

4876/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY ✓

52384--

50.190/SZE

Kivonat

Eljárás dianhidrohexitol-acil-származékokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

HEINRICH HACK NACHF., ILLERTISSEN,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1989. 09. 19.

Elsőbbsége: 1988. 09. 20. /P 38 31 949.7 sz./

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány dianhidrohexitol-acil-származékokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A gyógyszerkészítményeket úgy állítják elő, hogy /I/ álta-
lános képletű dianhidrohexitol-acil-származékokat, amelyekben
 R^1 és R^2 jelentése a leírásban megadott, izoszorbid-5-mononitrát-
tak vagy izoszorbid-2-mononitráttal vagy glicerol-trinitráttal vagy
glicerol-1-mononitráttal vagy glicerol-2-mononitráttal és a gyógy-
szerkészítéseinél szokásosan alkalmazott gyógyszerészetileg elfo-
gadható vivő- vagy adalékanyagokkal összekevernek és formálnak.

A gyógyszerkészítmények szív- és érrendszeri betegségek gyó-
gyítására alkalmasak.

Albini Anselmario

4876/89

50.190/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
& Szabadalmi Iroda
1071 Budapest, Dalmánbás u. 10.
Telefon: 158-3233, 131-4808

52384^A-

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY -

NS205

AG1k 31/72

Eljárás dianhidrohexitol-acil-származékokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

HEINRICH MACK NACHF., ILLERTISSEN,
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: STOSS Peter, ILLERTISSEN,
LEITOLD Matyas, BIBERACH,
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1989. 09. 19.

Elsőbbsége: 1988. 09. 20. /P 38 XI 949.7 sz./

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány dianhidrohexitol-acil-származékokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítmények szív- és érrendszeri betegségek, különösen szívkoszorúinfarktus, megelőzésére és gyógyítására alkalmasak.

A 3 248 548. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban /EP-A 114 270. számú európai szabadalmi leírás/ olyan új 1,4:3,6-dianhidrohexitol-acil-származékokat ismertetnek, amelyek felhasználhatók perifériás és központi értágító, különösen koszorúértágító, gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként. Ezek a vegyületek dihidropiridil-karbonil-származékok.

Nitroszármazékok, így az izoszorbid-5-mononitrát /5-ISM/, az izoszorbid-2-mononitrát /2-ISM/, a glicerol-trinitrát /GMN/, a glicerol-1-mononitrát /1-GMN/ és a glicerol-2-mononitrát /2-GMN/ vegyületek már hosszú ideje ismertek, mint értágító és szívkoszorúér gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagai.

Munkánk során felismertük, hogy a fent említett 1,4:3,6-dianhidrohexitol-acil-származékok, amennyiben szívkoszorúér gyógyító nitroszármazékokkal kombináljuk azokat, olyan meglepő hatásokat mutatnak, amelyeket eddig még nem tapasztaltunk és gyógyászatilag rendkívül fontos és kívánt hatásuk van, továbbá kifejezetten nagy mértékben csökkentik a szívinfarktus kialakulásának az arányát.

A 3 523 544. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban /EP-A-207 398. számú európai szabadalom/ olyan szőlárd kombinációs terméket írnak le, amely nifedipint és izoszorbid-5-mononitrátot /5-ISM/ tartalmaz és szívbetegségek, így koronariás és szívelégtelenség, hosszantartó kezelésére alkalmas. Itt nem

tesznek említést a szívinfarktus-arányban mutatkozó csökkentésről.

A 3 523 540. számú NSZK-beli nyilvánossággrahozatali iratban /EP-A-207 397. számú európai szabadalmi leírás/ bizonyos dihidropiridinek 5-ISM-el alkotott kombinációs termékeit írják le, amelyek szintén alkalmasak a szívbetegségek gyógyítására. Ezekről az ismert kombinációkról kiderült, hogy gátolják a nitrát-komponenssel szembeni tűrőképesség kialakulását és csökkentik a nem kívánt mellékhatásokat. Nem említik a szívinfarktus terén beálló csökkenést.

Jóllehet a találmány szerinti eljárással előállított kombinációs termékekben alkalmazott acilszármazékok szintén tartalmaznak dihidropiridil-csoportot, ezeknek a szerkezete azonban jelentős mértékben eltér a nifedipin szerkezetétől egyrészt, másrészt a dihidropiridinektől, így a nisoldipintől és a nitrendipintől.

A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítmények

a/ valamely /I/ általános képletnek megfelelő vegyületből, amelyben

R^1 hidrogénatom, 2 - 5 szénatomos rövidszénláncú acil-csoport, piridil-karbonil-csoport vagy NO_2 csoport, és

R^2 valamely /II/ általános képletű 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoport, amelyben

X hidrogénatom, vagy 1, 2 vagy 3 egymással megegyező vagy egymástól különböző szubsztituens az alkoxi-, alkil-, ciano- és dialkil-amino-csoportok, a halogénatomok, a nitro- vagy trifluor-

-metil-csoport közül, vagy egy metilén-dioxi-csoportot képvisel, R^3 valamely 1 - 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen szénhidrogén-csoport, amely adott esetben a láncban oxigénatommal meg lehet szakítva és/vagy olyan szénhidrogéncsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet cianocsoporttal, míg

R^4 és R^5 egymással megegyező vagy egymástól különböző lehet és mindegyik rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel, vagy ezeknek a vegyületeknek gyógyszerészetileg elfogadható valamely sójából, továbbá

b/ izoszorbid-5-mononitrát /5-ISM/ vagy izoszorbid-2-mononitrát /2-ISM/ vagy glicerol-trinitrát /CTN/ vagy glicerol-1-mononitrát /1-GMN/ vagy glicerol-2-mononitrát /2-GMN/ vegyületekből, és adott esetben

c/ szokásos közömbös alkotóanyagokból és vivőanyagokból állnak.

Ezeknek a gyógyszerkészítményeknek az előállítására abban áll, hogy valamely /I/ általános képletű dianhidrohexitol-acil-származékot, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti, 5-ISM vagy 2-ISM vagy CTN vagy 1-GMN vagy 2-GMN vegyülettel 8:1 - 1:80 arányban, előnyösen 3:1 - 1:8 arányban összekeverünk, a keverékhez szokásos közömbös alkotóanyagokat és vivőanyagokat adunk és a keletkező elegyet megfelelő, előnyösen szilárd, beadási formává alakítjuk.

A találmány kiterjed az /I/ általános képletű hatóanyagnak 5-ISM vagy 2-ISM vagy CTN vagy 1-GMN vagy 2-GMN vegyületekkel, mint hatóanyagokkal, továbbá közömbös vivőanyagokkal alkotott gyógyszerkészítményei alkalmazására szív-és érrendszeri betegsé-

gek, így angina pectoris és szívinfarktus megelőzésére és az ilyen betegségekben szenvedő betegek gyógyítására is.

Az a/ és b/ pontban megadott hatóanyagokat úgy is felhasználhatjuk a betegek, így a humánbetegek és az állatok, kezelésére, hogy azokat egyidejűleg vagy egymást követően adjuk be a betegeknek, tehát az /I/ általános képletű vegyület és az 5-ISM vagy 2-ISM vagy a GTN vagy az 1-GMN vagy a 2-GMN vegyület hatá-
sos mennyiségét adjuk be a megadott módon.

Az /I/ általános képletű vegyületek előállítására a 3 248 548. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban van leírva.

Az $-OR^1$ és az $-OR^2$ szubsztituensek az /I/ általános képletű vegyületekben mind exo-, mind endo-helyzetben kapcsolódhatnak a gyűrűrendszerhez. Ez a lehetőség az /I/ általános képletben hullámos vonallal / \sim / van jelölve, ide tartoznak mind az izomannid /endo/endo/, az izoszorbid /endo/exo/, mind pedig az izoidid /exo/exo/ származékok.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók kationjaiként a nátrium, a kálium, a lítium, a kalcium, a magnézium, az ammónium és a szerves aminok jönnek számításba.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményeket naponta egyszer vagy többször adjuk be és az adagok 1 - 400 mg /I/ általános képletű hatóanyagot tartalmaznak. Az adagolás az egyedi esetek szerint változik és függ a betegség súlyosságától a beteg testsúlyától és egészségi állapotától valamint más rekon tényezőktől. Az adagolás mennyiségét és mi-
kéntjét mindig a kezelőorvos határozza meg. Azok a kombinációk, amelyek 5 - 40 mg /I/ általános képletnek megfelelő vegyületet,

- 6 -

és 10 - 40 mg 3-ISM vagy 10 - 40 mg 2-ISM vagy 5 - 20 mg GTN vagy 20 - 100 mg 1-GMN vagy 50 - 400 mg 2-GMN vegyületet tartalmaznak hatóanyagokként, különösen előnyösek.

Gyógyszereken olyan készítményeket értünk, amelyek a hatóanyagot vagy a hatóanyagok kombinációját tartalmazzák megfelelő közömbös és szokásos alkotóanyagokkal és vivőanyagokkal együtt olyan formában, amely beadható a betegeknek. Különösen előnyösek ebben az esetben azok a szilárd és folyékony gyógyszerkészítmények, amelyek orálisan beadhatók.

Jóllehet a hatóanyagok beadhatók önmagukban is, előnyösen alkalmas vivőanyagokkal, gyógyszerészetileg elfogadható töltő vagy hígítóanyagokkal gyógyszerkészítményekként kerülnek beadásra. Az adalékanyagokat és a töltő vagy hígítóanyagokat a beadás módja szerint választjuk meg. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítményeket előnyösen orálisan adjuk be a betegeknek például tabletták formájában, amelyek vivőanyagokat, így például keményítőt vagy laktózt tartalmaznak, de beadhatjuk azokat kapszulák formájában is, továbbá oldatokként vagy szuszpenziókként, amelyeket szokásos gyógyszerészetileg közömbös alkotóanyagokkal készítjük el. Ezek a gyógyszerformák még ízesítő és színező anyagokat is tartalmazhatnak. A hatóanyagokat az állatoknak oly módon adjuk be szokásosan, hogy a táplálékukba vagy az ivóvizükbe visszükbe azokat.

A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítmények az elmondottakon kívül alkalmasak a szív- és érrendszeri rendellenességek és különböző típusú keringési zavarok széles változatának a szabályozására is.

Az igazság az, hogy mind az /I/ általános képletnek megfelelő hatóanyagok, mint az 5-ISM, a 2-ISM, a GTN, az 1-GMN és a 2-GMN ismertek arról, hogy hatásosak ezen a területen. Meglepő és nem várt előnyöket érünk el az új hatóanyagkombinációkkal és olyan új-típusú hatások jelentkeznek, amelyek nem az egyes komponensek természetéből folyó /inherens/ hatásokként jelennek meg, így egyrészt a kívánt kedvező hatások megnövekednek és a nem kívánt mellékhatások visszaszorúlnak, másrészt a hatásspektrum kedvezően változik és nagyon jelentős szinergetikus gyógyászati hatás érhető el.

Ezenkívül megmutatkozott az is, hogy meglepő módon a szívinfarktus aránya nagy mértékben lecsökken a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekkel történő kezelés esetén. Így tehát ezek a kombinációs gyógyszerkészítmények nagyon jól használhatók a szívinfarktus megelőző és gyógyító kezelésére. Új alkalmazásként jelenik meg az angina pectoris megelőző és gyógyító kezelése. Nem volt mostanáig elképzelhető, hogy az 1,4-dihidropiridin típus kalcium-antagonistái használhatók erre a célra, mivel ezt a hatást eddig még nem ismerték fel.

A szinergetikus hatáson és az új szívinfarktust megelőző hatáson kívül, az /I/ általános képletű vegyületek megkülönböztetett előnyös toxicitási adatokkal rendelkeznek. Így a példában megadott A vegyület megkülönböztetetten felülmúlja a nifedipint tulajdonságaiban és hatásában, ahogy ez a 2. táblázatból kitűnik.

A megkülönböztetetten kis toxicitásának és a szinergetikus hatásnak köszönhetően, a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagkombinációk jól alkalmazhatók a fent említett betegségek hosszú ideig tartó kezelésére is. Ezenkívül ezek a ké-

szítmányek lehetővé teszik a szív előzetes és utólagos megterhelésének a csökkentését, amely nagy mértékű előnyt jelent; jelentősen javítja a terápiát. Egy más meglepő, de egyébként rendkívül kívánatos a találmány szerinti gyógyszerészeti kombinációknak az a tulajdonsága, hogy alig növeli a szívsebességet. Ezek a kombinációs gyógyszerkészítmények ebben is felülmúlják a nifedipint és a nitrendipint, amelyeknél ez a nem kívánt mellékhatás megjelenik. Ezen túlmenően a hatástartam jelentős meghosszabbodását is elérjük a találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények alkalmazása esetén az egyes anyagok hatásaihoz viszonyítva.

Annak érdekében, hogy bemutassuk a terápiás hatást, számos farmakológiai vizsgálat eredményeit bemutatjuk az 1. táblázatban. Ebben az esetben a /-/-5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-/3-nitrofenil/-5-piridil-karbonil]7-izoszorbid vegyületet használtuk /1/ általános képletnek megfelelő vegyületként, amelyet röviden A vegyületként jelölünk.

1. táblázat

Különböző anyagok hatása a patkányok túlélési arányára a bal szívkoszorú verőér lekötése után eltelt különböző időtartamoknál. Az anyag beadása 5 perccel a szívkoszorú verőértlekötése előtt történt

Anyag	Crális adag mg/kg	Túlélő patkányok számarány		
		1 óra	24 óra	7 nap
Kontroll	0,5 ml/100 g patkány 1 000	28/98	26/98	22/98



1. táblázat /folytatás/

Anyag	Orális adag mg/kg	Túlélő patkányok számaránya		
		1 óra	24 óra	7 nap
5-ISM	200	13/20 ⁺	13/20 ⁺	13/20 ⁺
GTN	200	14/20 ⁺	14/20 ⁺	14/20 ⁺
A vegyület	18,75	17/20 ⁺	16/20 ⁺	15/20 ⁺
5-ISM +	18,75	20/20 ⁺⁺⁺	20/20 ⁺⁺	19/20 ⁺⁺⁺
A vegyület +	200			
GTN +	200	20/20 ⁺⁺⁺	20/20 ⁺⁺⁺	19/20 ⁺⁺⁺
A vegyület/+				

A kontrollhoz hasonlítva: $p < 0,05^+$

$p < 0,001^{+++}$

CNC = karboxi-metil-cellulóz

2. táblázat

Akut toxicitás egyszeri orális beadás után

Anyag	Allatfajta	LD ₅₀ mg/kg
A vegyület	egér	1250
Nifedipin ⁺	egér	494
A vegyület	patkány	4000
Nifedipin ⁺	patkány	1022

⁺ irodalomból származó érték

1. példa

10 g /I/ általános képletnek megfelelő vegyületet összekeverünk 10 g 5-ISM-nel /50 % laktózban/, továbbá 20 g laktózzal és 25 g kukoracakeményítővel, továbbá 15 g mikrokristályos cellulózzal, majd e keveréket szokásos módon granuláljuk. A keletkező granulátumokból különböző méretű tablettákat sajtolunk és így különböző hatóanyagtartalmú tablettákhoz jutunk, vagy a granulátumot különböző méretű zselatinkapszulákba töltjük és így különböző hatóanyagtartalmú kapszulákat kapunk.

2. példa

15 g /I/ általános képletnek megfelelő vegyületet összekeverünk 100 g 5 százalékos laktózzal triturált GTN-nel és 50 g kukoricakeményítővel és a szakterületen ismert módon granuláljuk a keveréket. A megszárított és szitált granulátumot 10 g nátrium-sztearil-fumaráttal és 50 g talkummal összekeverjük és különböző méretű tablettákat sajtolunk belőle vagy különböző méretű zselatinkapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypont

Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy

a/ valamely /I/ általános képletű dianhidrohexitol-acil-
-származékot, e képletben

R^1 hidrogénatom, 2 - 5 szénatomos rövidszénláncú acil-
csoport, piridil-karbonil-csoport vagy NO_2 csoport, és

R^2 valamely /II/ általános képletű 1,4-dihidropiridil-
-karbonil-csoport, amelyben

X hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 egymással megegyező vagy
egymástól különböző szubsztituens az alkoxi-, alkil-, ciano- és
dialkil-amino-csoportok, a halogénatomok, a nitro- vagy trifluor-
-metil-csoport közül, vagy metilén-dioxi-csoportot képvisel,

R^3 valamely 1 - 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú,
telített vagy telítetlen szénhidrogén-csoport, amely adott eset-
ben a láncban oxigénatommal meg lehet szakítva és/vagy egy olyan
szénhidrogéncsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet cia-
nocsoporttal, míg

R^4 és R^5 egymással megegyező vagy egymástól különböző lehet
és mindegyik rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel,

vagy gyógyszerészetileg elfogadható dianhidrohexitol-acilsót,

b/ izoszorbid-5-mononitrát vagy izoszorbid-2-mononitrát
vagy glicerol-trinitrát vagy glicerol-1-mononitrát vagy glice-
rol-2-mononitrát vegyületet 8 : 1 - 1 : 80 arányban, előnyösen

- 12 -

3 : 1 - 1 : 8 tömegarányban,

c/ szokásos közömbös alkotóanyagok és vívőanyagok hozzáadása mellett összekeverünk és a keveréket beadásra alkalmas, előnyösen szilárd, készítményekké formáljuk.

A meghatalmazott:

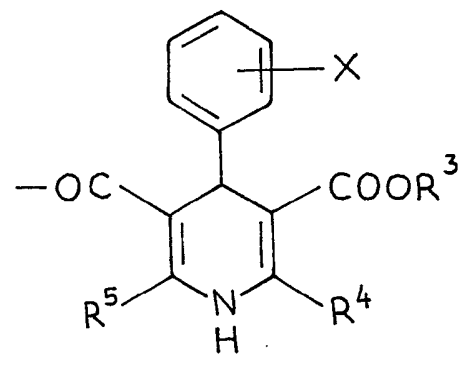
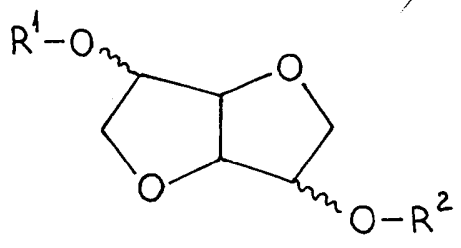
beled
 S.R.G & K.
 Budapesti Nemzetközi Ügyvéd
 és Szabadalmi Iroda
 Budapest, Erzsébet u. 10.
 Telefon: 183-3733, 131-4800

1 db rajz
 1990. 05. 18.
 Albisi Annamária

52384

SFG & I
Budapesti Nemzeti Egyetem
Kémiai Intézet
10. Budapest, Döbrentei u. 10.
Tel.: 159-2733, 151-4900

1/1



KÖZZÉTELT
LELDANY

52384-
□□□□