



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5734/87 (51) Int.Cl.5 C 07 C 59/46
 (22) Indleveringsdag: 02 nov 1987 C 07 C 59/62
 (24) Løbedag: 09 mar 1987 C 08 B 37/16
 (41) Alm. tilgængelig: 02 nov 1987
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 31 okt 1994
 (86) International ansøgning nr.: PCT/DE87/00106
 (86) International indleveringsdag: 09 mar 1987
 (85) Videreførelsesdag: 02 nov 1987
 (30) Prioritet: 07 mar 1986 DE 3608088

(73) Patenthaver: *Schering Aktiengesellschaft; Muellerstrasse 170-178; D-W 1000 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Werner *Skuballa; DE, Helmut *Vorbrueggen; DE, Helmut *Dahl; DE, Claus-Steffen *Stuerzebecher; DE,
 Karl-Heinz *Thierauch; DE

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude

(54) Cyklodextrinclathrater af carbacyklinderivater

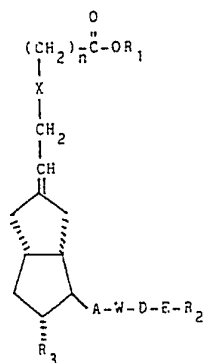
(56) Fremdragne publikationer

EP offentl. skr. nr. 11591, 119949
 DE offentl. skr. nr. 2128674
 Andre publikationer: CA 96, 103964d

(57) Sammendrag:

5734-87

Cyklodextrin-clathrater af carbacyklinanaloger med den almene
 formel I

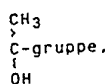


hvor i

R₁ er et hydrogenatom eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med op til 10-C-atomer,

A er en trans-CH=CH- eller en -C≡C-gruppe,

W er en fri eller funktionel omdannet hydroxymethylengruppe eller en fri eller funktionel omdannet



fortsættes

hvor OH-gruppen kan være i α - eller β -stilling,

D er gruppen $\text{-C}-\text{CH}_2\text{-}$,


en ligekædet, mættet alkylengruppe med 1-5 C-atomer, en forgrenet eller ligekædet eller forgrenet umættet alkylengruppe med 2-5 C-atomer, der eventuelt kan være substitueret med fluoratomer,

m er tallet 1, 2 eller 3,

E er en direkte binding, en $\text{-C}\equiv\text{C-}$ gruppe eller en $\text{-CR}_4=\text{CR}_5\text{-}$ gruppe, hvor R_4 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-5 C-atomer, og R_5 er hydrogen, halogen eller en alkylgruppe med 1-5 C-atomer,

R_2 er en alkylgruppe med 1-10 C-atomer, en cykloalkylgruppe med 3-10 C-atomer eller en eventuelt substitueret arylgruppe med 6-10 C-atomer eller en heterocyklisk gruppe og

R_3 er en fri eller funktionel omdannet hydroxygruppe,

n er tallet 1, 2, 3, 4 eller 5 og

X er en CH_2 -gruppe eller et oxygenatom sammen med farmaceutisk acceptable bærestoffer og hjælpestoffer.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte cyclodextrin-clathrater af carbacyklinanaloger.

Fra EP-A1-11.591 og EP-A1-119.949 kendes carbacykliner, dog ikke β -cyclodextrin-clathrater af disse carbacykliner.

- 5 DE-A-2.128.674 omhandler clathratforbindelser af prostaglandiner samt cyclodextrinanaloger deraf. Således nævnes ganske vist β -cyclodextrin-clathrater, men kun af monocykliske prostaglandiner af typen A, E og F.

- I det japanske offentliggørelsesskrift J 56 15 00 39 (jf. 10 Chem. Abstr., 1982, bind 96, 103964d) beskrives generelt carbacyklin-cyclodextrin-inklusionsforbindelser. Carbacyklinanaloger er farmakologisk og medicinsk værdifulde virksomme stoffer, hvis fremstilling og anvendelse eksempelvis beskrives i DE-offentliggørelsesskrifterne nr. 28 45 770, 33 06 123, 32 26 15 550. Disse stoffer har i modsætning til tilsvarende naturlig prostacyclin en væsentlig forbedret specificitet og navnlig en væsentlig længere virkning ved lignende virkningsspektre.

- De i de ovennævnte offentliggørelsesskrifter beskrevne carbacyklinanaloger foreligger ofte i ikke-krystallinsk form, hvilket 20 betvirker, at den farmaceutiske anvendelse deraf er begrænset. Dertil kommer yderligere en begrænset vandopløselighed og opløsningshastighed.

- Man har nu fundet frem til, at inklusionsforbindelser af disse carbacyklinanaloger med cyclodextriner ikke har de nævnte 25 ulemper, dvs. deres vandopløselighed forbedres, opløsningshastigheden forøges og inklusionsforbindelserne foreligger i krystallinsk form. Desuden forøges deres stabilitet eksempelvis over for varme, lys og oxygen og deres galeniske tilberedning (fremstilling af opløsninger eller tabletter) lettes.

- 30 Den foreliggende opfindelse angår β -cyclodextrin-clathrater af følgende carbacyklinanaloger:

- 1) (5E) - (16S) -13,14-didehydro-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19, -
19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂
- 2) (5E) - (16S) -13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-
oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂
- 5 3) (5E) - (16S) -13,14,18,18,19,19-hexadehydro-16,20-dimethyl-
6a-carbaprostaglandin-I₂
- 4) (5E) - (16RS) -16-methyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-
prostaglandin-I₂
- 5) (5E) - (16S) -13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-
10 18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er β -cyklo-dextrinclathrater af de ovennævnte PGI₂-derivater 1-3 og 5, såsom iloprost- β -cyklodextrinclathrat, som ikke nævnes udtrykkeligt i JA 56 15 00 39.

- 15 Til fremstillingen af clathrater ifølge opfindelsen opløses carbacyklinanaloger i et farmakologisk acceptabelt opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, fortrinsvis ethanol, en keton, f.eks. acetone eller en ether, f.eks. di- ethylether, og sammenblandes med vandige opløsninger af β -cyklodextrin, ved
20 20-80°C, eller cyklodextrinet sættes til syrerne i form af vandig opløsning af deres salte, f.eks. natrium- eller kaliumsaltene, og efter opløsning tilsættes den ækvivalente mængde af en syre, f.eks. saltsyre eller svovlsyre.

- Herved eller efter afkølingen udkrystalliserer de tilsvarende
25 clathrater. Endvidere kan man også overføre de olieagtige eller krystallinske carbacykliner til tilsvarende krystalliserer ved omrøring i længere tid ved stuetemperatur med en vandig opløsning af cyklodextriner. Clathraterne kan isoleres ved frasugning og tørring som faste, frit flydende kry-
30 staller. Ved valg af de passende cyklodextrin- og vandmængder

kan man opnå clathrater i støkiometrisk sammensætning med et reproducerbart indhold af virksomt stof.

Clathraterne, der er fremstillet ifølge opfindelsen, er virksomme farmaceutiske præparater.

- 5 Clathraterne kan finde anvendelse i vandfri, hygroskopisk form eller i en vandholdig, let hygroskopisk form.

De hidtil ukendte carbacyklinclathrater foreligger i støkiometriske forhold af carbacyklin: β -cyklodextrin = 1:2(3).

- 10 Forbindelsens dosis er på 1-1500 μ g/kg/døgn, når den indgives til mennesker. Enhedsdosisen andrager for den farmaceutisk acceptable bærer 0,01-100 mg.

- Clathraterne ifølge opfindelsen har en blodtrykssænkende og bronchodilatorisk virkning. Endvidere er de egnede til hæmning af thrombocyt-aggregation. De virker cytoprotektisk i mave, 15 tarm, hjerte, i leveren, nyrer og pankreas. Følgelig er de hidtil ukendte cyklodextrin-clathrater med formel I værdifulde farmaceutisk virksomme stoffer. Ydermere udviser de ved lignende virkningsspektre sammenlignet med tilsvarende prostaglandiner, en højere specificitet og navnlig en væsentlig længere virkning. Sammenlignet med PGI₂ udviser de en højere stabilitet. Den høje vævsspecificitet af de hidtil ukendte prostaglandiner viser sig ved undersøgelser i glatmuskulære organer, såsom f.eks. i marsvinileum og i den isolerede kanintra- 20 chea, hvor der iagttages en væsentlig ringere stimulering end ved anvendelsen af naturlige prostaglandiner af E-, A- eller 25 F-type.

- De hidtil ukendte carbacyklin-clathrater har de for prostacyliner typiske egenskaber, såsom f.eks. nedsættelse af den perifere arteriel og coronare vaskulære modstand, inhibering af 30 thrombocyttaggregation og opløsning af blodpladethromber, myocardial cytobeskyttelse og følgelig sænkning af det systemi-

ske blodtryk uden samtidig sænkning af slagvolumen og coronar blodgennemstrømning; behandling af slagtilfælde, profylakser og terapi ved coronare hjertelidelser, coronare thromboser, hjerteinfarkt, perifere arterielidelser, arteriosclerose og
5 thrombose, profylakse og terapi ved iskæmisk angreb på det centrale nervesystem, terapi ved choktilstande, inhibering af bronchokonstriktion, inhibering af mavesyresekretion, cytoprotektion af mave- og tarmslimhinden, cytoprotektion i leveren, nyrerne, hjertet og i pankreas, og desuden ved organ-
10 transplantationer. De udviser antiallergiske egenskaber, nedsætter den pulmonale vaskulære modstand og det pulmonale blodtryk, forøger nyregennemblødning, og kan anvendes i stedet for heparin eller som adjuvans ved dialysen af hæmofiltreringen, til konservering af blodplasmakonserves, især af blodpladekon-
15 serves, til inhibering af fødselsveer, til behandling af svangerskabstoksikose, til forøgelse af den cerebrale blodcirkulation osv. Desuden besidder de hidtil ukendte carbacyclineclathrater antiproliferate og antidiarreeregenskaber.

Carbacyclineclathraterne ifølge opfindelsen kan desuden an-
20 vendes i kombination med f.eks. β -blokkere, diuretika, phosphodiesteraseinhibitorer, calciumantagonister, ikke-steroide antiinflammatoriske stoffer, leukotriensynteseinhibitorer, leukotrienantagonister, thomboxansynteseinhibitorer eller thromboxanantagonister.

25 Clathraterne ifølge opfindelsen kan anvendes i flydende eller faste galeniske formuleringer, hvorhos formuleringen kan indgives enteralt, parenteralt, vaginalt eller rektalt, eller de kan også inkorporeres i kirurgisk symateriale og i kunststoffer.

30 Til fremstilling af tabletter sammenblandes prostaglandin-cyklohextrin-clathratet med bærestoffer og hjælpestoffer, såsom lactose, majsstivelse, polyvinylpyrrolidon og magnesiumstearat.

Til fremstilling af opløsninger til den enterale og parenterale anvendelse lyofyliseres de vandige cyklodextrin-clathratopløsninger sammen med lactose. Derefter kan lyofilisaterne indstilles med fysiologisk kogsaltopløsning til den ønskede
5 koncentration.

Opfindelsen omfatter derfor farmaceutiske præparater og formuleringer, som indeholder et cyklodextrin-clathrat af en carbacyklinanalog som virksomt stof.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler:

10 Eksempel 1

Man opløser 560 mg β -cyklodextrin i 4 ml vand ved 80°C, nedkøler til 60°C og drypper denne opløsning til en 60°C varm opløsning af 18 mg (5E)-(16R S)-16-methyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin-I₂ i 0,3 ml ethanol. Man omrører i 4
15 timer ved 60°C, 1 time ved 45°C og i 16 timer ved 25°C. Det udfældede faste stof frasuges, vaskes med 20 ml af en blanding bestående af vand/ethanol (1:1) og tørres i 8 timer ved 0,1 Torr og 25°C over phosphorpentoxid. Man opnår 340 mg frit flydende krystaller af β -cyklodextrin-clathratet af nævnte carba-
20 cyklinanalog.

Indeholdet af carbacyklinanalogen i clathratet bestemtes ved hjælp af højtrykssvækekromatografi og udgjorde 4,23%.

Eksempel 2

Man omrører 1 g (5E)-(16S)-13,14-didehydro-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ med
25 30,3 g β -cyklodextrin i 214 ml vand i 48 timer ved 25°C. Det faste stof frasuges, vaskes med 15 ml af en vand/ethanol (1:1) blanding og tørres i 24 timer ved 0,1 Torr og 25°C over for phosphorpentoxid. Man opnår 22,45 g frit flydende krystaller
30 af β -cyklodextrin-clathratet af ovennævnte carbacyklinanalog.

Indholdet af carbacyklinanalogen i clathratet bestemtes ved hjælp af titrering og udgjorde 3,5%.

Eksempel 3

Man opløser 41,75 g β -cyklodextrin i 298 ml vand ved 80°C og
5 tildrypper en opløsning af 1,5 g (5E)-(16S)-13,14-didehydro-
1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-
6a-carba-prostaglandin-I₂ i 24 ml ethanol i løbet af 15 minut-
ter. Man omrører i 4 timer ved 60°C og tillader derefter af-
køling natten over under omrøring. Det udfældede faste stof
10 frasuges, vaskes med 50 ml af en vand/ethanol (1:1) blanding
og tørres i 24 timer ved 0,1 Torr og 25°C over phosphorpen-
toxid. Man opnår 38 g frit flydende krystaller af β -cyklodex-
trin-clathratet af ovennævnte carbacyklinanalog.

Indholdet af carbacyklinanalogen i clathratet bestemtes ved
15 hjælp af titrering og udgjorde 3,3%.

Eksempel 4

Man omrører 0,5 g (5E)-(16S)-13,14-didehydro-16,20-dimethyl-
18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin-I₂ med 15 g β -
cyklodextrin i 110 ml vand i 50 timer ved 25°C. Det faste stof
20 frasuges, vaskes med ca. 10 ml af en vand-ethanol (1 + 1)
blanding og tørres i 24 timer ved 0,1 Torr og 25°C over phos-
phorpentoxid. Man opnår 11 g frit flydende krystaller af β -
cyklodextrin-clathratet af nævnte carbacyklinanalog.

Indholdet af carbacyklinanalogen i clathratet bestemtes ved
25 hjælp af titrering og udgjorde 3,6%.

Eksempel 5

Man opløser 57,75 g β -cyklodextrin ved 45°C i 1,53 l vand,
tildrypper i løbet af 30 minutter under omrøring en opløsning
af 7,633 g (5E)-(16RS)-(16-methyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-

carbaprostaglandin- I_2 i 45 ml ethanol og skyller efter med 5 ml ethanol. Man afkøler i løbet af 1 time til 25°C, omrører i 2 timer ved denne temperatur og i 3 timer i isbad. Man frasuger krystalliseret og vasker med iskoldt vand, acetone og igen med vand.

a) Man tørrer i vakuum indtil krystalliseret begynder ved omgivelsestemperatur og -luftfugtighed igen at optage vand fra luften og lader vægten blive konstant. Man opnår 56,01 g (93,9%) frit flydende krystalliseret, som indeholder 6% vand og 12,8% virksomt stof, der bestemtes ved hjælp af titrering.

b) Man tørrer under vakuum over phosphorpentoxid og opnår 52,7 g af et frit flydende, hygroskopisk krystalliseret, som har et indhold af virksomt stof på 13,6%, der blev bestemt ved hjælp af titrering.

15 Eksempel 6

Man forsæber 3,877 g (5E)-(16S)-13,14-didehydro-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6 α -carba-prostaglandin- I_2 -tert.butylester med 11,7 ml 1N-natronlud, ekstraherer forureninger med diethylether og fortynder med vand til 660 ml opløsning. Man tilsætter 24,52 g β -cyklodextrin og opvarmer under omrøring til 26°C indtil der opnås en opløsning. Man tilsætter i løbet af 30 minutter 11,7 ml 1N-saltsyre og omrører i 90 minutter. Man opvarmer til 55°C, afkøler i løbet af 1 time til 25°C og omrører i 1 time ved denne temperatur og 2,5 time i isbad. Man frasuger krystalliseret, vasker med isvand og tørrer som beskrevet i eksempel 4.

a) Man opnår 22,53 g (89,2%) af et frit flydende krystalliseret, som indeholder 7,2% vand og 13,36% virksomt stof, som bestemtes ved hjælp af titrering.

b) Man opnår 21,0 g af et frit flydende hygroskopisk krystalliseret, som indeholder 14,3% virksomt stof, som bestemtes ved hjælp af titrering.

Eksempel 7

5 Man opløser 14,30 g β -cyklodextrin ved 50°C i 205 ml vand, tildrypper i løbet af 30 minutter under omrøring en opløsning af 1,456 g (5E)-(16S)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ i 6 ml ethanol og skyller efter med 1,2 ml ethanol. Man afkøler i
10 løbet af 1 time til 23°C, omrører i 2 timer ved denne temperatur og i 18 timer i isbad. Man frasuger krystalliseret, vasker med iskoldt vand og tørrer, som beskrevet i eksempel 4.

a) Man opnår 14,155 g (95,8%) af et frit flydende krystalliseret, som indeholder 7,6% vand og 9,9% virksomt stof, som bestemtes ved hjælp af titrering.
15

b) Man opnår 13,1 g af et frit flydende hygroskopisk krystalliseret, som indeholder 10,7% virksomt stof, som bestemtes ved hjælp af titrering.

Eksempel 8

20 Man fremstiller (5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-hexadehydro-16,20-dimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂- β -cyklodextrinclathrat analogt med eksempel 1 ud fra (5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-hexadehydro-16,20-dimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂ og β -cyklodextrinclathrat.

25 P a t e n t k r a v.

1. (5E)-(16S)-13,14-didehydro-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂- β -cyklodextrinclathrat.

2. (5E) - (16S) -13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-β-cykloextrinclathrat.
3. (5E) - (16S) -13,14,18,18,19,19-hexadehydro-16,20-dimethyl-6a-carbaprostaglandin-I₂-β-cyklodextrinclathrat.
4. (5E) - (16RS) -16-methyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-β-cyklodextrinclathrat.
5. (5E) - (16S) -13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-β-cyklodextrinclathrat.