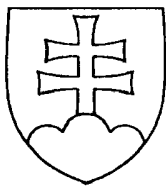


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 14.09.93
(31) 07/945 032
(32) 15.09.92
(33) US
(43) 07.09.94
(86)

(21)

987-93

(13) A3

(51)

**C 07 D 215/16,
215/18, 215/42**

(71) STERLING WINTHROP INC., New York, NY, US;

(72) STECHER Vera Johanna, New York, NY, US;
MICHNE William Francis, New York, NY, US;

(54) (S)-(+)-Hydroxychlorochin

(57) Tento vynález sa týka (S)-(+)-hydroxychlorochinu v podstate zbaveného (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou, ich použitia na výrobu liečiva pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus a reumatoidnej artritídy a prostriedku, ktorý obsahuje túto zlúčeninu, pre ošetrovanie takýchto chorôb. Hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu je s výhodou najmenej 90 : 10, výhodnejšie najmenej 98 : 2.

(S)-(+)-Hydroxychlorochin

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka (S)-(+)-2-[[4-(7-chlór-4-chinolinyl)amino]pentyl]etylaminoletanolu (v ďalšom označovaný tiež ako (S)-(+)-hydroxychlorochin), ktorý je vhodný pre ošetrovanie pri akútnom postihnutí a pri supresii malárie spôsobenej Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale a citlivých kmeňov Plasmodium falciparum, systémovej a diskoidnej erytematodes (lupus erythematosus) a reumatoidnej artritídy.

Doterajší stav techniky

Racemický hydroxychlorochin, čo je 2-[[4-(7-chlór-4-chinolinyl)amino]pentyl]etylaminoletanol (Surrey, US patent č. 2 546 658) a ktorý ako sulfátovú soľ predáva firma Sanofi Winthrop Pharmaceuticals pod ochrannou známkou Plaquenil® Sulfate, sa primárne používal ako prípravok proti malárii, ktorý je tiež vhodný pre ošetrovanie lupus erythematosus a reumatoidnej artritídy.

A. J. McLachlan a kol. v J. Chromatogr. **570**, (č. 1), 119-127 (18. septembra 1991) popisuje delenie enantiomérov hydroxychlorochinu a jeho hlavných metabolitov v biologických tekutinách vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou. Autorom je známe, že sa jedná o (S)-(+)-hydroxychlorochin od firmy Sterling Pharmaceuticals.

J. Iredale a kol. v J. Chromatogr. **573** (č. 2), 253-258 (17. januára 1992) uvádza vyvinutie sekvenčného achirálného chirálneho systému vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie na stanovenie enantiomérov hydroxychlorochinu a jeho troch hlavných metabolitov.

S. E. Tett a kol. v Br. J. Clin. Pharmac. **26**, 303-313 (1988) popisuje štúdiu farmakokinetiky v dávkovom rozmedzí pre racemický hydroxychlorochin po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom. Autori priznávajú, že farmakokinetika hydroxychlorochinu je podobná ako farmakokinetika chlorochinu.

V Chem. Abstr. 22, 69567p (1960) sa uvádza, že ak sa myšiam perorálne podávajú denne počas 4 dní, počnúc druhou hodinou po infikovaní Plasmodium berghei, dávky 5 a 20 mg/kg d-enantioméru difosfátu chlorochinu, sú účinnejšie ako zodpovedajúce dávky l-enantioméru pri pôsobení proti malárii, vrátane percenta uzdravených myši pri dávke vyššej ako 7,5 mg/kg a že d-enantióm je tiež účinnejší ako racemát, ale iba v subkuratívnych dávkach.

Chem Abstr. 90, 132863b (1979) uvádza výsledky štúdie účinkov enantiomérov chlorochinu proti malárii hlodavcov, pri ktorej sa zistilo, že difosfát (+)-chlorochinu je účinnejším antiplazmodiálnym prípravkom ako difosfát (-)-chlorochinu u myši infikovaných Plasmodium vinckei a že účinok difosfátu (+/-)-chlorochinu je medzi účinkami oboch enantiomérov.

J. C. Crain a kol. v J. Org. Chem. 53, 1167-1170 (1988) sa zmieňuje o absolútnej konfigurácii enantiomérov chlorochinu a o syntéze (R)-(-)chlorochinu kondenzáciou (R)-(-)-4-amino-1-(dietylamino)pentánu o čistote vyššej ako 90 % s 4,7-dichlórchinolínom.

G. Blaschke a kol. v Chem. Ber. 111, 2732-2734 (1978) uvádza chromatografické delenie enantiomérov chlorochinu, rovnako ako ich výrobu kondenzáciou (+)- a (-)-4-amino-1-(dietylamino)pentánu z 4,7-dichlórchinolínom.

H. N. Bernstein v Annals of Ophthalmology 23, 292-296, (1991) predkladá rozbor všetkých publikovaných prípadov a Food and Drug Administration sa zaoberá retinopatiou vyvolanou hydroxychlorochinom. Autor uznáva, že antimalariálna terapia, z dôvodu relatívnej straty systémových vedľajších účinkov v porovnaní s inými imunomodulačnými liečivými látkami, sa používa v čoraz vyššej miere počas posledných 15 rokov pre ošetrovanie reumatoidnej artritídy, diskoidného a systémového lupus erythematosus a tiež iných prevažne autoimunitných chorôb a že v Spojených štátoch amerických sa dáva prednosť hydroxychlorochinu pred chlorochinom, pretože sa pokladá za významne menej retinotoxický pri zvyčajne doporučovanej maximálnej dávke (400 mg za deň podľa FDA a výrobcu). Autor si však povšimol, že lekári sú znepokojení pou-

živaním liečivých látok s retinotoxickým potenciálom pri vyšších hladinách dávok. Preto sa okrem iného navrhuje, aby sa riziko skutočnej retinopatie znížilo na nulovú hodnotu udržiavaním dennej dávky založenej na podávaní 6,5 mg/kg alebo menej, vzťahnuté na telesnú hmotnosť a uznáva sa, že i keď nie je skutočné riziko toxicity, doporučuje sa vykonávať periodický program vyšetrenia očí, pretože retinotoxická anamnéza je spojená s hydroxychlorochinom.

Liečivé látky obsahujúce asymetrický stred sa vo väčšine prípadov podávajú ako racemáty, ktoré pozostávajú zo zmesi oboch enantiomérov v pomere 1 : 1. Pretože sa však často vyskytujú farmakodynamické a farmakokinetické rozdiely medzi oboma enantiomermi, terapeutická účinnosť môže byť založená celkom alebo z väčšej časti na jednom z oboch enantiomérov a preto môže dochádzať k riedeniu druhým enantiomérom v racemáte a okrem toho, ľubovoľný nevhodný účinok, ktorý môže byť spojený s racemátom, sa môže pripisovať druhému enantioméru. V takýchto prípadoch by bolo žiadúce podávať jediný enantiomér, v ktorom spočíva terapeutická účinnosť.

Plaquenil® Sulfáte (sulfát hydroxychlorochinu) je racemickou zmesou dvoch enantiomérov v pomere 1 : 1. Výrobca tejto liečivej látky kontraindikuje jej použitie okrem iného v prípade zmien v oblasti sietnice alebo videnia, ktoré sa dajú pripísať niektorej 4-aminochinolínovej zlúčenine. Výrobca varuje pred zistením nevratného poškodenia sietnice u niektorých pacientov, ktorí dlhodobo alebo vo vysokých dávkach dostávajú 4-aminocholín pri terapii diskoidného a systémového lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy a poznamenáva, že retinopatia sa dostavuje vo vzťahu k dávke. Nepriaznivé reakcie rozobrané výrobcom zahŕňujú malý počet prípadov zmien na sietnici a uvádza sa, že sa vyskytujú u pacientov, ktorí dostávali iba hydroxychlorochin.

Hoci sa s Plaquenil® Sulfáte dosahujú vynikajúce výsledky v bezpečnosti pre zrak, pokiaľ sa neprekročí dávková úroveň doporučená výrobcom (310 mg bázy za deň) pre ošetrovanie malárie, diskoidného a systémového lupus erythematosus a reumatoidnej artritídy, napriek tomu boli zaznamenané prípady zmien na sietnici

u pacientov, ktorí dostali len hydroxychlorochin, a pretože sa lekári obávajú používania liečivých látok s retinotoxickým potenciálom pri vysokých dávkach (pozri H. N. Bernstein, citované vyššie), bolo by veľmi žiadúce, keby sa podstatne znížilo riziko retinopatie pri použití hydroxychlorochinu, obzvlášť pre tú časť populácie, ktorej by prospela hydroxychlorochinová terapia, ale ktorej je takáto terapia kontraindikovaná, z dôvodu výskytu zmien v oblasti sietnice alebo videnia, ktoré sa dajú prisúdiť niektoréj 4-aminochinolínovej zlúčenine.

Podstata vynálezu

Teraz sa nečakávane zistilo, že keď sa (S)-(+)-hydroxychlorochin a jeho (R)-(-)-antipód porovnajú na modele zápalu pohrudnice vyvolávajúceho makrofág u krýs, pričom tento model sa používa pre identifikáciu ochorenia modifikovaného antireumatickými liečivými látkami (pozri Z. E. Mielens a kol., J. Rheumatol. 12, 1083-1087 (1985)), (S)-(+)-hydroxychlorochin je približne o 70 % účinnejší ako zodpovedajúci (R)-(-)-enantiomér pri zmenšenej akumulácii buniek (monocytov) v pohrudnicovej dutine. Okrem toho sa zistilo, že pri štúdií, keď sa králikom podáva racemický hydroxychlorochin intravenózne, subkutánne alebo orálne, nastáva enantioselektívne hromadenie (R)-(-)-enantioméru v očnom tkanive. Pomer (R)-(-)-enantioméru k (S)-(+)-enantioméru pri tejto štúdií je $1,58 \pm 0,24$. Tieto výsledky súhlasia s výsledkami farmakokinetických štúdií s racemickým hydroxychlorochinon, pri ktorých sa zistilo, že pre (R)-(-)-hydroxychlorochin sú absorbované frakcie približne dvakrát väčšie, systémová čistota je dvojnásobne väčšia a zdánlivá polovičná doba existencie sa dosahuje významne rýchlejšie ako pre zodpovedajúci (S)-(+)-enantiomér. Tieto odlišnosti sa pripisujú enantioselektívnej distribúcii v rôznych častiach tkaniva, ako je sietnica.

Tento neočakávaný objav má dôležité klinické použitie pre hydroxychlorochinovú terapiu v tom, že malária, lupus erythematosus a reumatoidná artritída sa môžu teraz účinne ošetrovať (S)-(+)-hydroxychlorochinom v podstate zbaveným (R)-(-)-hydroxychlorochinu so sprievodnými menej nepriaznivými účinkami pripisovanými zodpovedajúcemu (R)-(-)-enantioméru s výsledkom, ktorý

umožní uplatniť (S)-(+)-hydroxychlorochin pri vyšších hladinách dávok a/alebo počas dlhšieho časového obdobia ako sa teraz odporúča pre podávanie rovnakých hladín dávok racemického hydroxychlorochinu.

Preto jeden znak tohoto vynálezu sa týka (S)-(+)-hydroxychlorochinu v podstate jednoduchého (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

Iný znak tohoto vynálezu sa týka spôsobu ošetrovania malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy u človeka, ktorý spočíva v tom, že sa človeku podáva (S)-(+)-hydroxychlorochin v podstate jednoduchý (R)-(-)-hydroxychlorochin alebo jeho farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou v množstve účinnom pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy.

Iný znak tohoto vynálezu sa týka prostriedku pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy u človeka, ktorý obsahuje (S)-(+)-hydroxychlorochin v podstate jednoduchý (R)-(-)-hydroxychlorochin alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou v množstve účinnom pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy a farmaceuticky prijateľnú pomocnú látku.

Ďalší znak tohoto vynálezu sa týka použitia (S)-(+)-hydroxychlorochinu v podstate jednoduchého (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na výrobu liečiva pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy u človeka. (S)-(+)-Hydroxychlorochin v podstate jednoduchý (R)-(-)-hydroxychlorochin alebo jeho farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou je v liečive s výhodou prítomný v terapeutických množstvách, ktoré sú účinné pre ošetrovanie takýchto chorôb.

Aby sa zamedzilo nežiadúcim účinkom alebo aby sa tieto nežiadúce účinky spojené s enantioselektívnym hromadením (R)-(-)-hydroxychlorochinu v očnom tkanive znížili na minimum, je výhodné pri uskutočňovaní tohoto vynálezu ako účinnú látku používať

(S)-(+)-hydroxychlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu. V tejto súvislosti výraz "v podstate zbavený" znamená, že účinná látka má obsahovať najmenej 90 % hmotnostných (S)-(+)-hydroxychlorochinu a 10 % hmotnostných alebo menej (R)-(-)-hydroxychlorochinu, s výhodou najmenej 95 % hmotnostných (S)-(+)-enantiomeru a 5 % hmotnostných alebo menej (R)-(-)-enantioméru a obzvlášť výhodne najmenej 98 % hmotnostných (S)-(+)-enantioméru a 2 % hmotnostných alebo menej (R)-(-)-enantioméru. V ideálnom prípade (S)-(+)-hydroxychlorochin neobsahuje (R)-(-)-hydroxychlorochin.

Do rozsahu tohoto vynálezu sú zahrnuté okrem (S)-(+)-hydroxychlorochinu tiež jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou, ako soli odvodené od netoxických anorganických kyselín vrátane kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny sulfámovej a podobne a netoxických organických kyselín, medzi ktoré sa zahrňuje kyselina vinna, kyselina citrónová, kyselina octová a podobne.

Prostriedok podľa tohoto vynálezu sa môže spracovávať pre orálne alebo parenterálne podanie do tuhých, kvapalných alebo iných vhodných dávkových foriem, medzi ktoré sa zahrňujú tablety, kapsule a roztoky, za použitia zvyčajných farmaceuticky, prijateľných pomocných látok a technických postupov.

Príklad uskutočnenia vynálezu

Vynález bude teraz popísaný v súvislosti s ďalej uvedeným príkladom, ktorý v žiadnom prípade nemá byť pokladaný za obmedzenie tohoto vynálezu.

Príklad

Výroba (S)-(+)-hydroxychlorochinu

(S)-(+)-Hydroxychlorochin sa vyrobí kondenzáciou (S)-(+)-2-[(4-aminopentyl)etylamin]etanolu s 4,7-dichloróchinolínom, ktorý patrí medzi známe zlúčeniny. (S)-(+)-2-[(4-Aminopentyl)etylamin]etanol sa vyrobí rozštiepením známeho racemického 2-[(4-amino-

pentyl)etylaminohetanolu za vzniku jeho soli, posóbením znamej kyseliny (S)-(+)-mandľovej a rozdelením soli tejto kyseliny (S)-(+)-mandľovej na dva enantioméry kryštalizáciou.

Ďalej popísaný príklad ilustruje spôsob výroby:

a) Spôsob výroby (S)-(+)-2-[(4-aminopentyl)etylaminohetanolu

Roztok 15,9 g (105 nmol, 0,60 ekvivalentu) kyseliny (S)-(+)-mandľovej v etylalkohole sa pridá k roztoku 30,37 g (174 nmol, 1,00 ekvivalent) racemického 2-[(4-aminopentyl)etylaminohetanolu v etylétere. Rozpúšťadlá sa odparia a výsledná biela tuhá látka sa rekryštalizuje z etylalkoholu, premyje malým množstvom etyléteru, rekryštalizuje znovu z etylalkoholu a potom premyje najskôr malým množstvom etylalkoholu a potom etyléterom. Kryštály sa vysušia za zníženého tlaku cez noc a poskytnú 7,45 g soli zlúčeniny pomenovanej v nadpise s kyselinou (S)-(+)-mandľovou, ktoré majú teplotu topenia 126 až 127 °C. Táto soľ sa rozpustí vo vode a výsledný roztok sa zalkalizuje 35 % roztokom hydroxidu sodného a trikrát extrahuje metylénchloridom. Spojené extrakty sa vysušia uhličitanom draselným, filtrujú a odparia. Odparok sa destiluje (banka s okrúhlym dnom, teplota varu 80 až 100 °C/2,66 Pa), čím sa získa zlúčenina pomenovaná v nadpise vo forme bezfarebného oleja o hmotnosti približne 3,7 g, ktorý sa použije ako taký v nasledujúcom stupni.

b) Spôsob výroby (S)-(+)-hydroxychlorochinu

Zmes približne 3,7 g (19,0 nmol, 1,00 ekvivalent) produktu zo stupňa a) uvedeného vyššie, 2,45 g (20,9 nmol, 1,10 ekvivalentu) N-etyldiizopropylamínu a 3,31 g (19,0 nmol, 1,00 ekvivalent) 4,7-dichlórchinolínu sa zahrieva pod spätným chladičom v dusíkovej atmosfére počas 48 hodín a potom sa reakčná zmes ochladí. Prebytočná báza sa odleje a zvyšok sa vyberie metylalkoholom a väčším množstvom vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa zriedi vodou a trikrát extrahuje metylénchloridom. Spojené organické extrakty sa dvakrát premyjú vodou, jedenkrát roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným, filtrujú a odparia do sucha. Odparok sa filtruje cez silikagél, za použitia zmesi

tetrahydrofuránu a dietylaminu v pomere 95 : 5, čím sa získa 4,12 g látky. Táto látka sa podrobí frakčnej destilácii (banka s okrúhlym dnom). Pri teplote približne 130 °C a tlaku 1,33 Pa sa získa biela kryštalická tuhá látka. Odoberacia banka sa vymení a destilačná teplota sa zvýši približne na 200 °C. Takto sa získa 2,93 g zlúčeniny pomenovanej v nadpise, ktorá sa prevedie na sulfátovú soľ spracovaním s jedným ekvivalentom 1-molárnej kyseliny sírovej v metylalkohole a odparením na lepkavý olej. Olejovitá soľ sa rozpustí v 5 ml metylalkoholu a potom sa pomaly pridáva acetón, pokiaľ roztok čiastočne nestmavne. Tento roztok sa nechá stáť cez noc pri laboratórnej teplote a výsledná kryštalická soľ sa zachytí, premyje acetónom a suší pri teplote 50 °C a tlaku 1,33 Pa počas 24 hodín. Takto sa získa približne 390 g sulfátu (S)-(+)-hydroxychlorochinu, vo forme belavej tuhej látky, ktorá má teplotu topenia 235 až 238 °C (za rozkladu) a optickú otáčavosť $[\alpha]_D$ zodpovedajúcu +105,9 (1 % vo vode). Priamym chromatografickým štiepením za použitia vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie s chirálnou stacionárnou fázou sa stanoví, že táto látka obsahuje 98,4 % hmotnostného (S)-(+)-enantioméru a 1,6 % hmotnostného (R)-(-)-enantioméru.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. (S)-(+)-Hydroxychlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou.
2. (S)-(+)-Hydroxychlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu podľa nároku 1. v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu je najmenej 90 : 10.
3. (S)-(+)-Hydroxychlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu podľa nároku 2. v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu je najmenej 95 : 5.
4. (S)-(+)-Hydroxychlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu podľa nároku 3. v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu je najmenej 98 : 2.
5. Použitie (S)-(+)-hydroxychlorochinu v podstate zbaveného (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na výrobu liečiva pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus alebo reumatoidnej artritídy.
6. Použité podľa nároku 5. v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že v (S)-(+)-hydroxychlorochine v podstate zbavenom (R)-(-)-hydroxychlorochinu hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu zodpovedá hodnote vymedzenej v niektorom z nárokov 2 až 4.

7. Prostriedok pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus a reumatoidnej artritídy u človeka, obsahujúci (S)-(+)-hydroxy-chlorochin v podstate zbavený (R)-(-)-hydroxychlorochinu alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, v množstve účinnom pre ošetrovanie malárie, lupus erythematosus a reumatoidnej artritídy a farmaceuticky prijateľnú pomocnú látku.
8. Prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že v (S)-(+)-hydroxychlorochine v podstate zbavenom (R)-(-)-hydroxychlorochinu hmotnostný pomer (S)-(+)-hydroxychlorochinu k (R)-(-)-hydroxychlorochinu zodpovedá hodnote vymedzenej v niektorom z nárokov 2 až 4.
9. Prostriedok podľa nároku 7 pre ošetrovanie reumatoidnej artritídy.
10. Prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je spracovaný pre orálne podanie.