabban gátolja a sejtek (monociták) felhalmozódását a mellhártya üregben, mint a megfelelő (R)-(-)-enantiomer. Azt találtuk továbbá, hogy racém hidroxiklorokvinnal intravénásan, szubkután vagy orálisan kezelt nyulak vizsgálata során az (R)-(-)-hidroxiklorokvin a szövetekben enantiomer-szelektív módon halmozódik fel. A vizsgálat során az (R)-(-)-enantiomer aránya az (S)-(+)-enantiomerhez viszonyítva $1,58 \pm 0,24$ értéket mutatott. Ezek az eredmények összhangban vannak a racém hidroxiklorokvinnal kezelt humán betegek farmakokinetikai vizsgálatával, amikor is azt találták, hogy az (R)-(-)-hidroxiklorokvin esetében a frakció mintegy kétszer olyan jól abszorbeálódik, a szisztémás kiürülés több, mint kétszer gyorsabb, és a látszólagos felezési idő lényegesen rövidebb, mint a megfelelő (S)-(+)-enantiomer esetében. Ezek a különbségek arra utalnak, hogy az anyagok a különböző szövetekben, így a recehártyában enantiomer-szelektív módon oszlanak meg.

Ezek a felfedezések fontos klinikai következményekkel járnak, mivel a malária, erithémás lupusz és reumatoid artritisz hidroxiklorokvin terápiaja hatékonyan megvalósítható (R)-(-)-hidroxiklorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxiklorokvinnal, ami lehetővé teszi a megfelelő (R)-(-)-enantiomer által kiváltott káros mellékhatások csökkentését, és szükség esetén az (S)-(+)-hidroxiklorokvinnak a racém hidroxiklorokvin vonatkozásában javasolt dózisonál nagyobb dózisban és/vagy hosszabb ideig történő adagolását.

A találmány tárgya ezért eljárás (R)-(-)-hidroxiklorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxiklorokvin vagy farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sójának előállítására.

A találmány tárgya továbbá eljárás malária, erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz humán betegben történő kezelésére, amelynek során a betegnek a malária, erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz kezelésében hatékony mennyiségben (R)-(-)-hidroxiklorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxiklorokvint vagy annak farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sóját adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá malária, erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz humán betegben történő kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely a malária, erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz kezelésében hatékony mennyiségben (R)-(-)-hidroxiklorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxiklorokvint vagy ennek farmakológiailag al-

kalmazható savaddíciós sóját tartalmazza gyógyszerészeten alkalmazható hordozóanyagok mellett.

A találmány tárgya továbbá az (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin vagy ennek farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sójának alkalmazása malária, erithémás lupusz vagy reumatoid arthritisz humán betegben történő kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához. A készítmény az (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvint vagy annak farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sóját a betegség kezelésében hatékony terápiás mennyiségben tartalmazza.

Az (R)-(-)-hidroxi-klorokvin szemszövetekben tapasztalható enantiomer-szelektív felhalmozódásával összefüggő mellékhatások elkerülése vagy csökkentése érdekében a találmány értelmében hatóanyagként (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvint alkalmazunk. Ebben az összefüggésben a "lényegében mentes" kifejezés azt jelenti, hogy a hatóanyag legalább 90 tömeg% (S)-(+)-hidroxi-klorokvint és legfeljebb 10 tömeg% (R)-(-)-hidroxi-klorokvint, előnyösen legalább 95 tömeg% (S)-(+)-enantiomert, és legfeljebb 5 tömeg% (R)-(-)-enantiomert, különösen előnyösen legalább 98 tömeg% (S)-(+)-enantiomert és legfeljebb 2 tömeg% (R)-(-)-enantiomert tartalmaz. Ideális esetben az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől mentes.

A találmány oltalmi köréhez tartoznak az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sói

is. Ilyenekre példaként említhetők a nem-toxikus szerves savakkal, így sósavval, kénsavval vagy szulfaminsavval, valamint nem-toxikus szerves savval, például borkősavval, citromsavval vagy ecetsavval képzett savaddíciós sók.

A találmány szerinti készítmény lehet orális vagy paren-
terális adagolásra alkalmas, szilárd, folyékony vagy más
adagolható készítmény, például tabletta, kapszula vagy
oldat, amelyek előállítását a szokásos módon az ismert
gyógyszerészeti hordozóanyagok és segédanyagok alkalmazá-
sával végezzük.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példával
mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példára korlá-
tozódna.

Példa

(S) - (+) - Hidroxi-klorokvin előállítása

(S) - (+) - hidroxi-klorokvin előállításához (S) - (+) - 2 - [(4-
-amino-pentil) - etil-amino] - etanolt 4,7-diklór-kinolinnal
kondenzálunk. Ez utóbbi vegyület ismert. Az (S) - (+) - 2 - [(4-
-amino-pentil) - etil-amino] - etanol előállításához az ismert
racém 2 - [(4-amino-pentil) - etil-amino] - etanolt ismert
(S) - (+) - mandulasavval sóvá alakítva resolváljuk, és a két
enantiomer (S) - (+) - mandulasav sóját kristályosítással el-
választjuk.

Az előállítási módszert az alábbi példával illusztrál-
juk:

a) **(S) - (+) - 2 - [(4-Amino-pentil) -etil-amino] -etanol**

15,9 g (105 mmól, 0,60 ekvivalens) (S) - (+) -mandulasav etil-alkoholban felvett oldatát 30,37 g (174 mmól, 1,00 ekvivalens) racém 2 - [(4-amino-pentil) -etil-amino] -etanol etil-éterben felvett oldatához adagoljuk. Az oldószereket eltávolítjuk, és a kapott fehér szilárd anyagot etil-alkoholból átkristályosítjuk, kevés etil-éterrel mossuk, etil-alkoholból ismét átkristályosítjuk, és kevés etil-alkohollal, majd etil-éterrel mossuk. A kristályokat egy éjszakán keresztül vákuumban szárítva 7,45 g cím szerinti vegyületet kapunk (S) - (+) -mandulasavval képzett só formájában.

Olvadáspont: 126-127 °C.

Ezt a sót vízben oldjuk, és a kapott oldatot 35 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal meglugosítjuk, és metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk (K_2CO_3), szűrjük, és bepároljuk. A maradékot desztilláljuk (golyós hűtő, 80-100 °C/2,66 Pa), amelynek során mintegy 3,7 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában, amit közvetlenül felhasználunk.

b) **(S) - (+) -Hidroxi-klorokvin**

Mintegy 3,7 g (19,0 mmól, 1,00 ekvivalens) a) pont szerinti vegyület, 2,45 g (20,9 mmól, 1,10 ekvivalens) N-etil-diizopropilamin és 3,31 g (19,0 mmól, 1,00 ekvivalens) 4,7-diklór-kinolin elegyét nitrogén atmoszférában 48 órán

keresztül refluxáljuk, majd lehütjük. A felesleges bázist leöntjük, és a maradékot metil-alkoholban és felesleges mennyiségű nátrium-hidroxid oldatban felvesszük. Az elegyet vízzel higitjuk, és metilén-dikloriddal háromszor extra-háljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kétszer vízzel és egyszer sóoldattal mossuk, szárítjuk (K_2CO_3), szűrjük, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen tetrahidrofuran/dietilamin 95:5 eleggyel szűrve 4,12 g anyagot kapunk. Ezt az anyagot frakcionált desztillálásnak (golyós hűtő) vetjük alá. Mintegy 130 °C/1,33 Pa értéken fehér kristályos port kapunk. A szedőedényt kicseréljük, és a desztillációs hőmérsékletet mintegy 200 °C értékre növeljük. Így 2,93 g cim szerinti vegyületet kapunk, amit egy ekvivalens 1 mól/l, metil-alkoholos kénsavval szulfátsóvá alakítunk, és sűrű olajig bepároljuk. Az olajos sőt 5 ml metil-alkoholban oldjuk, és az oldathoz zavarosságig lassan acetont adagolunk. Ezt az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, a kapott kristályos sőt összegyűjtjük, acetonnal mossuk, és 50 °C hőmérsékleten 1,33 Pa nyomáson 24 órán keresztül szárítjuk. Így mintegy 390 mg (S)-(+)-hidroxi-klorokvin-szulfát sőt kapunk fehér szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 235-238 °C (bomlik).

$$[\alpha]_D = +105,9 \text{ (1 tömeg\%, viz).}$$

Királis stacionárius fázison végzett közvetlen kromatográfiás reszolválás (HPLC) szerint a termék 98,4 tömeg% (S)-(+)-enantiomert és 1,6 tömeg% (R)-(-)-enantiomert tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin előállítására, **azzal jellemezve**, hogy (S)-(+)-2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanolt 4,7-diklór-kvinalinnal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (S)-2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanol előállításához (S)-(+)-mandulasavat racém 2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanollal reagáltatva előállítjuk a racém 2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanol (S)-(+)-mandulasav sóját; és a racém 2-[(4-amino-pentil)-etil-amino]-etanol (S)-(+)-mandulasav sóját elválasztjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez viszonyítva legalább 90:10.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez viszonyítva legalább 95:5.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez viszonyítva legalább 98:2.

6. (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin vagy annak farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sója.

7. A 6. igénypont szerinti (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin, **azzal jellemez-**

ve, hogy az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez viszonyítva megfelel a 3-5. igénypontok bármelyikében megadott tömegarányaknak.

8. (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvin vagy annak farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sójának alkalmazása malária, erithémás lupusz, vagy reumatoid artritisz humán betegben történő kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy az (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvinben az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez viszonyítva megfelel a 3-5. igénypontok bármelyikében megadott tömegarányaknak.

10. Malária, erithémás lupusz, vagy reumatoid artritisz humán betegben történő kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvint vagy annak farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza a malária, erithémás lupusz vagy reumatoid artritisz kezelésében hatékony mennyiségben valamely gyógyszerészeti hordozóanyag mellett.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy az (R)-(-)-hidroxi-klorokvintől lényegében mentes (S)-(+)-hidroxi-klorokvinben az (S)-(+)-hidroxi-klorokvin tömegaránya az (R)-(-)-hidroxi-klorokvinhez

viszonyítva megfelel a 3-5. igénypontok bármelyikében megadott tömegarányoknak.

12. A 10. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy reumatoid artritisz kezelésére alkalmas.

13. A 10. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy orális adagolásra alkalmas.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

17