

Polimorf *N*-[3-{{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil}-amino}-propil]-4-
-nitro-benzamid-hidroklorid, eljárás előállítására,
azt tartalmazó gyógyszerkészítmény és alkalmazása
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány az *N*-[3-{{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil}-amino}-
-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid új polimorf formájára vo-
natkozik.

Az új polimorf formát úgy állítják elő, hogy az *N*-[3-{{2-
-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil}-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-
-hidrokloridot acetonitrilből kristályosítják, majd a termékből
eltávolítják az acetonitrilt.

A találmány kiterjed az új polimorf forma előállítási el-
járására, az új polimorf formát tartalmazó gyógyszerkészítmé-
nyekre, valamint az új polimorf forma gyógyászati alkalmazására
is. Az új polimorf forma ritvaritmia és
ischémias ritmuszavarok kezelésére alkalmazható.

alkalmazó alá írt

Dr. BORCS ISTVÁN

A2

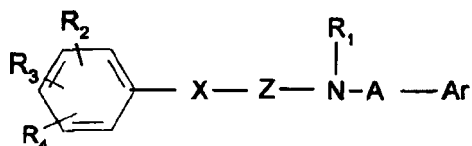
Polimorf N-[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-

-nitro-benzamid-hidroklorid, eljárás

előállítására, azt tartalmazó gyógyszerkészítmény és
alkalmazása **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány egy új gyógyszerhatóanyagra, a gyógyszerhatóanyag előállítási eljárására és gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

A WO 96/13479. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés olyan (A) általános képletű vegyületekre



(A)

és ezek sóira vagy szolvátjaira vonatkozik, amelyek képletében Ar jelentése adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az adott esetben jelen lévő egy vagy több szubsztituens alkil-, hidroxil- és/vagy alkoxycsoport, vagy szomszédos szénatomokhoz kapcsolódó két szubsztituens azokkal a szénatomokkal, amelyekhez a két szubsztituens kapcsolódik, olyan öt- vagy hatlagú kondenzált gyűrűt képezhet, amely gyűrűben az említett atomok közül egy, kettő vagy három oxigén- vagy nitrogénatom;

A jelentése 1-4 szénatomos egyenes láncú alkilén-csoport, amelyben valamennyi szénatom adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

R₁ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy cikloalkil-

csoport;

R₂, R₃ és R₄ közül egy vagy kettő jelentése nitrocsoport, míg a többi jelentése hidrogénatom;

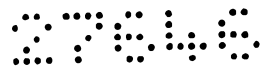
X jelentése -CO-NH- képletű csoport; és

Z jelentése 2-4 szénatomos egyenes láncú alkilénecsoport, amelyben valamennyi szénatom adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált.

A WO 96/13479. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 2. példája egy hidrokloridsóra, nevezetesen az *N*-[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidrokloridra (a továbbiakban "a hidrokloridsó") vonatkozik, amelynek megadott olvadáspontja 141-142 °C.

Felismertük, hogy az *N*-[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidrokloridnak van egy olyan, új polimorf formája, amely különösen alkalmas nagytömegű termelésre, könnyen kezelhető és emellett kiváló formálási tulajdonságokkal is rendelkezik. Az új polimorf formát egy hatékony, gazdaságos és reprodukálható, ipari méretekben történő termelésre különösen alkalmas eljárással állíthatjuk elő.

Az új polimorf forma jól hasznosítható gyógyszerészeti tulajdonságokkal is rendelkezik. Az új polimorf forma kombinált III. osztályú/IV. osztályú antiaritmiás jellemzőkkel rendelkező antiaritmiás szer, amely a tisztán III. osztályú antiaritmiás szereknél jobb farmakológiai profilt, közelebbről csak kis proaritmiás potenciált mutat, ugyanakkor könnyen helyreállítja az ischaemiás szívizom kontraktilis működését. Az új polimorf for-



ma különösen alkalmas atrialis vagy ventricularis cardialis aritmiák kezelésére.

A találmány egyik tárgya egy új polimorf formájú N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid [a továbbiakban "(I) vegyület"], amelyre az jellemző, hogy

- (i) lényegében az I. táblázatban megadott kémiai eltolódásokat tartalmazó szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez; és/vagy
- (ii) lényegében a II. táblázatban megadott röntgensugár por refrakciós (X-ray powder refraction, XRPD) jellemzőket eredményez; és/vagy
- (iii) lényegében az I. ábrán látható infravörös spektrumot eredményez.

A találmány a tisztított formában és a tisztítatlan formában, például a hidroklorid ismert formájával vagy bármely más anyaggal alkotott keverék formájában izolált (I) vegyületre egyaránt kiterjed.

Előnyösen az (I) vegyület tisztított formában, különösen előnyösen kristályos formában van.

A találmánynak egy további tárgya eljárás az N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid új polimorf formájának az előállítására, amelynek során N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidrokloridot acetonitrilből kristályosítunk, majd a termékből eltávolítjuk az acetonitrilt.

Az acetonitrilt előnyösen szárítással, alkalmasan vákuum-



ban végzett szárítással távolítjuk el.

A kristályokat előnyösen magasabb hőmérsékleten, például 60 °C-on és hosszabb ideig, szokásosan 12 óránál hosszabb ideig, például 36 órán át szárítjuk.

A kristályosítást és az átkristályosításokat általában alacsony vagy környezeti hőmérsékleten, alkalmasan környezeti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Alkalmasan a hidrokloridot magasabb hőmérsékleten, például az oldószer refluxhőmérsékletén oldjuk fel az acetonitrilben. Legegyszerűbben a kristályosodást úgy indítjuk meg, hogy az oldatot hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni.

Az egyik előnyös találmány szerinti eljárásban az (I) vegyületet a hidroklorid acetonitrillel magasabb hőmérsékleten, például 60 °C-on készített oldatából állítjuk elő, ahol lehűlés közben hagyjuk a terméket kikristályosodni, majd az így nyert terméket vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Az utóbbi eljárás alkalmazásával a szennyezett (I) vegyület átkristályosításával hatékonyan elvégezhetjük az (I) vegyület tisztítását is.

A hidrokloridot ismert eljárásokkal, például a WO 96/13479. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal állítjuk elő.

A jelen leírásban alkalmazott "cardialis aritmia" vagy "szívaritmia" kifejezés a szívverésnek a normális ritmustól eltérő változásaira vonatkozik, és magában foglalja — egyebek mellett — például a következőket: sinusarrhythmia, idő előtti szívverés, szívblokk, fibrilláció, flutter, tachycardia és idő előtti ventricularis kontrakciók.

Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti vegyület hasznos terápiás tulajdonságokkal rendelkezik. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi a gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra szolgáló (I) vegyület.

Közelebbről a találmány tárgyát képezi az aritmia, különösen a szívaritmia, például a ventricularis aritmia, valamint az ischaemiás ritmuszavarok kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra szolgáló (I) vegyület.

Az (I) vegyületet önmagában, vagy előnyösen egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót is tartalmazó gyógyszerkészítmény formájában adhatjuk be.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi egy olyan gyógyszerkészítmény is, amely egy (I) vegyületet és egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót tartalmaz.

Az (I) vegyületet szokásosan egységdózisformában adjuk be.

A fentiekben ismertetett rendellenességek kezelése szempontjából hatásos mennyiség értékét több tényező befolyásolja, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: az adott (I) vegyület hatékonysága; a kezelendő rendellenesség jellege és súlyossága; valamint az emlős testtömege.

Az egységdózis szokásosan 0,1 mg és 500 mg, például 2 mg és 50 mg közötti mennyiségben tartalmazza a találmány szerinti vegyületet. Az egységdózist szokásosan naponként egy vagy egy-nél több, például 2, 3, 4, 5 vagy 6 alkalommal, leggyakrabban naponként 2-4 alkalommal adjuk be, mégpedig oly módon, hogy egy 70 kg testtömegű felnőtt esetén a teljes napi dózis értéke 0,1 mg és 1000 mg, például 1 mg és 200 mg közötti értékű legyen,

azaz a hatóanyagot körülbelül 0,02-3 mg/kg/nap, gyakrabban 0,1-3 mg/kg/nap, például 0,15-2 mg/kg/nap mennyiségben alkalmazzuk.

A fenti dózistartományok mellett toxikus hatást nem tapasztaltunk.

A kezelés során a hatóanyagot bármilyen alkalmas úton, például orális, parenteralis vagy topikális úton beadhatjuk. Az ilyen felhasználás során a vegyületet szokásosan egy humán- vagy állatgyógyászati gyógyszerészeti hordozóval, hígítóval és/vagy vivőanyaggal társított gyógyszerkészítmény formájában alkalmazzuk. A gyógyszerkészítmény pontos formája természetesen a beadási módtól függ.

A gyógyszerkészítményeket összekeveréssel állítjuk elő. A formálás során orális, parenteralis vagy topikális beadásra alkalmas kompozíciókat alakítunk ki. Ilyenek például a következők: tabletták, kapszulák, orális beadásra szolgáló folyékony készítmények, porok, granulák, gyögycukorkák, pasztillák, helyreállítható porok, injektálható vagy infúzióra alkalmas oldatok vagy szuszpenziók, kúpok és transdermalis eszközök. Előnyösek az orális badásra alkalmas kompozíciók, különösen a megfelelő formára kialakított orális készítmények, mivel általában ezeket lehet a legkényelmesebben felhasználni.

Az orális beadásra szolgáló tablettákat és kapszulákat egységdózisformában állítjuk elő. Az egységdózisforma a hatóanyag mellett hagyományos vivőanyagokat, például kötőanyagokat, töltőanyagokat, hígítókat, tablettázószereket, síkosítóanyagokat (lubrikánsokat), szétesést elősegítő anyagokat, színező-



anyagokat, ízesítőszeret és nedvesítőszeret tartalmazhat. A tablettákat a szakterületen jól ismert módszereknek megfelelően bevonattal is elláthatjuk.

A töltőanyagok alkalmas példái közé tartozik — egyebek mellett — a cellulóz, mannit, laktóz stb. A szétesést elősegítő szerek — egyebek mellett — például a következőket foglalják magukban: keményítő, poli(vinil-pirrolidon) és keményítő-származékok, amilyen például a nátrium-keményítő-glikolát. Az alkalmas síkosítóanyagok közé tartozik például a magnézium-sztearát. Alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható nedvesítőszer például a nátrium-lauril-szulfát.

Az orális beadásra szolgáló szilárd készítményeket hagyományos keverési, töltési, tablettázási stb. eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. Nagyobb mennyiségű töltőanyagok felhasználása esetén ismételt keverési műveleteket alkalmazhatunk a hatóanyag egyenletes eloszlása érdekében. Az ilyen műveletek természetesen jól ismertek a szakterületen.

Az orális beadásra szolgáló folyékony kompozíciók például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek formájában lehetnek, illetve előállíthatunk olyan, száraz termékeket is, amelyekből közvetlenül a felhasználás előtt vízzel vagy más vivőanyaggal készíthetünk el egy folyékony készítményformát. Az ilyen folyékony készítmények szokásos adalékanyagokat, így szuszpendálószeret, például szorbitot, szirupot, metil-cellulózt, zselatint, (hidroxietil)-cellulózt, (karboxi-metil)-cellulózt, alumínium-sztearát-gélt vagy hidrogénezett ehető zsírokat, emulgeálószeret,



például lecitint, szorbitán-monooleátot vagy akácmézgát; nemvi-
zes vivőanyagokat (köztük ehető olajokat), például mandulaola-
jat, frakcionált kókuszdióolajat, olajos észtereket, például
glicerín-, propilénglikol- vagy etanolésztereket; tartósítósze-
reket, például metil- vagy propil-p-hidroxibenzoátot vagy
szorbinsavat; továbbá kívánt esetben hagyományos ízesítősze-
reket vagy színezőszereket tartalmazhatnak.

A parenteralis beadásra szolgáló folyékony egységdózisfor-
mák egy találmány szerinti vegyületet és egy steril vivőanyagot
tartalmaznak. A vivőanyagtól és a koncentrációtól függően a ve-
gyület szuszpendált vagy oldott formában lehet. A parenteralis
oldatokat szokásosan úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot fel-
oldjuk egy vivőanyagban, az oldatot szűréssel sterilizáljuk,
majd alkalmas fiolákba vagy ampullákba töltjük, végül a tároló-
edényeket lezárjuk.

A vivőanyagban előnyösen adjuvánsokat, például egy helyi
érzéstelenítőt, tartósítószeret és pufferanyagokat is felol-
dunk. A stabilitás fokozása érdekében a fiolába történő betöl-
tés után a készítményt lefagyaszthatjuk, majd a kompozícióból a
vizet vákuum alatt eltávolíthatjuk.

A parenteralis beadásra szolgáló szuszpenziókat lényegében
azonos módon állíthatjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a ve-
gyületet oldás helyett szuszpendáljuk a vivőanyagban, és a ste-
rilizálást szűrés helyett a steril vivőanyagban történő szusz-
pendálás előtti etilén-oxidos kezeléssel végezzük el. A ható-
anyag egyenletes eloszlásának biztosítása érdekében a készít-
mény előnyösen egy felületaktív anyagot vagy nedvesítőszeret is

tartalmaz.

A helyi (topikális) alkalmazásra szolgáló kompozíció a hatóanyag szisztémás felszívódását biztosító transderamlis kenőcs vagy tapasz formájában lehet. Az ilyen készítményformákat hagyományos módon, például a szokásosan használt kézikönyvekben, így a következő helyeken ismertetett eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő: "*Dermatological Formulations*" - B. W. Barry (Drugs and the Pharmaceutical Sciences - Dekker); vagy *Harris Cosmectology* (Leonard Hill Books).

A fentieken túlmenően az ilyen készítmények további hatóanyagokat, például hipertenzió-ellenes hatóanyagokat vagy diuretikumokat is tartalmazhatnak.

A készítményeket — a szokásos gyakorlatnak megfelelően — a gyógyászati kezelésre vonatkozó írott vagy nyomtatott használati utasítással is ellátjuk.

A jelen leírásban alkalmazott "gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezés olyan vegyületekre, készítményekre és összetevőkre vonatkozik, amelyek humán- és állatgyógyászati felhasználásra egyaránt alkalmasak. Például a "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés magában foglalja az állatgyógyászatiilag alkalmas sókat is.

A jelen találmány tárgyát képezi további egy eljárás aritmia, különösen szívaritmia, például ventricularis aritmia, valamint ischaemiás ritmuszavarok kezelésére és/vagy megelőzésére emberekben vagy emlős állatokban, amelynek során egy ilyen kezelésre szoruló embernek vagy emlős állatnak beadjuk az (I) vegyület hatásos, nemtoxikus mennyiségét.



A hatóanyagot előnyösen egy, a fentiekben meghatározott gyógyszerkészítmény formájában adjuk be; ez a készítményforma ugyancsak a találmány részét képezi.

Az aritmia és/vagy az ischaemiás aritmiás rendellenességek kezelése és/vagy megelőzése során az (I) vegyületet dózisokban, például a fentiekben ismertetett dózisokban adhatjuk be.

Hasonló adagolási előírásokat alkalmazhatunk az emlős állatok kezelése és/vagy profilaxisa során is.

A találmánynak egy további tárgyát az (I) vegyületnek egy aritmia, különösen szívaritmia, például ventricularis aritmia, valamint ischaemiás ritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazása képezi.

Toxikus hatások nem tapasztalhatók, ha az (I) vegyületet a fentiekben említett dózistartományokban alkalmazzuk.

A következő példák csak a találmány illusztrálására szolgálnak, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

Az N-[3-([2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino)-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid egy új polimorf formájának [(I) vegyület]

az előállítása

A hidrokloridot a WO 96/13479. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 2. példájában ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

173 g nyers hidrokloridot refluxhőmérsékleten feloldottunk 1,3 liter acetonitrilben.

Az oldatot két óra alatt hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. A lehűlés ideje alatt kristályosodás történt. A képződött kristályokat kiszűrtük, 1 liter acetonitrillel mostuk, vákuumban [66,7 Pa (0,5 torr)] 60 °C-on 12 órán keresztül szárítottuk, majd azonos körülmények között (60 °C, 66,7 Pa) újabb 24 órán át szárítottuk. Ennek eredményeként 125,6 g (I) vegyületet nyertünk. Olvadáspont: 156 °C. HPLC: legnagyobb csúcs = 99,8 %, legnagyobb szennyeződés < 0,1 %. Teljes kitermelés (szintézis + tisztítás): 59,9 %.

SPEKTROSKÓPIAI ADATOK

(A) Szilárd fázisú ^{13}C -mágneses rezonancia (^{13}C -NMR)

A 90,55 MHz-es ^{13}C -CP-MAS NMR spektrum kémiai eltolódásait az I. táblázatban foglaljuk össze.

A spektrumokat környezeti hőmérsékleten, 10 kHz MAS (spinning) frekvenciánál egy Bruker AMX360WB berendezésen vettük fel.

I. táblázat

^{13}C -NMR kémiai eltolódások (ppm)

28,8	33,4	36,0	49,1	54,6	57,6	107,2	112,7	120,5
126,3	127,9	131,7	137,3	146,8	148,9	164,5		

(B) Röntgen-pordiffrakció (XRPD)

Az (I) vegyület jellemző XRPD szögeit a II. táblázatban foglaljuk össze.

A spektrum felvételéhez egy PW1710 röntgen-pordiffraktométert (Cu röntgenforrás) használtunk, az alábbi akvizíciós körülmények alkalmazása mellett:

Anódcső:	Cu
Generátorfeszültség:	40 kV
Generátor-áramerősség:	30 mA
Kiindulási szög:	3,5 °2θ
Végző szög:	35,0 °2θ
Lépésméret:	0,005 °2θ
Lépésenkénti idő:	0,25 s

II. táblázat

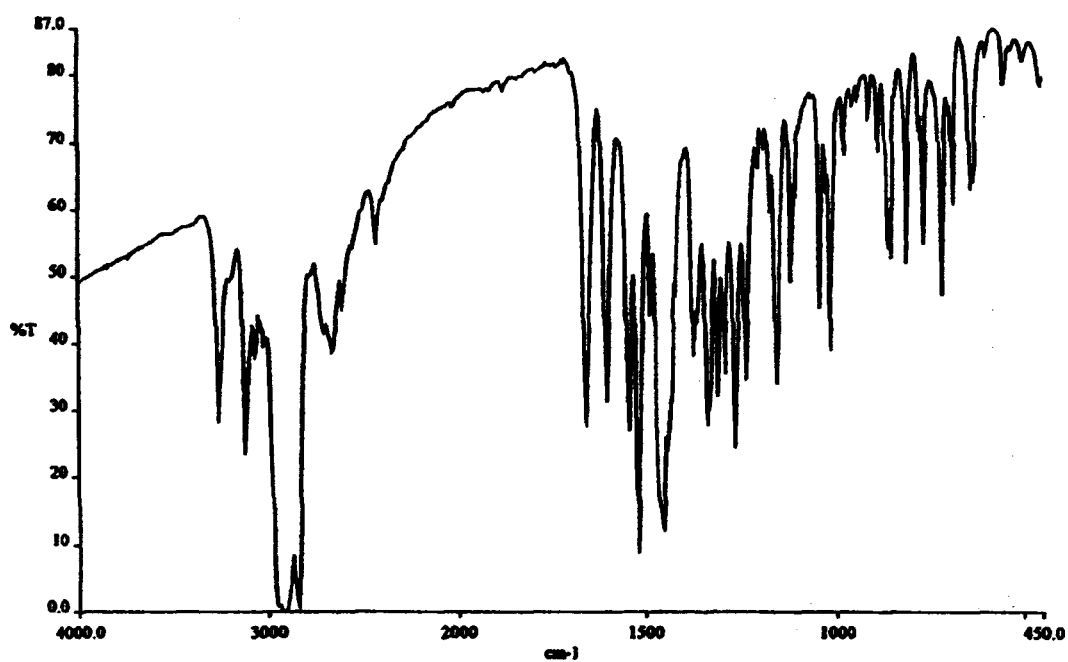
XRPD diffrakciós szögek

Diffrakciós szög (°2θ)
8,7
14,4
18,0
20,7
22,2
22,7
23,9
24,3
24,9
26,6
28,1
29,2
30,8
31,4
32,0
34,0

(C) Infravörös spektrum

Az (I) vegyület ásványolajos diszperziójának az infravörös abszorpciós spektrumát egy Perkin-Elmer 2000 spektrométer alkalmazásával, 2 cm^{-1} felbontással nyertük.

I. ábra



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Új polimorf formájú N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid, amely

(i) lényegében az I. táblázatban megadott kémiai eltolódásokat tartalmazó szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez; és/vagy

(ii) lényegében a II. táblázatban megadott röntgensugár por refrakciós (X-ray powder refraction, XRPD) jellemzőket eredményez; és/vagy

(iii) lényegében az I. ábrán látható infravörös spektrumot eredményez.

2. Az 1. igénypont szerinti új polimorf forma tisztított formában.

3. Eljárás új polimorf formájú N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid előállítására, **azzal jellemezve**, hogy N -[3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidrokloridot acetonitrilből kristályosítunk, majd a termékből eltávolítjuk az acetonitrilt.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az acetonitrilt szárítással távolítjuk el.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a végterméket magasabb hőmérsékleten hosszabb időn keresztül szárítjuk.

6. A 3-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az új polimorf formát az N -[3-{[2-(3,4-

-dimetoxi-fenil)-etil]-amino}-propil]-4-nitro-benzamid-hidroklorid 60 °C-os acetonitrillel készített oldatából állítjuk elő, ahol lehűlés közben hagyjuk a terméket kikristályosodni, majd az így nyert terméket vákuumban 60 °C-on szárítjuk.

7. Gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt az 1. igénypont szerinti új polimorf formát tartalmazza.

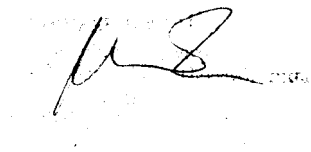
8. Az 1. igénypont szerinti új polimorf forma gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

9. Az 1. igénypont szerinti új polimorf forma a szívritmia vagy ischaemiás ritmuszavarok kezelésében és/vagy profilaxisában történő felhasználásra.

10. Eljárás szívritmia és ischaemiás ritmuszavarok kezelésére és/vagy megelőzésére emberekben vagy emlős állatokban, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelésre szoruló embernek vagy emlős állatnak hatásos nemtoxikus mennyiségben beadjuk az 1. igénypont szerinti új polimorfot.

11. Az 1. igénypont szerinti új polimorfnak a felhasználása szívritmia és ischaemiás ritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:



Nincs rajzlap

Dr. BOROS ISTVÁN