

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241038

(11) (12)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 06 79

(21) (PV 9181-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 06 78
(7807404-4) Švédsko

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 211/90 /
//A 61 K 31/435

(72)

Autor vynálezu

BERNTSSON PEDER BERNHARD, MÖLNDAL;
CARLSSON STIG ÅKE INGEMAR, MÖLNLYCKE; GAARDER JAN ÖRNULF;
LJUNG BENGT RICHARD, GÖTEBORG (Švédsko)

(73)

Majitel patentu

AKTIEBOLAGET HÄSSLE, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby 3-methyl-5-ethylesteru kyseliny
2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
-dikarboxylové

1

2

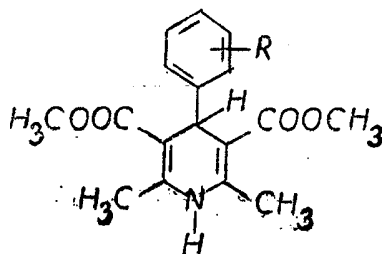
Řešení se týká výroby nového 3-methyl-5-ethylesteru kyseliny 2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové. Provádí se reakcí sloučení vzorce IV se sloučeninami obecných vzorců V a III.

Uvedená nová sloučenina je antihypertenzním léčivem se specifickým svalově relaxačním účinkem na periferní vaskulární systém.

Vynález se týká způsobu výroby 3-methyl-5-ethylesteru kyseliny 2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-di-karboxylové, který je novou sloučeninou s cennými antihypertenzními vlastnostmi, pro které je vhodný ke snižování krevního tlaku u savců, včetně lidí, a k výrobě farmaceutických preparátů pro uvedený účel. Tato nová sloučenina má vzorec I, který je uveden v dalším výkladu.

Cílem tohoto vynálezu je získat nové antihypertenzní látky, které snižují krevní tlak v periferních cévách v nižších dávkách, než které snižují krevní tlak v srdečních cévách, selektivní dilataci periferních krevních cév.

Je známo, že sloučeniny obecného vzorce



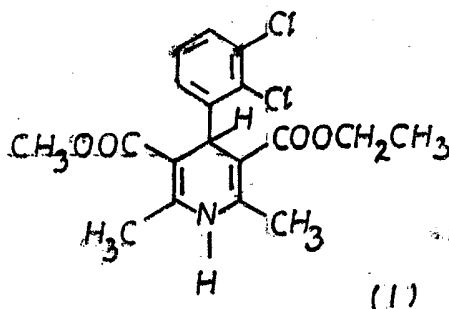
ve kterém

R znamená nitro- nebo trifluormethylou skupinu v poloze 2 nebo 3, mají cerebrální dilatační účinek, účinek proti angině pectoris nebo účinek snižující krevní tlak.

Látek, které uvolňují vaskulární hladké svalstvo, lze používat k léčbě arteriální hypertenze, protože takoví pacienti trpí zvýšenou periferní rezistencí k průtoku krve. Sloučenin, které interferují s aktivitou vaskulárního hladkého svalstva bylo užíváno klinicky po několik let. Jejich použitelnost byla však často omezena v důsledku nedostatečné účinnosti a/nebo nepříznivých účinků. Vedlejší účinky (mimo kardiiovaskulární systém) byly spojovány často s vlastnostmi látky, jež se nevztahovaly k relaxačnímu účinku na hladké svalstvo. Vazodilatační látky mají mnohdy rovněž negativní vliv na kontraktilitu srdce.

Je zřejmé, že vývoj specifických relaxačních látek s účinkem na hladké svalstvo, prostých nepříznivých účinků, může přinést výhody při léčbě arteriální hypertenze a pro léčbu ischemické srdeční choroby a akutní nedostatečnosti srdce. Dále, takové látky jsou rovněž použitelné při léčbě dalších stavů s nadměrnou aktivací hladkého svalstva viscerálního typu.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že sloučenina vzorce I

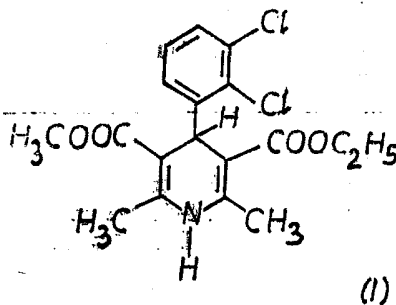


má specifický relaxační účinek na svalstvo, týkající se periferního vaskulárního systému, přičemž tato sloučenina postrádá nepříznivé účinky.

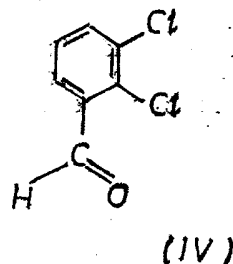
Látka je určena k orální nebo parenterální aplikaci při akutní a chronické léčbě výše uvedených kardiiovaskulárních poruch.

Biologické účinky nových sloučenin byly hodnoceny a různé provedené zkoušky budou uvedeny a vysvětleny níže:

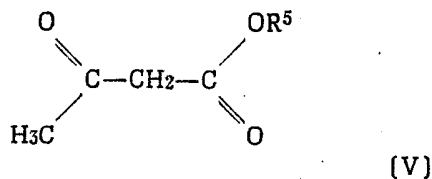
Nová sloučenina vzorce I

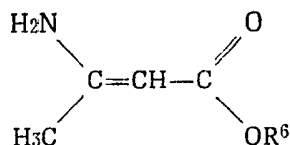


se získává tak, že se uvádí do reakce sloučenina vzorce IV



se sloučeninami obecných vzorců V a III





(III)

ve kterých

R^5 znamená methyl nebo ethyl a

R^6 znamená methyl nebo ethyl,

s výhradou, že R^6 znamená methyl, znamená-li R^5 ethyl, a R^6 je ethyl, znamená-li R^5 methyl,

příčemž použijí-li se dvě sloučeniny obecného vzorce V, kde R^5 znamená methyl a ethyl, reakce se provádí v přítomnosti amoniaku, za vzniku sloučeniny vzorce I.

Vynález se rovněž týká kteréhokoliv provedení způsobu podle vynálezu, při kterém se vychází z kterékoliv sloučeniny získané jako meziprodukt v kterémkoliv stupni způsobu podle vynálezu a provádí se chybějící stupeň způsobu podle vynálezu, nebo se způsob v kterémkoliv stupni přerušuje nebo při kterém vychází materiál se připravuje za reakčních podmínek, nebo při kterém je potenciálně přítomna reakční složka ve formě soli.

Zmíněná nová sloučenina může být, v závislosti na výběru výchozích materiálů a způsobu výroby, přítomna ve formě optických antipodů nebo racemátů, nebo obsahuje-li alespoň dva asymetrické atomy uhlíku, může být přítomna ve formě směsi isomerů (směsi racemátů).

Získané směsi isomerů (směsi racemátů) lze rozdělit, v závislosti na fyzikálněchemických rozdílech komponent, na dva stereoisomerní (diastereomerní) čisté racemáty, například chromatografií a/nebo frakční krystalizací.

Získané racemáty lze dělit známými způsoby, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivními kyselinami tvořícími soli se sloučeninou a oddělením takto získaných solí, například na základě různé rozpustnosti diastereomerních solí, ze kterých lze uvolnit antipody působením vhodného činidla. Vhodně použitelné opticky aktivní kyseliny jsou například L- a D-formy kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové nebo chinové kyseliny. S výhodou se izoluje aktivní část z obou antipodů.

Výchozí látky jsou buď známé nebo, jsouli nové, lze je získávat způsoby o sobě známými.

Sloučenina vyrobená podle přítomného vynálezu se používá klinicky obvykle orálně nebo rektálně ve formě farmaceutického přípravku, který obsahuje účinnou složku jako volnou bázi v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Zmínka o nové sloučenině podle vynále-

zu se zde tudíž týká volné aminové báze i když je sloučenina obecně nebo specificky popisována, s výhradou, že by kontext, ve kterém se tohoto výrazu užívá, například v příkladech, neodpovídal tomuto širokému významu. Nosičem může být pevné, polopevné nebo tekuté ředidlo nebo tobolka (kapsle). Tyto farmaceutické přípravky jsou dalším předmětem vynálezu. Obvykle se množství účinné sloučeniny pohybuje mezi 0,1 a 99 % hmot. přípravku, vhodně mezi 0,5 a 20 % hmot. u injekčního přípravku a mezi 2 a 50 % hmot., u přípravků pro orální podávání.

Při výrobě farmaceutických přípravků obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve formě dávkových jednotek pro orální podání může být sloučenina smíchána s pevným, práškovitým nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitem, manitem, škrobem, například s bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem, amylopektinem, s deriváty celulózy nebo želatinou, právě tak s kluznou látkou, například steátem hořečnatým, steátem vápenatým, polyethylenglykolovými vosky a podobně a lisována v tablety. Požadují-li se potažené tablety, výše připravené jádro může být potaženo koncentrovaným roztokem cukru, kterýžto roztok může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, talek, kysličník titaničitý a podobně. Dále, tablety mohou být potaženy lakem rozpuštěným v lehce těkavém organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel. K tomuto povlaku může být přidáváno barvivo, aby byly snadno rozlišitelné tablety s různými účinnými sloučeninami nebo s různým množstvím přítomné účinné sloučeniny.

Při výrobě měkkých želatinových tobolek (zavřené tobolky perličkovitého tvaru), které se skládají ze želatiny a například glycerolu nebo při výrobě podobných uzavřených tobolek, se účinná sloučenina směšuje s rostlinným olejem. Tvrdé želatinové tobolky mohou obsahovat granulky účinné sloučeniny v kombinaci s pevným, práškovitým nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitem, manitem, škrobem (například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem), deriváty celulózy nebo želatinou.

Dávkové jednotky pro rektální aplikaci lze vyrábět ve formě čípků, které obsahují účinnou látku ve směsi s neutrální tukovou bází nebo je lze připravovat ve formě želatinových rektálních tobolek, které obsahují aktivní látku ve směsi s rostlinným olejem nebo parafinovým olejem.

Tekuté přípravky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících asi od 0,2 % hmot. až asi do 20 % hmot. popsané aktivní látky, glycerin a propylenglykol. Je-li to žádoucí, takové tekuté přípravky mohou obsahovat barviva, aromatizační činidla, sa-

charin a karboxymethylcelulózu jako zahuš-
tovadlo.

Výroba farmaceutických tablet pro orální
použití se provádí následujícím způsobem.

Pevné látky se rozmělní nebo prosijí na
určitou velikost částic. Pojidlo se homoge-
nizuje a suspenduje v určitém množství
rozpouštědla. Léčivá substance a nezbytná
pomocná činidla se míchají za kontinuální-
ho a konstantního míchání s roztokem po-
jidla a vlhčí se, takže roztok je jednotně
rozdělen v mase, aniž by kterákoliv část
byla příliš navlhčena. Množství rozpouštěd-
la se obvykle upravuje tak, že se získává
masa připomínající konzistencí vlhký sněh.
Zvlhčení práškovité směsi s pojidlem způso-
bí, že se částice do určité míry spojují v
agregáty a vlastní granulační proces se
provádí takovým způsobem, že hmota se
protlačuje sítím tvaru sítě z nerezové oce-
li a velikostí ok asi 1 mm. Hmota se potom
umístí ve formě tenké vrstvy na mísu, ve
které je sušena v sušárně. Sušení se prová-
dí po dobu 10 hodin a musí být pečlivě stan-
dardizováno, protože stupeň vlhkosti gra-
nulátu má mimořádnou důležitost pro ná-
sledující proces a vzhled tablet. Sušení lze
provádět případně fluidním způsobem. V
tomto případě se masa nedává na mísu, ale
nasype do zásobníku se síťovitým dnem.

Po sušení se granule prosévají za účelem
získání požadované velikosti částic. Za ur-
čitéch okolností je nutné odstranit prach.

K takzvané finální směsi se přidávají des-
integrační, antifrikční a antiadhezivní či-
nidla. Po této úpravě musí mít směs správné
složení pro stupeň tabletování.

Vyčištěný tabletovací lis se opatří určitou
sadou razidel a matric, načež se zkouší
vhodné nastavení na hmotnost tablety a li-
šovací tlak. Hmotnost tablet je rozhodující
pro velikost dávky v každé tabletě a počítá
se tak, že se vychází z množství léčiva v
granulích. Lisovací tlak ovlivňuje velikost
tablet, jejich pevnost a schopnost rozpadu
ve vodě. Zejména se zřetelem na poslední
dvě vlastnosti volba lisovacího tlaku (0,5
až 5 tun) představuje částečný kompromis.
Když je zvoleno správné nastavení, začne se
s výrobou tablet, rychlostí 20 000 až 200 000
tablet za hodinu. Lisování tablet vyžaduje
různou dobu a závisí na velikosti šarže.

Tablety se zbavují ulpělého prachu ve
speciálním zařízení a skladují se v uzavře-
ných baleních než se expedují.

Mnohé tablety, zejména ty, které jsou drs-
né nebo hořké chuti, se potahují potahem.
To znamená, že jsou potahovány vrstvou
cukru nebo jiným vhodným potahem.

Tablety se obvykle balí na strojích s elek-
tronickým počítacím zařízením. Různé typy
balení představují skleněné nebo plastické
nádobky, rovněž však krabičky, tuby a spe-
ciálně upravená dávkovací balení.

Denní dávka účinné látky je různá a je
závislá na způsobu podání; obvykle však

činí 100 až 1 000 mg/den účinné látky při
orálním podání.

Příklad 1

Příprava 3-methyl-5-ethylesteru kyseliny
2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-
-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové

100,0 g 2,3-dichlorbenzaldehydu, 71,8 g e-
thyl-3-aminokrotonátu, 66,1 g methylaceto-
acetátu a 900 ml 95% ethanolu se zahřívá
pod zpětným chladičem přes noc. Reakční
směs se vlije do vody. Po odstranění vody
se olejovitý zbytek trituruje s lehkou pet-
rolejovou frakcí (40—60 °C). Výsledný krys-
talický produkt se pak opakovaně překrys-
taluje z diisopropyléru, čímž se získá 3-
methyl-5-ethyl-ester kyseliny 2,6-dimethyl-
-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridin-
-3,5-dikarboxylové o t. t. 145 °C ve výtěžku
47 %.

Příklad 2

Příprava 3-methyl-5-ethyl-esteru
kyseliny 2,6-dimethyl-4-
-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-
-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové

10,0 g 2,3-dichlorbenzaldehydu, 7,4 g e-
thylacetoacetátu, 8,5 g 25% amoniaku a
20,0 ml 95% ethanolu se zahřívá pod zpět-
ným chladičem po dobu 24 hodin. Reakční
směs se vlije do vody. Po odstranění vody
se olejovitý zbytek trituruje s lehkou pet-
rolejovou frakcí (40—60 °C). Výsledný se-
mikrystalický produkt se čistí sloupcovou
chromatografií na silikagelu a potom se
překrystaluje z diisopropyléru, čímž se
získá 3-methyl-5-ethylester kyseliny 2,6-di-
methyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dikarboxylové o t. t. 145 °C ve
výtěžku 20 %.

Příklad 3

Sirup obsahující 2 % (hmotnost na ob-
jem) účinné látky byl připraven z následu-
jících složek:

3-methylester-5-ethylester kyseliny 2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)- -1,4-dihydropyridin-3,5- -dikarboxylové		2,0 g
sacharin		0,6 g
cukr		30,0 g
glycerol		5,0 g
aromatizační přísada		0,1 g
ethanol 96%		10,0 g
destilovaná voda do		100,0 ml

Cukr, sacharin a účinná látka byly roz-
puštěny v 60 g teplé destilované vody. Po
ochlazení byl přidán glycerol a roztok aro-
matizačních činidel rozpuštěných v ethano-

lu. Směs byla potom doplněna destilovanou vodou do 100 ml.

Biologické zkoušky

Antihypertenzní účinek sloučeniny byl zkoušen na bdělých volně pohyblivých spontánně hypertenzních krysách (SHK) kmene Okamoto. Zvířata byla připravena předchozí implantací katetru zavedeného do obdixinální aorty femorální arterií. Střední tepenný krevní tlak (STKT) a srdeční frekvence byly kontinuálně hodnoceny. Po dvouhodinové kontrole byla zkoušená sloučenina podána orální intubací ve dvouhodinových intervalech, suspendované v roztoku methocelu (5 ml/kg tělesné hmotnosti). Kumulované dávky byly 1, 5 a 24 μmol na kg tělesné hmotnosti. Antihypertenzní reakce, tj. snížení krevního tlaku jednotlivou dávkou, bylo vyjádřeno v procentech počáteční kontroly hladiny krevního tlaku a vyneseno proti dávce na logaritmické stupnici. Dávka, která by měla poskytovat 20% snížení krevního tlaku, byla potom stanovena interpolací. Výsledky jsou uvedeny v tabulce následující na konci textu.

Specifický účinek na relaxaci hladkého

svalstva byl hodnocen následujícím způsobem: preparát izolované portální vény krysa kmene Wistar byl umístěn v lázni pro orgán, spolu s elektricky stimulovaným izolovaným papilárním preparátem srdečního svalu téhož zvířete. Byly hodnoceny: integrovaná kontrakční aktivita hladkého svalu portální vény a maximální síla kontrakce papilárního myokardiálního preparátu. Příslušné aktivity během třicetiminutového kontrolního období byly vzaty jako 100 % a následující aktivity pod vlivem sledované látky byly vyjádřeny procentuálně. Látka byla podávána v 10minutových intervalech a rozsah vasodilatace ($-\log \text{ED}_{50}$ portální vény) a myokardiální deprese ($-\log \text{ED}_{50}$ papilárního svalu) byly stanoveny interpolací vztahu koncentrace — účinek, stanoveného v každém pokusu. Hodnota „separace“ jednotlivé sloučeniny, byla stanovena průměrováním rozdílu mezi $-\log \text{ED}_{50}$ v pokusech. Logaritmická separační hodnota byla vyjádřena numericky a uvedena v následující tabulce.

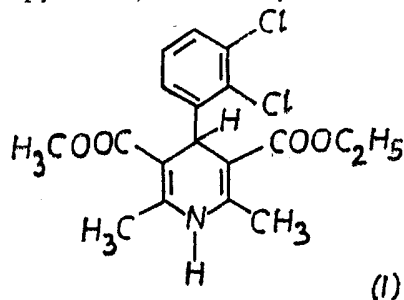
Sloučenina podle vynálezu byla porovnána s Nifedipinem [3,5-dimethylester kyseliny 2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové].

Tabulka

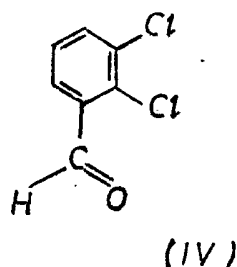
Sloučenina	Krasy se spontánní hypertenzí	Poměr srdce vask.
	$\text{ED}_{50} \mu\text{mol/kg}$ těl. hmotnosti	
podle příkladu 1	4	98
Nifedipin	5	15

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

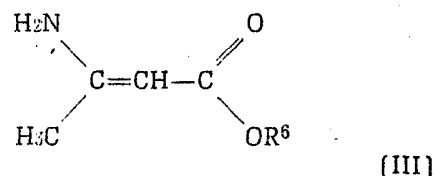
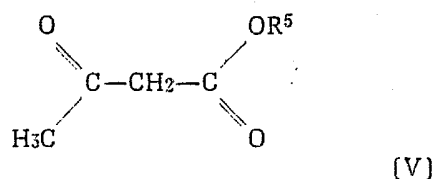
Způsob výroby 3-methyl-5-ethylesteru kyseliny 2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové vzorce I



vyznačující se tím, že se uvádí do reakce sloučenina vzorce IV



se sloučeninami obecných vzorců V a III



ve kterých

R^5 znamená methyl nebo ethyl a R^6 znamená methyl nebo ethyl, s výhradou, že R^6 znamená methyl, znamená-li R^5 ethyl, a R^6 znamená ethyl, znamená-li R^5 methyl, přičemž použijí-li se dvě sloučeniny obecného vzorce V, kde R^5 znamená methyl a ethyl, reakce se provádí v přítomnosti amoniaku.