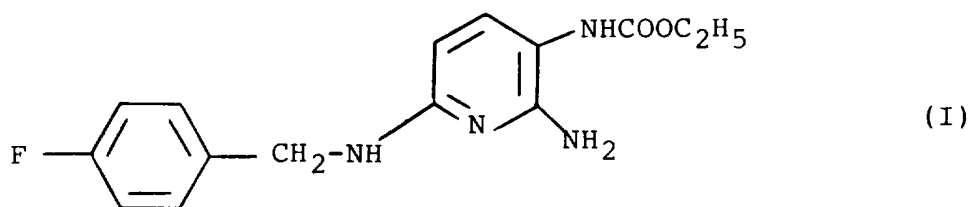


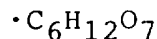
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin valmistamiseksi, jonka kaava on

10



15



2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinihydrokloridia on kuvattu saksalaisessa patenttijulkaisussa DE 1 795 858. Yhdisteellä on antiflogistinen eli tulehdusta estävä ja analgeettinen eli kipua lievittävä vaikutus. Saksalaisessa hakemusjulkaisussa DE P 31 33 519.5 kuvattu 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinimaleaatti soveltuu farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen.

30 Nämä suolat eivät kuitenkaan sovellu hyvin tarkoitukseen annosteltaessa vaikuttava aine liuoksessa, sillä ne ovat huonosti liukenevia, niiden stabiilius liuoksessa on huono ja intravenöösissä annostelussa niiden siedettävyyys on riittämätön.

Tämän johdosta on yritetty kehittää 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinille muita sopivia valmistemuotoja, esimerkiksi injisoitavia liuoksia.

35 Nyt on yllättäen havaittu, että 2-amino-3-etoksi-

karbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatista voidaan valmistaa stabiileja farmaseuttisia valmisteita, erityisesti liuoksia. Tämän lisäksi on osoittautunut, että 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin siedettävyyks intravenöösissä annostelussa on parempi kuin 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinin muilla tunnetuilla suoloilla.

2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatti valmistetaan keksinnön mukaisesti antamalla 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinin reagoida glukonihapon kanssa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä tai glukonihappo- δ -laktonin kanssa liuotin/vesiseoksessa lämpötilassa 20-140°C.

Glukonaatin valmistuksessa käytettyä 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniä on kuvattu saksalaisessa hakemusjulkaisussa DE P 31 35519,5.

2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin valmistus tapahtuu antamalla 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinin reagoida glukonihapon tai glukonihappo- δ -laktonin kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta 20°C:een ja 140°C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 50-120°C:ssa.

Liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi alemmat alkoholit (esimerkiksi sellaiset, joissa on 1-6 C-atomia, kuten metanoli, etanoli, n-propanoli, isopropanoli, n-butanoli, 1,2-propaanidioli, 1,4-butaanidioli, n-pentanol, 3-pentanol, n-heksanol), alemmat ketonit (esimerkiksi sellaiset, joissa on 1-6 C-atomia, kuten aseton, 2-butanoni, metyyli-isobutyryliketoni), polyalkyleeniglykolit (jolloin alkyleeni merkitsee 2,3 tai 4 C-atomia), joiden molekyylipainot ovat välillä 190-7500 ja sykliset tyydy-

tetyt alkoholit, joissa on 4-8, edullisesti 4-6 C-atomia kuten esimerkiksi glukofuroli sekä farmaseuttisesti käytettävät orgaaniset hapot ja näiden aineiden seokset veden kanssa.

5 Jos glukonihapon sijasta käytetään glukonihappo- δ -laktonia, täytyy lisätä määrätty määrä vettä (esimerkiksi 1 mooli vettä 1 moolia laktonia kohti). On esimerkiksi edullista käyttää glukonihappo- δ -laktonia, koska se esiin-
10 tyy kaupallisesti kiteisessä muodossa ja se hydrolysoituu nopeasti vedessä glukonihapoksi. Valmistus voi tapahtua esimerkiksi seuraavalla tavalla:

1 mooli 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniä suspensoidaan mahdollisesti liuottimeen (etanoliin, 1,2-propaanidioliin) ja lisätään
15 20°C:seen ja 140°C:seen välisessä lämpötilassa valmistettu liuos, joka koostuu 1 moolista glukonihappo- δ -laktonia vesipitoisessa liuottimessa (etanolissa, 1,2-propaanidiolissa) tai 1 mooli glukonihappoa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Reaktioseoksen annetaan reagoida vielä jonkin aikaa, edullisesti lämmittäen (50-70°C) ja sit-
20 ten mahdollisesti esiintyvä liuotin haihdutetaan. Jäljellejäävä jäännös haihdutetaan alkoholin kanssa ja kuivataan vakuumissa kohotetussa lämpötilassa. Suola saadaan 90 %:na saantona; sp. 117-123°C.

25 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatti on stabiili eikä osoita taipumusta värin muuttumiseen annettaessa reagoida vapaan emäksen kanssa tai hapetettaessa, kuten on esimerkiksi havaittavissa hydrokloridin tapauksessa.

30 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatti soveltuu tämän johdosta erityisen hyvin farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen. 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatti liukenee huonosti veteen,
35 mutta lisättäessä fysiologisesti hyväksyttävää orgaanista

happoa, esimerkiksi maitohappoa, glukuronihappoa ja/tai glukonihappoa paranee liukenevuus. Erityisesti lisättäessä ylimäärä glukonihappoa paranee liukenevuus huomattavasti.

5 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluori-bentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatin stabiilien, injisoitavien liuosten valmistukseen soveltuvat liuottimina fysiologisesti hyväksyttävät aineet, esimerkiksi polyetyleeniglykoli-vesi-seokset tai glykofuroli-vesi-seokset ja polyetyleeniglykoli-glykofuroli-vesi-seokset yhdessä mahdollisesti lisäksi käytettyjen tavanomaisten stabiloimisaineiden ja apuaineiden kanssa. Tällaiset liuokset sisältävät edullisesti ylimäärän vapaata glukonihappoa.

15 Esimerkiksi valitaan vähintään 1-kertainen, erityisesti 1-6-kertainen, edullisesti 2-4-kertainen molaarinen ylimäärä glukonihappoa (2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluori-bentsyyliamino)-pyridiini-glukonaattiin nähden).

20 Glukonihappoa voidaan valmistaa esimerkiksi kuumentamalla glukonihappo- δ -laktonin vesipitoista liuosta 60-70°C:ssa vähintään 30 min ajan.

25 Glukonihappo- δ -laktoni esiintyy kiteisessä muodossa, joten käytännössä on yleensä edullisempaa valmistaa glukonihappoa kulloinkin hydrolysoimalla laktoni. Lisäämällä happoa saadaan aikaan pH-arvo. Tällöin suositellaan, ettei 2,0:n pH-arvoa aliteta, koska muutoin huononee intravenöösissä annostelussa vaadittava siedettävyyys.

30 Ilmoitetuissa liuottimissa olevia, 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin liuoksia voidaan myös saada siten, että 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniä sekoitetaan yhdessä ylimäärän glukonihappoa tai glukonihappo- δ -laktonia ja kyseessäolevaa liuotinta kanssa (polyetyleeniglykoli-vesi, glykofuroli-vesi, polyetyleeniglykoli-glykofuroli-vesi) (esimerkiksi sekoittamalla tai 35 suspensoimalla 20°C:seen ja 80°C:seen välissä lämpötilassa typpikaasussa).

Jos tällöin käytetään glukonihapon sijasta glukonihappo- δ -laktonia, on veden läsnäolo välttämätöntä, ja tällöin on käytettävä vähintään 1 moolia vettä 1 moolia glukonihappo- δ -laktonia kohti.

5 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluori-bentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatti-liuokset sisältävät esimerkiksi 10-50, erityisesti 20-40, edullisesti 35 mg vapaata emästä ml kohti. Esimerkiksi 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluori-bentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatti-pitoisuus on injisoitavassa liuoksessa noin 55 mg/-
10 ml.

Uuden flupirtiini-glukonaatin liukoisuus on huomattavasti suurempi kuin hydrokloridin tai maleaatin. Suolojen liukoisuudet ovat seuraavat:

- | | | |
|----|-----------------------------|---|
| 15 | 1) Flupirtiini-glukonaatti | 164,5 mg/3 ml vettä,
vastaten 3,3 g emästä/100
ml vettä = 3,3 % |
| | 2) Flupirtiini-hydrokloridi | 1,89 g/100 ml vettä,
vastaten 1,69 g emästä/100
ml vettä = 1,69 % |
| 20 | 3) Flupirtiini-maleaatti | 0,1 g/100 ml vettä, vastaten
0,07 g emästä/100 ml vettä
= 0,07 % |

25 Injisoitavalla farmaseuttisella valmisteella halutaan saattaa mahdollisimman paljon vaikuttavaa ainetta verenkiertoon. Tähän asti käytettävissä olevien flupirtiini-suolojen s.o. hydrokloridin ja maleaatin, haittapuolina on niiden alhainen liukoisuus. Jos näillä suoloilla olisi
30 ollut mahdollista valmistaa tyydyttäviä injisoitavia farmaseuttisia liuoksia ei uusien flupirtiiniliuosten kehittämiseen olisi aiheutta. Liitteessä 1 on esitetty erilaisen happojen kanssa valmistetut flupirtiinisuolet sekä niiden liukoisuuksia eri olosuhteissa. Kuten taulukosta
35 ilmenee flupirtiini-glukonaatti poikkeaa liukoisuusominaisuuksiensa puolesta ratkaisevasti muista flupirtiinisuo-

loista. Flupirtiini-glukonaattiliuos on myös pysyvä eikä värjäydy päivänvalossa huoneenlämpötilassa kuten muut flupirtiini-suolaliuokset hydrokloridi mukaan lukien.

5 Flupirtiini-glukonaatin fysiologinen siedettävyys suonensisäisesti annettuna on huomattavasti parempi kuin tähän mennessä käytössä olleet flupirtiinihydrokloridi ja flupirtiinimaleaatti.

10 Liuoksilla, jotka sisältävät 3-kertaisen tai 4-kertaisen molaarisen ylimäärän glukonihappoa, on pH-arvona 3-4 ja ne pysyvät kirkkaina liuoksina myös 25°C:ssa ja päivänvalossa tapahtuneen 7 päivää kestäneen säilytyksen jälkeen sekä sen jälkeen kun niiden on annettu seistä jääkaapissa 7°C:ssa 7 päivän ajan ilman kiteiden muodostumista tai samentumista. Valmistetuilla liuoksilla on tämän
15 mukaisesti etuna hyvä stabiilisuus ja parempi säilyvyys.

Liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi polyetyleeniglykoli-vesi-seokset, jotka sisältävät 10-95 %, erityisesti 30-60, edullisesti 40 % polyetyleeniglykolia (aina painoprosentteja) (käytetyn polyetyleeniglykolin
20 keskimääräinen molekyylipaino on 200-600, erityisesti 300-400) tai glykolifuroli-vesi-seokset, jotka sisältävät 10-95 %, erityisesti 40 % glykofuroolia. Kyseeseen tulevat myös polyetyleeniglykoliglykofuroli-vesi-seokset. Eräs edullisena pidetty suoritusmuoto sisältää noin 40 % polyetyleeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on
25 noin 400 ja 60 % vettä tai 20 % glykofuroolia ja 80 % vettä.

2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiini-glukonaatin synteesi.

30 Esimerkki 1

3,043 g (0,01 moolia) 2-amino-3-etoksikarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniä suspensoidaan 10 ml:aan abs. etanolia typpikaasussa ja lisätään 60°C:ssa 30 min sisällä valmistettu liuos, joka koostuu 1,781 g:sta
35 (0,01 moolia) glukonihappo-δ-laktonia 10 ml:ssa vettä. Kuunnetaan noin 15 min ajan 70°C:ssa, kunnes on muodos-

- tunut kirkas liuos ja sitten haihdutetaan vakuumissa 60°C:ssa kuiviin. Jäljelle jäävä jäännös haihdutetaan 10 ml:n kanssa absoluuttista etanolia edelleen ja kuivataan vakuumissa 50°C:ssa. Saanto: 4,33 g (90 % teoreettisesta määrästä); sp. 117-123°C. Liukenevuus veteen noin 0,01 %.
5 IR-spektri KBr:ssä katso kuvio I (I, II).

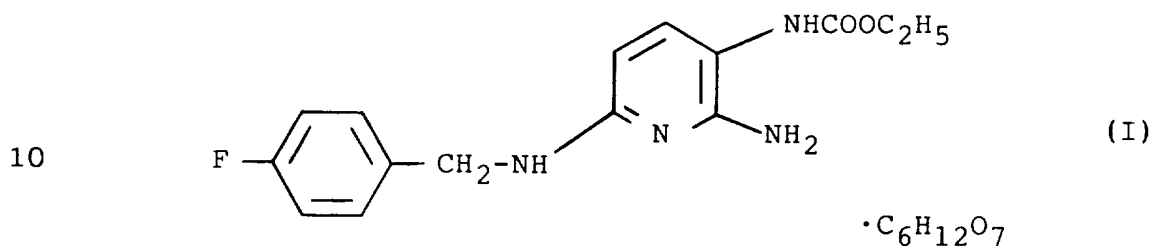
Esimerkki la

Sulamisreaktio

- 3,043 g (0,01 moolia) 2-amino-3-etoksikarbonyyli-
10 amino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniä sekoitetaan intensiivisesti 1,96 g:n kanssa (0,01 moolia) glukonihappoa ja kuumennetaan typpiatmosfäärissä 30 min ajan 140°C:ssa. Sulan annetaan jäähtyä, hierretään pienen määrän 50 %:sta etanolia kanssa ja suodatetaan. Pestään pienellä määrällä kylmää etanolia ja kuivataan vakuumissa
15 50°C:ssa. Saanto: 4,1 g; sp. 116-123°C.

Patenttivaatimus

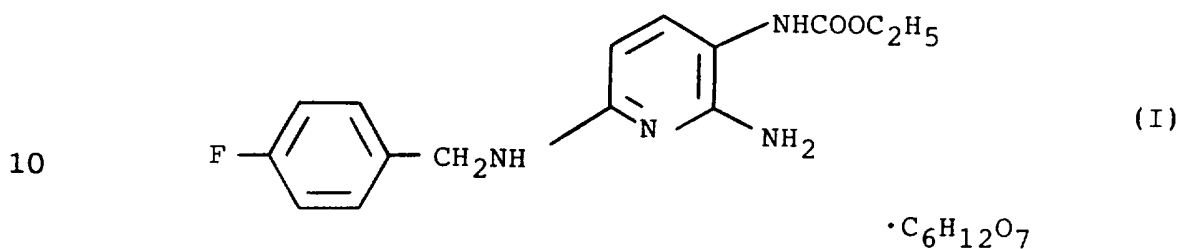
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 2-amino-3-etoksykarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiiniglukonaatin valmistamiseksi, jonka kaava on



15 t u n n e t t u siitä, että 2-amino-3-etoksykarbonyyliamino-6-(p-fluoribentsyyliamino)-pyridiinin annetaan reagoida glukonihapon kanssa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä tai glukonihappo- δ -laktonin kanssa liuotin/vesiseoksessa lämpötilassa 20-140°C.

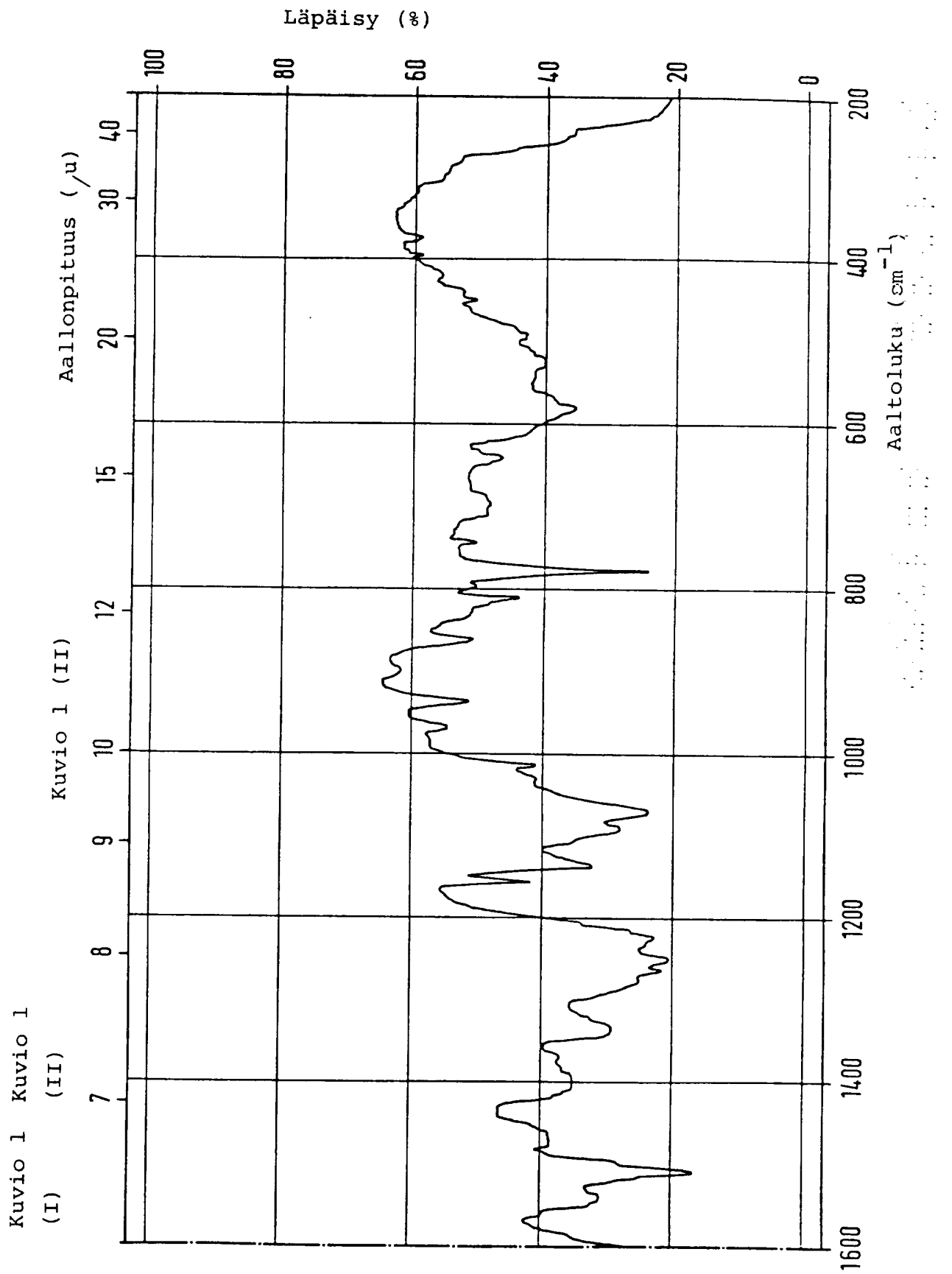
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbart 2-amino-3-etoxikarbonylamino-6-(p-fluorbensylamino)-pyridinglukonat med formeln



15 k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-amino-3-etoxikarbonylamino-6-(p-fluorbensylamino)-pyridin omsätts med glukonsyra i närvaro av eller utan lösningsmedel eller med glukonsyra- δ -lakton i en lösningsmedel/vattenblandning vid en temperatur av 20-140°C.

80443



80443

