



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 260 927 A5

4(51) C 07 D 211/60
A 61 K 31/44

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 304 432 6	(22)	01.07.87	(44)	12.10.88
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Sandberg, Rune Verner, SE
(73)	Astra Läkemedel Aktiebolag Södertälje, SE
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von im wesentlichen optisch reinem S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid
------	---

(55) Verfahren, Herstellung, optisch, rein, S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid, Humanmedizin, Veterinärmedizin, lokalanästhetisch, Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von im wesentlichen optisch reinem S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin in lokalanästhetisch wirksamen Präparaten. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird das Monohydrat von S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid hergestellt, indem dieses in Wasser aufgelöst wird, worauf Aceton, das auf eine Temperatur von 45°C bis zu seinem Siedepunkt erhitzt wurde, zugesetzt und das Monohydrat isoliert wird.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von im wesentlichen optisch reinem S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid, **gekennzeichnet dadurch**, daß man S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid in Wasser auflöst, darauf auf eine Temperatur von 45°C bis zu seinem Siedepunkt erhitztes Aceton zugibt und das Monohydrat von S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man das S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid in einer Wassermenge auflöst, die dem Ein- bis Dreifachen seines Gewichtes entspricht, und Aceton in einem Volumen vom Fünf- bis Fünfzehnfachen des Wasservolumens zugibt, worauf man die Lösung filtriert und das Endprodukt isoliert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man ein dem Gewicht des S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorids gleiches Gewicht an Wasser und ein Acetonvolumen zehnmal so groß wie das Volumen des zugesetzten Wassers verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die isolierte Verbindung im wesentlichen optisch rein ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die isolierte Verbindung weniger als 0,5 Gew.-% des entsprechenden R-(+)-Enantiomeren enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Das durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid kann für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu lokalanästhetischen Präparaten verarbeitet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Ein neues Lokalanästhetikum, nämlich S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid ist in der WO 85/00599 beschrieben. Die neue Verbindung hat eine überraschend lange Wirkungsdauer im Vergleich mit dem Racemat und dem entsprechenden R-(+)-Enantiomeren. Das in der WO 85/00599 beschriebene Herstellungsverfahren ergibt jedoch ein Produkt, das etwa 10% des R-(+)-Enantiomeren enthält. Dies bedeutet, daß das Produkt aus physikalisch-chemischer Sicht nur etwa 80% des S-(–)-Enantiomeren enthält, während der Rest aus etwa 20% der racemischen Form besteht. Außerdem ist das erhaltene Produkt hygroskopisch und somit nicht beständig und enthält etwa 2% Wasser. 1 Mol Kristallisationswasser bedeutet einen Wassergehalt von 5,5%. Ein Produkt mit einem veränderlichen Wassergehalt hat den Nachteil, daß der Prozentsatz an Wasser jeweils analysiert werden muß, wenn eine pharmazeutische Formulierung hergestellt werden soll. Da das S-(–)-Enantiomere das wirksamste Enantiomere ist, ist ein Produkt, das weniger R-(+)-Enantiomeres enthält, erwünscht.

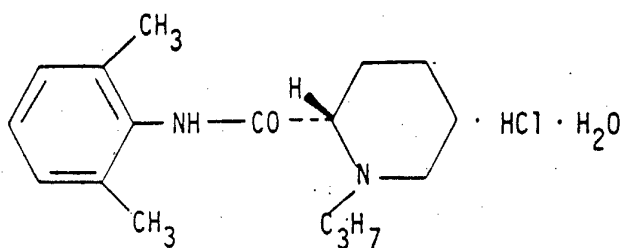
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung eines wirksameren S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid, das beständig ist und sich beim Lagern bei gewöhnlicher Raumtemperatur und gewöhnlicher Feuchtigkeit nicht verändert. Eine zweite Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Produkt zu erhalten, das im wesentlichen aus dem reinen S-(–)-Enantiomeren besteht. Die Erfindung betrifft das Monohydrat von S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid. Mit Hilfe eines speziellen Verfahrens zur Herstellung des bezeichneten Hydrats bekommt man das S-(–)-Enantiomere in optisch äußerst reiner Form, nämlich $\geq 99,5\%$, selbst aus einem optisch stark verunreinigten Präparat. Das Monohydrat des S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorids hat den weiteren Vorteil, daß es sehr beständig ist und schwerlich durch Trocknen in einem Exsikkator über Calciumchlorid bei Raumtemperatur und 0,5 mm Hg beeinträchtigt wird. Nur wenn die Verbindung 16 h auf 75°C bei sonst gleichen Bedingungen erhitzt wurde, wurde das Kristallwasser entfernt. Keine weitere Veränderung der Verbindung wurde beobachtet.

Das Monohydrat von S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid der Strukturformel



wird gemäß der Erfindung in der Weise hergestellt, daß man S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid in Wasser auflöst, worauf man heißes Aceton zusetzt. Die Lösung wird dann so heiß wie möglich filtriert und zur Kristallisation stehengelassen. Bei der Herstellung wird die Ausgangsverbindung in einer Wassermenge gelöst, die etwa dem Ein- bis Dreifachen des Gewichtes der zugesetzten Verbindung entspricht, und das zugesetzte Acetonvolumen ist das Fünf- bis Fünfzehnfache des Wasservolumens. Wenn mehr Wasser zugesetzt wird, d. h. eine Wassermenge, die bis zum Vierfachen des Gewichtes der zugesetzten Verbindung entspricht, ist das Volumen des zugesetzten Acetons das Fünfzehn- bis Zwanzigfache des Wasservolumens. Es ist besonders bevorzugt, die Herstellung auf folgende Weise vorzunehmen: Die Ausgangsverbindung wird mit einer Wassermenge gleich dem Gewicht der Ausgangsverbindung erhitzt. Heißes Aceton in solcher Menge, daß die Verbindung vollständig aufgelöst wird, wird zugegeben. Weiteres Aceton bis zu einem Volumen des Zehnfachen des Volumens des zugesetzten Wassers wird dann in die Lösung gegossen, wonach man die Lösung filtriert und kristallisieren läßt. Das Mengenverhältnis zwischen Wasser und Aceton ist wichtig. Wenn zu viel Aceton zugesetzt wird, ist das erhaltene Produkt weniger rein und sind mehr Umkristallisationen erforderlich. Wenn weniger Aceton als das Zehnfache des Wasservolumens zugegeben wird, vermindert sich andererseits die Ausbeute. Das zugesetzte Aceton ist heiß, vorzugsweise siedend (Kp. 56°C). Aceton mit einer Temperatur zwischen 45 und 56°C kann gemäß der Erfindung verwendet werden.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die die neue reine Verbindung als Wirkstoff enthalten, für die Verwendung der neuen Verbindung in der Therapie, besonders zur Gewinnung von Lokalanästhesie bei Säugetieren einschließlich Menschen. Weiterhin schließt die Erfindung eine Methode, um Lokalanästhesie bei Säugetieren einschließlich Menschen durch Verabreichung der neuen Verbindung zu erhalten, und die Verwendung der neuen Verbindung bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate mit lokalanästhetischer Wirkung ein.

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate wird die neue Verbindung in einem flüssigen Verdünnungsmittel aufgelöst, das für Injektion geeignet ist. Die verwendeten Präparate sind wäßrige Lösungen, die zwischen 1,25 und 15,0 mg/ml des Wirkstoffes, berechnet als das Hydrochloridsalz, enthalten. Bei einigen Anwendungen wird ein gefäßverengendes Mittel, Epinephrin, in Konzentrationen zwischen 2,0 und 20,0 µg/ml, berechnet als die Base, eingeschlossen. Die Lösungen werden mit physiologischer Kochsalzlösung durch Zugabe einer geeigneten Natriumchloridmenge, isosmotisch gemacht. Lösungen, die Epinephrin enthalten, enthalten auch Natriummetabisulfit, um Epinephrin gegen Oxidation zu schützen. Der pH-Wert von Lösungen ohne Epinephrin wird auf etwa 5,5 eingestellt, während der pH-Wert in Lösungen, die Epinephrin enthalten, auf etwa 3,6 eingestellt wird.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 erläutert einen besonders bevorzugten Weg zur Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung.

Beispiel 1

Die Herstellung des Monohydrats von S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid. 82 g des Hydrochlorids von S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid mit einem Gehalt von 10% des R-(+)-Enantiomeren wurden in 85 ml Wasser gelöst, worauf bis zum Siedepunkt erhitztes Aceton bis zu einem Endvolumen von 850 ml zugegeben wurde. Man filtrierte die Lösung und ließ sie zur Kristallisation stehen. Die erste Kristallisation ergab 71,7 g. Eine weitere Umkristallisation wurde durchgeführt, indem das erhaltene Produkt in 72 ml H₂O aufgelöst wurde, worauf siedendes Aceton bis zu einem Endvolumen von 750 ml zugegeben wurde. Die Lösung wurde filtriert und zur Kristallisation stehengelassen. Die Endausbeute lag bei 62,3 g (76%) des optisch reinen (≥99,5%) Produktes mit einem Gehalt von 5,4 bis 5,6% Wasser, des Monohydrats von S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid mit einem Schmelzintervall von 266 bis 267,5°C.

Beispiel 2

S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochloridmonohydrat	1,64 mg
Natriumchlorid	8,53 mg
Natriumhydroxid bis pH	5,5
Wasser für Injektion auf	1,0 ml

2,64 mg des Monohydrats von S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochlorid wurden in 1 ml sterilem Wasser gelöst. 8,53 mg Natriumchlorid wurden zugegeben, und die Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf pH 5,5 eingestellt.

Beispiel 3

S-(-)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochloridmonohydrat	5,29 mg
Epinephrinhydrogentartrat	10,0 µm
Natriumchlorid	7,89 mg
Chlorwasserstoffsäure bis pH	3,6
Wasser für Injektion auf	1,0 ml

Die Herstellung erfolgte wie im Beispiel 2 beschrieben.

Weitere Versuche zur Reinigung der Verbindung wurden wie folgt durchgeführt:

Um zu versuchen, das in der WO 85/00599 beschriebene Produkt zu reinigen, wurden weitere Umkristallisationen aus 2-Propanol, dem gemäß der genannten Patentanmeldung verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Obwohl Wasser zugegeben wurde, war es nicht möglich, ein optisch reineres Produkt bzw. bezüglich der Wassergehalte besser definiertes Produkt zu erhalten.

Andere übliche Lösungsmittel, wie Methanol und Ethanol, sind wegen der zu großen Löslichkeit des Hydrochlorids von S-(–)-1-Propyl-2',6'-pipercoloxylididhydrochlorid in Methanol und Ethanol nicht geeignet. In Lösungsmitteln, wie Ethylacetat und Dioxan, ist die Verbindung andererseits fast unlöslich.