

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157016 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1987/85

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 213/75

(22) Indleveringsdag: 02 maj 1985

C 07 C 59/105

(41) Alm. tilgængelig: 06 nov 1985

A 61 K 31/44

(44) Fremlagt: 30 okt 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 maj 1984 DE 3416609

(71) Ansøger: *DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT; Weissfrauenstrasse 9; D-6000 Frankfurt/Main, DE

(72) Opfinder: Helmut *Hettche; DE, Peter *Emig; DE, Juergen *Engel; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluor-benzylamino)-pyridin-gluconat, lægemidler indeholdende dette samt fremstilling af disse lægemidler**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1987-85

2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat fremstilles ved omsætning af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluor-benzylamino)-pyridin med gluconsyre eller med gluconsyre-6-lakton i en opløsningsmiddel/vandblanding og anvendes til fremstilling af farmaceutiske præparater.

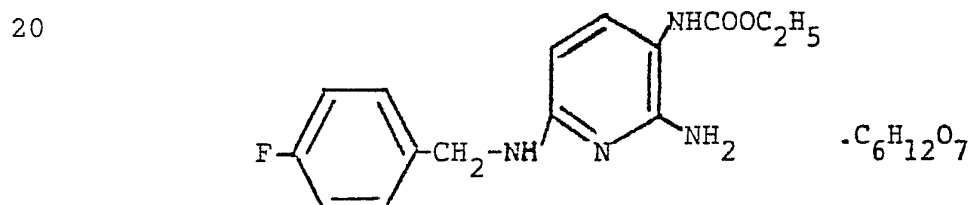
DK 157016 B

2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzyl-
amino)-pyridin-hydrochlorid er beskrevet i det tyske
patentskrift 1 795 858. Denne forbindelse er
antiflogistisk og analgesisk virksom. Til fremstilling
af farmaceutiske præparater er det i det tyske
offentliggørelsesskrift DE 31 33 519.A1 beskrevne
2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-
pyridinmaleat egnet.

Til anvendelse af det aktive stof i form af en
opløsning er disse salte dårligt egnet på grund af de-
res ringe opløselighed, dårlige stabilitet i opløsning
og utilfredsstillende venøse forligelighed.

Det tilsigtes derfor med opfindelsen at tilveje-
bringe yderligere egnede tilberedningsformer for 2-ami-
no-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyri-
din, f.eks. injicerbare opløsninger.

Opfindelsen angår 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-
6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat med den kemiske
formel:



25

Det har overraskende vist sig, at der ud fra 2-
amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyri-
din-gluconat kan fremstilles stabile farmaceutiske præ-
parater, især opløsninger. Det har endvidere vist sig,
at 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-
pyridin-gluconat ved intravenøs indgivelse tåles bedre
end de øvrige kendte salte af 2-amino-3-ethoxycarbonyl-
amino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin, idet det har bed-
re opløselighed og dermed venøs forligelighed.

35

Det til fremstilling af gluconatet anvendte 2-
amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyri-

din er beskrevet i det tyske offentliggørelsesskrift DE 31 35 519 A1.

Fremstillingen af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconatet udføres ved omsætning af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin med gluconsyre eller gluconsyre- δ -lacton. Denne omsætning kan gennemføres med eller uden opløsningsmiddel ved temperaturer mellem 20 og 140°C, fortrinsvis 50 og 120°C.

Som opløsningsmiddel kommer f.eks. lavere alkoholer (f.eks. med 1-6 C-atomer, såsom methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 1,2-propandiol, 1,4-butandiol, n-pentanol, 3-pentanol, n-hexanol), lavere ketoner (f.eks. med 1-6 C-atomer, såsom acetone, 2-butanon, methylisobutylketon), polyalkylenglycoler (hvor alkylen har 2,3 eller 4 C-atomer) med molekyelvægte mellem 190 og 7500, og cykliske mættede alkoholer med 4 til 8, fortrinsvis 4 til 6 C-atomer, som f.eks. glycofurool samt farmaceutisk anvendelige organiske syrer og blandinger af disse midler med vand på tale.

Hvis man i stedet for gluconsyre anvender gluconsyre- δ -lactonen, skal en vis mængde vand være til stede (f.eks. 1 mol vand pr. 1 mol lacton. Det er f.eks. hensigtsmæssigt at anvende gluconsyre- δ -lactonen, da den i handlen foreligger i krystallinsk form og hurtigt hydrolyseres til gluconsyre i vand. Fremstillingen kan f.eks. udføres på følgende måde:

1 mol 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin suspenderes eventuelt i et opløsningsmiddel (ethanol, 1,2-propandiol) og blandes med en opløsning af 1 mol gluconsyre- δ -lacton i et vandholdigt opløsningsmiddel (ethanol, 1,2-propandiol), fremstillet ved en temperatur mellem 20 og 140°C, eller med 1 mol gluconsyre med eller uden opløsningsmiddel. Man lader reaktionsblandingen efterreagere i endnu nogen tid, fortrinsvis under opvarmning (50 til 70°C) og afdriver

der næst eventuelt tilstedeværende opløsningsmiddel. Den tilbageblevne remanens inddampes derefter i alkohol og tørres ved forhøjet temperatur i vakuum.

Saltet udvindes i et udbytte på 90%. Smp. 117
5 til 123°C.

2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzyl-amino)-pyridingluconatet er stabilt og udviser ingen tilbøjelighed til farvning ved reaktion med den frie base eller ved oxidation, som det f.eks. kan iagttages
10 ved hydrochloridet.

2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzyl-amino)-pyridingluconatet er således særlig velegnet til fremstilling af farmaceutiske præparater. Opfindelsen angår derfor også lægemidler, der er ejendommelige ved
15 at de som aktivt stof indeholder 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat sammen med en sædvanlig farmaceutisk bærer og/eller et fortyndingsmiddel. 2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridingluconatet er tungt opløseligt
20 i vand, men ved tilsætning af en fysiologisk acceptabel organisk syre, f.eks. mælkesyre, glucuronsyre og/eller gluconsyre, øges opløseligheden. Især ved tilsætning af overskydende gluconsyre øges opløseligheden væsentligt.

Til fremstilling af stabile, injicerbare opløsninger af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridingluconatet egner fysiologisk acceptable midler sig som opløsningsmiddel, f.eks. polyethylenglycol-vand-blandinger eller glycofurol-vand-blandinger og polyethylenglycol-glycofurol-vand-blandinger, eventuelt sammen med yderligere sædvanlige
30 stabiliseringsmidler og hjælpestoffer. Fortrinsvis indeholder sådanne opløsninger overskydende fri gluconsyre. Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af injicerbare opløsninger af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridingluconat
35 indeholdende fri gluconsyre, ved hvilken man blander 2-

amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin eller 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat sammen med overskud af gluconsyre eller gluconsyre- δ -lacton i et fysiologisk
5 acceptabelt opløsningsmiddel.

For eksempel vælger man mindst 1-gange, især 1- til 6-gange, fortrinsvis 2- til 4-gange molært overskud (på basis af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconatet) af gluconsyre.

10 Gluconsyren kan f.eks. fremstilles ved opvarmning af en vandig opløsning af gluconsyre- δ -lacton til 60 til 70°C i mindst 30 minutter.

Gluconsyre- δ -lactonen foreligger i krystallinsk form, således at det i almindelighed til udøvelse af
15 opfindelsen er gunstigere, hver gang at fremstille gluconsyren ved hydrolyse af lactonen. Ved syretilsætning fremkaldes en sur pH-værdi. Det anbefales i den forbindelse, at man ikke kommer under en pH-værdi på 2,0, da den ved venøs anvendelse krævede forlidelighed
20 herved forringes.

Opløsninger af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconatet i de angivne opløsningsmidler kan også fremstilles ved, at man blander 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat med overskydende gluconsyre eller
25 gluconsyre- δ -lacton og det pågældende opløsningsmiddel (polyethylenglycol-vand, glycofurol-vand, polyethylenglycolglycofurol-vand), f.eks. ved omrøring eller suspension ved en temperatur mellem 20 og 80°C
30 under nitrogengennemluftning.

I tilfælde af, at man i stedet for gluconsyre anvender gluconsyre- δ -lactonen, er tilstedeværelsen af vand nødvendig, nærmere bestemt 1 mol vand pr. mol gluconsyre- δ -lacton.

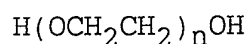
35 2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconatopløsningerne ifølge opfindelsen

indeholder f.eks. 10 til 50, især 20 til 40, fortrinsvis 35 mg af den frie base pr. ml. For eksempel er indholdet af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzyl-amino)-pyridin-gluconat i en injicerbar opløsning ca. 55 mg/ml.

Opløsningerne med et 3-gange eller 4-gange molar overskud af gluconsyre har en pH-værdi på 3 til 4 og forbliver i klar opløsning ved syv dages opbevaring ved 7°C og dagslys og efter syv dages henstand i køleskab ved 7°C uden krystaldannelse eller dannelse af uklarheder. Opløsningerne, fremstillet ifølge opløsningen, udviser således fordele i stabiliteten og den forbedrede lagerholdbarhed.

Som opløsningsmidler kommer f.eks. polyethylen-glycol-vand-blandinger, som indeholder 10 til 95 vægt%, især 30 til 60 vægt%, fortrinsvis 40 vægt% polyethylen-glycol (den anvendte polyethylenglycol har fortrinsvis en gennemsnitlig molekylvægt på 200 til 600, især 300 til 400) eller glycofurol-vand-blandinger, som indeholder 10 til 95 vægt%, især 40 vægt% glycofurol, på tale. Også polyethylenglycol-glycofurol-vand-blandinger kommer på tale. En særlig foretrukken udførelsesform indeholder ca. 40 vægt% polyethylenglycol med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 400 og 60% vand eller 20 vægt% glycofurol og 80 vægt% vand.

Den ifølge opfindelsen anvendte polyethylenglycol har den almene formel:



og forhandles f.eks. som CARBOWAX eller LUTROL (se H.P. Fiedler Editio Cantor Aulendorf, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete 1981, side 726 ff).

Den polyethylenglycol, der kommer til anvendelse, kan f.eks. have følgende molekylvægtområde:

T A B E L 1

	<u>Polyethylenglycol</u>	<u>Molekylvægtområde</u>
	200	190 - 210
	300	285 - 315
5	400	380 - 420
	600	570 - 630
	1000	950 - 1050
	1540	1300 - 1600
	4000	3000 - 4800
10	6000	5600 - 7500

Glycofurol (tetrahydrofurfurylalkohol-polyethylenglycolether) har en molekylvægt på ca. 190 og en lav toksicitet og er derfor egnet som medium til injektionsopløsninger (R. Budden Arzneimittel-Forschung 28 (II), 1586 (1978)).

Dette opløsningsmiddel er ligeledes kommercielt tilgængeligt.

Injektionsopløsningerne ifølge opfindelsen kan desuden indeholde stabilisatorer og/eller antioxidant, som f.eks. natriumbisulfit, acetone-natriumbisulfit, ethylendiamintetraeddikesyre, ascorbinsyre og lignende.

Fortrinvis fyldes opløsningerne sterilt i sterile beholdere, f.eks. i ampuller. Midler til sterilisering af disse opløsninger er kendt ifølge teknikens stade. Det foretrækkes at påfylde opløsningerne under aseptiske betingelser og under steril nitrogenatmosfære i ampuller.

30 Fremstilling af 2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat.

Eksempel 1

35 3,043 g (0,01 mol) 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin suspenderes i 10 ml absolut ethanol under nitrogengennemluftning og blandes

med en opløsning af 1,781 g (0,01 mol) gluconsyre- δ -lacton i 10 ml vand, fremstillet ved 60°C i løbet af 30 minutter. Man opvarmer i ca. 15 minutter til 70°C, indtil en klar opløsning er dannet og inddamper dernæst i vakuum ved 60°C til tørhed. Den tilbageblevne rema-
 5 nens inddampes derefter i 10 ml absolut ethanol og tørres i vakuum ved 50°C.

Udbytte 4,33 g (90% af det teoretiske). Smp. 117 - 123°C. Opløselighed i vand ca. 0,01%.
 10 IR-spektrum i KBr: Se fig. 1 (I, II).

Eksempel 1 a

"Smeltereaktion"

3,043 g (0,01 mol) 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-
 15 6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin blandes intensivt med 1,96 g (0,01 mol) gluconsyre og opvarmes under nitrogengennemluftning i 30 minutter til 140°C. Man lader smelten afkøle, rører op med lidt 50% ethanol og filtrerer. Der vaskes med lidt kold ethanol og tørres i
 20 vakuum ved 50°C.

Udbytte 4,1 g. Smp.: 116-123°C.

En ampul indeholder f.eks. 164,5 mg 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat.
 25

Eksempel 2

Fremstillingsproceduren gælder for en portion på 20 liter (= 6500 ampuller):

Fremstillingsprocedure

30 1. 10,0 l vand opvarmes til 70°C, og efter tilsætning af
 1562,0 g gluconsyre- δ -lacton lader man opløsningen henstå i en time ved 70°C. Op-
 35 løsningsen gennemluftes samtidig med

nitrogen.

2. I opløsning 1 afvejes
5 8000,0 g polyethylenglycol, molekylvægt 380 til
420, og opløsningen opvarmes til 70°C
under nitrogengennemluftning.
3. 30,0 g natriumbisulfit opløses i
500,0 ml vand, gennemluftet med nitrogen.
10
4. Opløsning 3 tilsættes til opløsning 2.
5. 666,6 g 2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-
15 fluorbenzylamino)-pyridin sigtes gen-
nem en sigte med en maskevidde på 0,3
mm og opløses i opløsning 4 under in-
tensiv nitrogengennemluftning.
6. Opløsning 5 afkøles, og der fyldes op
20 til
20 l med vand, gennemluftet med nitrogen.
7. Opløsning 6 sterilfiltreres ved hjælp
af et membranfilter med en porestør-
25 relse på 0,2 µm og med et glasfiber-
forfilter.
8. I proceskontrol:
Måling af oxygenindholdet i opløsning
30 7 ved hjælp af en oxygenelektrode.
Måling af opløsning 7's pH-værdi.
9. Opløsning 7 fyldes under aseptiske be-
tingelser og under nitrogenatmosfære i
35 farveløse ampuller, indhold 3 ml.

En ampul indeholder 164,5 mg 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat i 3 ml opløsning.

5

Sammenligningseksempel

Opløseligheden af 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-guclonattet ifølge opfindelsen sammenlignedes med opløseligheden af det tilsvarende hydrochlorid og det tilsvarende maleatsalt. Resultaterne var som følger:

2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat: 164 mg/3 ml vand $\approx$ 3,3 g/100 ml = 3,3% beregnet på basis af basen.

2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-maleat: 0,1 g/100 ml vand $\approx$ 0,07 g/100 ml = 0,07% beregnet på basis af basen.

2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-hydrochlorid: 1,89 g/100 ml vand $\approx$ 1,69 g/100 ml = 1,69% beregnet på basis af basen.

Opløseligheden af forskellige 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-salte undersøgte ved forskellige -pyridin/syreforhold.

Opløselighed med aminosyrer:

Opløsning: 5% ethanol/vand, 20% propylenglycol/vand.

Forhold : Pyridin/aminosyre: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5

Aminosyre:

L-Glycin	L-Histidin
L-Leucin	L-Glutaminsyre
L-Phenylalanin	L-Asparaginsyre
L-Prolin	L-Cystein

35

	L-Hydroxyprolin	L-Cystin
	L-Arginin	L-Methionin
	L-Tyrosin	L-Serin
5	L-Alanin	L-Threonin
	L-Arginin	L-Typtophan
	L-Lysin	

10 Opløseligheden var for alle aminosyrer mindre end 2,5% ved 25 °C.

Opløselighed med organiske eller uorganiske syrer:

Opløsning: 5% ethanol/vand, 20% propylenglycol/vand

Forhold : Pyridin/syre 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5.

15 Syre:

	L-Tartronsyre	Cis-aconitsyre
	L-Mælkesyre	2-keto-L-gulonsyre
	Oxaleddikesyre	L-(-)-Ascorbinsyre
	± -Isoascorbinsyre	Phosphorsyre
20	2-Oxoglutarsyre	D-Gluconsulfonsyre

Opløseligheden var for alle syrer i alle forhold mindre end 2,5% ved 25 °C.

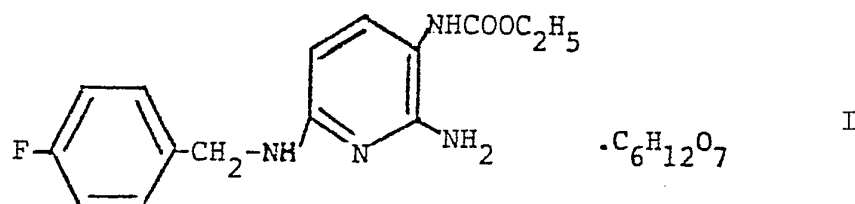
25 Det tilsvarende forsøg med gluconatsaltet viste en opløselighed på mere end 5% ved 23 °C og ved et pyridin/gluconsyreforhold på 1:4 til 1:5.

30 Opløseligheden af saltet ifølge opfindelsen er således mere end dobbelt så høj som for de øvrige testede salte og dermed tilstrækkelig til fremstilling af et injektionspræparat til farmaceutisk anvendelse.

35 De øvrige testede pyridinsalte blev brun-gule ved udsættelse for dagslys ved 25 °C og er derfor ikke stabile nok til at kunne anvendes, mens -pyridin-gluconatet ifølge opfindelse udviser god stabilitet ved dagslys.

P A T E N T K R A V

1. 2-Amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat med den kemiske formel:



2. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktivt stof indeholder 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat sammen med en sædvanlig farmaceutisk bærer og/eller et fortyndingsmiddel.

15

3. Lægemiddel ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det er en injicerbar opløsning.

4. Injicerbar opløsning ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet består af en blanding af 10 til 95% polyethylenglycol og 5 til ca. 90% vand, af en blanding af 10 til 95% glycofurol og 5 til ca. 90% vand, eller af en blanding af 10 til 90% polyethylenglycol, 5 til 85% glycofurol og 5 til ca. 85% vand.

20

25

5. Injicerbar opløsning ifølge krav 3 eller 4, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en farmaceutisk acceptabel, organisk syre.

6. Injicerbar opløsning ifølge krav 5. k e n d e t e g n e t ved, at syren er fri gluconsyre.

30

7. Fremgangsmåde til fremstilling af et lægemiddel ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at man blander 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin eller 2-amino-3-ethoxycarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin-gluconat sammen med overskud af gluconsyre eller gluconsyre- δ -lacton i et fysiologisk acceptabelt opløsningsmiddel.

35

