

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.286

NOME: HEINRICH MACK NACHF.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
PIRIDILCARBOXIL-ISO-SORBIDA"

INVENTORES: PETER STOSS; REINHARD HEMMER e PETER MERRATH

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**

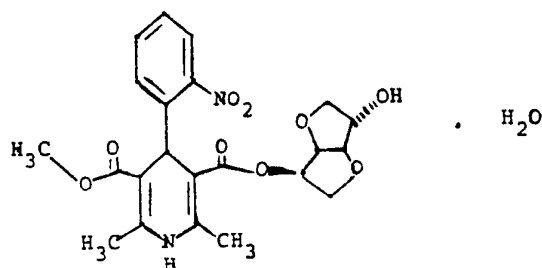
28 de Fevereiro de 1989 sob o No. P 2906267 na República
Federal Alemã

~~SECRET~~

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de sornidipina mono-hidratada de fórmula empírica $C_{22}H_{26}N_2O_{10}$ e de fórmula estrutural



=====

HEINRICH MACK NACHF.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDILCARBOXIL-
-ISO-SORBIDA"



úteis no tratamento da hipertensão, hipertensão pulmonar e angina de peito.

É essencialmente caracterizado por compreender a recristalização de sornidipina anidra a partir de misturas solventes que consistem de solvente orgânico para a água situar-se na gama de 10:1 a 1:10.



Campo do Invento

O campo do invento relaciona-se com novos derivados de piridilcarboxi-isosorbida, nomeadamente mono-hidrato de sornidipina, com o seu processo de manufactura e com a sua utilização no tratamento da hipertensão, hipertensão pulmonar e da angina de peito.

Antecedentes do Invento

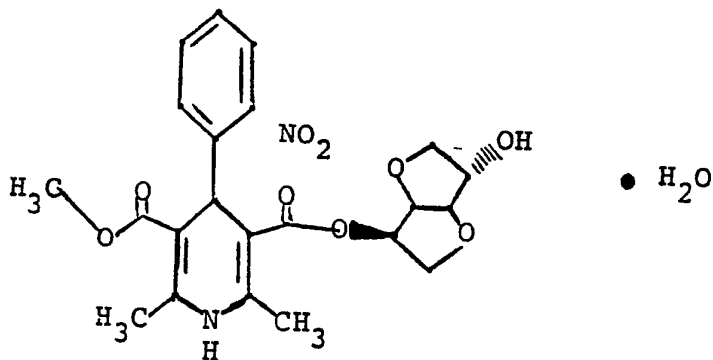
Na patente Europeia, os novos derivados de acilo das 1,4:3,6-dianidro-hexitois que são descritos, são úteis para a utilização farmacêutica. Todos os compostos nomeados como exemplos de trabalho, neste documento, existem como substâncias anidras. Até agora, entre elas existe uma que, sob o nome de não propriedade internacional de sornidipina, tem sido submetida a uma avaliação experimental intensiva como uma droga cardiovascular. A sornidipina é a S(+)-5-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3-metoxycarbonil-4-(2-nitrofenil)-5-piridilcarbonil7-isosorbida.

Surpreendentemente, foi agora descoberto, que a sornidipina é capaz de formar um mono-hidrato estável. Esta descoberta pode ser vista como completamente inesperada. Até agora, não são conhecidos outros exemplos da literatura, que descrevam compostos de estrutura química idêntica, na forma dos hidratos definidos. Isto pode ser confirmado pelos seguintes compostos listados que estão em desenvolvimentos ou no mercado, com este tipo

de estrutura, que aparecem todos na literatura unicamente nas formas anidras, na maioria como sais, mas nunca como hidratos: anlodipina, benidipina, darodipina, elnadipina, felodipina, flordipina, isradipina, lacidipina, manidipina, mesudipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, oxodipina e rioldipina.

Sumário do Invento

O objecto do presente invento é o mono-hidrato de sornidipina com a fórmula estrutural seguinte:



e a fórmula empírica $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot H_2O$ ou $C_{22}H_{26}N_2O_{10}$ e de peso molecular de 478,46.

O teor em água teórico do mono-hidrato é de 3,76%.

Descrição detalhada do Invento

A manufatura do mono-hidrato de sornidipina pode ser realizada, por exemplo, através da recristalização da substância anidra a partir de misturas de solventes que contêm pelo menos aquela quantidade de água necessária para a formação de hidrato. Contudo, a quantidade de água pode ser maior. Como solventes orgânicos utilizáveis numa mistura com água, são todos os possíveis que, por um lado, possuem boas propriedades de solubilização para a sornidipina e que, por outro lado, sejam miscíveis pelo menos com aquela quantidade de água necessária para atingir a formação de um mono-hidrato.

Os solventes seguintes são exemplos para serem utilizados nessa mistura: álcoois inferiores, como um metanol, etanol, propanol e isopropanol, cetonas inferiores como acetona e metiletilcetona, éteres, como éter monometílico de etilenoglicol, éter monoetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de dietilenoglicol, tetrahidrofurano, dioxano e outros solventes apróticos como acetonitrilo, dimetilsulfóxido e sulfolano.



De preferência, as misturas de solventes são as que consistem em metanol/água, etanol/água, propanol/água, isopropanol/água e acetona/água.

O teor em água nesta mistura de solventes pode variar desde a quantidade mínima necessária para a formação do mono-hidrato de uma certa quantidade de sornidipina ao limite de miscibilidade do solvente orgânico com água. Na prática, a relação mistura de solvente orgânico:água que estão entre 10:1 e 1:10 serão na maioria, usados, sendo as relações de mistura preferidas de 5:1 a 1:5.

A cristalização é realizada de tal forma que a sornidipina anidra é dissolvida na quantidade necessário de mistura solvente/água a uma temperatura entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura solvente/água particular. A cristalização do mono-hidrato de sornidipina é induzida pela redução da temperatura. Num método preferido, a sornidipina é completamente dissolvida na quantidade necessária da mistura solvente/água, no ponto de ebulição. O solvente é depois filtrado, se necessário e o mono-hidrato de sornidipina é subsequentemente cristalizado através do arrefecimento à temperatura ambiente ou à temperatura do banho de gelo, se necessário, enquanto é agitada.

O produto obtido desta forma, pode depois ser isolado por filtração, centrifugação ou por qualquer outra técnica de separação adequada. Qualquer solvente aderente ou excesso de água é subsequentemente removido a partir do mono-substrato de sornidipina por secagem.

A secagem pode ter lugar ou sob pressão normal ou em vácuo e entre os 0 e os 50°C, mas preferencialmente à temperatura ambiente. No processo de secagem, a água em excesso, aderente e o solvente orgânico em excesso, aderente são removidos, mas a água da rede cristalina, equivalente ao mono-hidrato, permanece na molécula.

Em alternativa, a água em excesso, aderente pode também ser sucessivamente removida por lavagem ou por agitação do produto cristalino separado com solvente orgânicos miscíveis em água. Para este fim, como descritos acima os solventes para a recristalização numa mistura com água, podem ser tomados em consideração. O solvente orgânico aderente é subsequentemente removido por secagem, como anteriormente.

O mono-hidrato de sornidipina forma cristais amarelos, que contêm um mol de água, numa forma definida na rede cristalina, como água de cristalização. Isto foi confirmado, por entre outros métodos, pela análise da estrutura por raios-X e pelo espectro de RMN-¹H e IV. Em contraste com o excesso, a água ligada por absorção, a água de cristalização adere muito firmemente à molécula. Podem ser removidos através de secagem unicamente, com grande dificuldade e sem com variação da estrutura dos cristais.

Naturalmente, as propriedades farmacológicas do mono-hidrato sornidipina não diferem daquelas da forma anidra.

Contudo, surpreendentemente, em comparação com a forma anidra descrita previamente, o mono-hidrato de sornidipina possui propriedades vantagio-



sas, que facilitam o processamento da substância em várias formas de droga. Contudo, existe, em contraste com a forma anidra, como um produto cristalino de fluxo fácil de dimensão de partícula muito uniforme, sem uma tendência em direcção do carregamento electrostatica e com aumento da estabilidade à luz, quando comparada com a forma anidra.

Como é do conhecimento geral, as di-hidropiridinas deste tipo de estrutura, desde que elas tenham um grupo nitro na posição 2 ou na posição 3 no anel aromático, são sujeitos à degradação induzida pela luz. Isto aplica-se também à sornidipina. Contudo, esta degradação é distintivamente desacelerada com o mono-hidrato de sornidipina em comparação com a forma anidra. Isto diminui a tendência em direcção da degradação foto-química e o manuseamento simplificado resultante deste material, também representa um melhoramento importante.

Uma outra vantagem do composto do invento é que para a sua cristalização, solventes que contêm água são usados, que são menos perigosos de manusear do que solventes orgânicos puros. Em contraste, a forma anidra da sornidipina tem que ser cristalizada a partir de solventes orgânicos que são, na maior parte dos casos, ou combustíveis ou facilmente inflamável e por conseguinte representam um maior risco na segurança.

Além disso, a forma anidra da sornidipina tem uma tendência de tenazmente reter quantidades várias de solvente orgânico que, podem ser unicamente removidos e algumas vezes mesmo unicamente não satisfatoriamente, por secagem, intensiva, normalmente laboriosa in vacuo. Contudo, solventes aderentes podem complicar ou mesmo evitar a utilização do material para a manufactura de farmaceuticos. O mono-hidrato de sornidipina

não tem esta desvantagem. Aqui, os solventes orgânicos que contêm água usados para a manufatura ou para a recristalização, podem ser facilmente e completamente removidos.

O mono-hidrato de sornidipina está por conseguinte excelentemente qualificado para a sua utilização em várias formas de aplicação farmacêutica. Em particular, pode ser processado não unicamente em comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos com filme, pós e supositórios, mas também em xaropes ou outras formas de dosagem líquidas e em sistemas transdérmicos, se necessário com a adição dos excipientes usuais.

Por conseguinte, em adição ao mono-hidrato de sornidipina e à sua manufatura, o presente invento também diz respeito à sua utilização na manufatura de drogas à sua utilização como uma droga e drogas contendo mono-hidrato de sornidipina. O processo ou a substância do invento nas respectivas formas de droga é realizada de acordo com os métodos familiares para aqueles que são peritos no ramo e que por conseguinte não necessitam de nenhuma outra descrição.

A dose de substância activa pode variar dependendo nos sintomas, no tipo e na gravidade da doença, e na idade e no peso do paciente e na decisão do médico. Contudo, em geral, doses entre 1 e 400 mg serão apropriadas para um humano adulto, devendo estas quantidades ser administradas uma vez a várias vezes diariamente. Formas de drogas que contêm este componente activo em quantidades desde 2 a 100 mg especialmente de 5 - 50 mg são de interesse particular.



Como já foi descrito em PE 114 270, os novos compostos descritos aí, possuem propriedades farmacológicas importantes. Eles podem, por exemplo, ser usados como agentes anti-hipertensores, como vasodilatores centrais e periféricos e como substâncias terapêuticas coronárias, no tratamento de mamíferos, em particular dos humanos. Estas propriedades aplicam-se especialmente à sornidipina mono-hidratada. Em particular, pode ser usada no tratamento da hipertensão, hipertensão pulmonar e ângina de peito. Como é aqui usado, a palavra inclui ambos tratamento terapêutico e profilático.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar o invento.

EXEMPLO 1

Com a exclusão da luz, ou sob luz de sódio, 500 g de sornidipina anidra são suspensos em 6,2 l de uma mistura de 5 partes em volume de etanol e 1 parte em volume de água desmineralizada e aquecida ao ponto de ebulição, numa atmosfera de gás protector (azoto ou argon). A solução clara, amarelo alaranjada pode ser filtrada, se necessário.



Subsequentemente, a solução é deixada a arrefecer à temperatura ambiente, enquanto é agitada, depois à temperatura do banho de gelo e a mistura é deixada durante cerca de duas horas a esta temperatura. Os cristais precipitados podem depois ser filtrados por via de uma frita de Vidro (G3), sem protecção da luz, e os cristais subsequentemente são lavados duas vezes com 400 ml de cada vez da mistura de solvente, previamente arrefecida aos 0°C. Os cristais podem depois ser secos em vácuo. Cristais finos, bem formados são obtidos.

Rendimento: 446 g

Ponto de fusão: 233°C


Mono-hidrato de sornidipina: $C_{22}H_{26}N_2O_{10}$

Peso molecular: 478,46

	Calculada	Encontrada
C	55,23	55,28 %
H	5,48	5,48 %
N	5,85	5,94 %

Teor em água: Calculada: 3,76%

Encontrada: 3,74% (de acordo com o método de KF)



EXEMPLO 2

22 g de sornidipina anidra são dissolvidas, como descrito no Exemplo 1, em 750 ml de uma mistura que consiste em uma parte em volume de etanol e cinco partes em volume de água, por aquecimento da mistura aos 90°C. A solução clara, amarela é rapidamente arrefecida a temperaturas mais baixas por meio de um banho de gelo e é agitada durante cerca de 4 horas, à temperatura do banho de gelo, onde o mono-hidrato precipita na forma de uma massa cristalina amarela. Depois da separação do solvente, por meio de filtração, e secagem dos cristais (ver Exemplo 1) 21 g de mono-hidrato são obtidos.

EXEMPLO 3

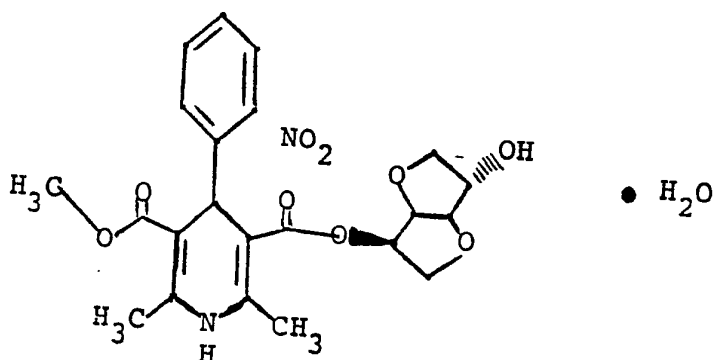
45 g de sornidipina anidra são aquecidos aos 60°C, numa mistura de quatro partes em volume de acetona e uma parte em volume de água, produzindo uma solução clara. Isto é lentamente arrefecido aos 0°C enquanto é agitada. A massa cristalina precipitada é processada como descrito nos Exemplos 1 e 2.

Rendimento: 42 g

As propriedades dos compostos obtidos nos Exemplos 2 e 3 são idênticos às aquelas descritas no Exemplo 1.

REIVINDICAÇÕES:

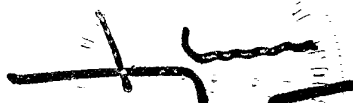
1a. - Processo para a preparação de sornidipina mono-hidratada de fórmula empírica $C_{22}H_{26}N_2O_{10}$ e de fórmula estrutural



caracterizado por compreender a recristalização de sornidipina anidra a partir de misturas solventes que consistem de solvente orgânico miscível com água e água.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o solvente orgânico miscível com água ser um solvente aprótico.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os solventes orgânicos miscíveis com água serem seleccionados a partir do grupo que consiste de álcoois inferiores, cetonas inferiores e éteres.



4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os solventes orgânicos miscíveis com água serem seleccionados a partir do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, éter monometílico de etilenoglicol, éter monoetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de dietilenoglicol, tetrahydrofurano, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido e sulfolano.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por os solventes orgânicos miscíveis com água serem seleccionados a partir de do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, oisopropanol, acetona, éter monometílico de etilenoglicol, éter monoetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de etilenoglicol, éter dimetilico de dietilenoglicol, tetrahydrofurano, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido e sulfolano.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a relação de solvente orgânico para a água situar-se na gama de 10:1 a 1:10.

7a. - processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a relação de solvente orgânico para a água situar-se na gama de 5:1 a 1:5.

-
8a. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por a relação de solvente orgânico para a água situar-se na gama de 10:1 a 1:10.

9a. - Processo de acordo
com a reivindicação 8 caracterizado por a relação de sol-
vente orgânico para a água situar-se na gama de 5:1 a 1:5.

10a. - Processo de acordo
com a reivindicação 3 caracterizado por a relação de sol-
vente orgânico para a água situar-se na gama de 10:1 a
1:10, de preferência na gama de 5:1 a 1:5.

11a. - Processo de acordo
com a reivindicação 10, caracterizado por a relação de sol-
vente orgânico para a água situar-se na gama de 5:1 a
1:5.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA