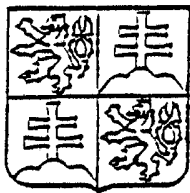


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01267-92

(13) A3

5(51) C 07 D 209/32.
A 61 K 31/40

(22) 24.04.92

(32) 26.04.91

(31) 91/08965

(33) GB

(40) 18.11.92

(71) SANDOZ A. G., Basel, CH

(72) Achini Roland dr., Therwil, CH
Fünfschilling Peter dr., Allschwil, CH

(54) Indolinhydrochloridové soli, způsob jejich při-
pravy a farmaceutické kompozice tyto soli obsahu-
jící

(57) 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid,
výhodně v krystalické modifikaci A, a způsob
jeho 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid má
analgetickou účinnost. přípravy.

Příl.	PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	URÁD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	24 IV 92	0 01 1	1864-92
-------	--------------------------	----------------------------------	----------	--------	---------

Indolinhydrochloridové soli, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto soli obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceuticky použitelných indolinhydrochloridových solí, způsobu jejich přípravy, farmaceutických kompozic, které tyto soli obsahují jako účinnou látku a jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

V patentu US 4 622 336 je popsán 3,3-dimethyl-6-ethoxy-indolin (dále bude tato sloučenina uváděna jako sloučenina I). V tomto patentovém spisu je popsán způsob přípravy sloučeniny I ve formě její hydrobromidové soli a její účinek při artritidovém testu a Randall-Selittově testu u krys. Sloučenina I ve formě jejího methansulfonátu byla rovněž popsána v Life Sciences, 43, 905-912 (1988).

Hydrobromidová i methansulfonátová sůl sloučeniny I se připraví ze sloučeniny I ve formě volné báze. Nicméně sloučenina I ve formě volné báze je méně stabilní než odpovídající hydrobromid nebo methansulfonát; sloučenina I ve formě volné báze je například náchylná k oxidaci, což ztěžuje přípravu jejích solí ve velkém měřítku.

Nyní bylo nově zjištěno, že sloučenina I ve formě hydrochloridové soli má obzvláště výhodné vlastnosti, zejména pokud jde o její chemickou přípravu.

Podstata vynálezu

Zejména bylo zjištěno, že hydrochloridová sůl sloučeniny I může existovat ve formě různých krystalických modifikací. Bylo identifikováno alespoň 6 polymorfních nebo pseudopolymorfních modifikací. Tyto modifikace jsou označeny jako modifikace

A, B, C, D, E a F. Do rozsahu vynálezu spadají různé krystalické modifikace hydrochloridu sloučeniny I ve v podstatě čisté formě, jakož i v hydrátové formě nebo jejich směsi.

Modifikace A a C jsou bezvodými formami. Modifikace E a F jsou monohydráty.

Modifikace A je formou, která je termodynamicky stabilní při okolní teplotě. Tato forma je rovněž odolná proti mechanickému namáhání. Modifikace C je formou, která je termodynamicky stabilní při vyšších teplotách, například při teplotě 120 až 150 °C (enantiotropie mezi A a C). Forma C může být získána zahřátím formy A na teplotu 120 až 130 °C. Modifikace C může být převedena na modifikaci A mechanickým namáháním, například mletím. Směs formy A a C v poměru 1:1 může být převedena na čistou formu A udržováním uvedené směsi po dobu jednoho dne při 0 °C nebo 25 °C v nepřítomnosti jakéhokoliv namáhání. Teplota tání formy C = 146 °C.

Modifikace E se získá inkubací formy A při relativní vlhkosti vyšší než 65 %. Tato forma může být převedena na čistou formu A za mírných podmínek sušení (1 den za vakua při teplotě 50 °C). Teplota tání = 82 °C.

Modifikace F může být získána krystalizací formy A ve vodném roztoku.

Za účelem identifikace modifikací A a C jsou v následujících tabulkách I a II uvedena jejich rentgenová prášková difrakční data. Připojené obrázky 1 a 2 představují rentgenové práškové difrakční diagramy těchto modifikací, ze kterých byla získána data uvedená v tabulkách I a II. Uvedené difrakční diagramy byly získány za použití práškového difraktometru XDS 2000 (Scintag Inc.) a záření CuKalfa, $\lambda = 0,154060$ nm.

Tabulka I
Modifikace A

Číslo píku	hodnota d(nm)	I/I ₁
5	0,5885	100
11	0,3633	46
3	0,7237	33
4	0,5954	32
2	0,7996	24
13	0,3534	21
8	0,5062	19
10	0,4124	18
9	0,4541	14
21	0,2744	13
12	0,3562	9

Tabulka II
Modifikace C

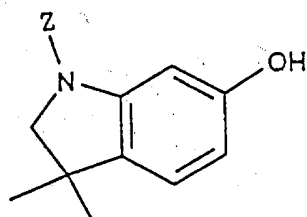
Číslo píku	hodnota d(nm)	I/I ₁
2	0,6967	100
8	0,4503	47
1	1,0415	31
15	0,3527	31

Tabulka II(pokračování)

10	0,4228	28
9	0,4340	23
11	0,4024	20
17	0,3155	18
18	0,3011	14
5	0,5022	12
7	0,4543	11
4	0,6260	11
6	0,4834	10

Modifikace A a C jsou výhodnými modifikacemi. Obzvláště výhodný je hydrochlorid sloučeniny I ve formě A.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy hydrochloridu sloučeniny I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém Z znamená ochrannou skupinu, etherifikuje, načež se odstraní ochranná skupina Z v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

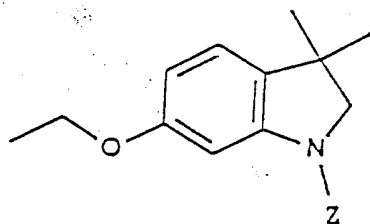
Příklady vhodných ochranných skupin Z ve sloučenině

obecného vzorce II zahrnují acylové skupiny, jakými jsou například alkanoylová skupina se 2 až 8 uhlíkovými atomy nebo benzoylová skupina, výhodně acetylová skupina.

První stupeň způsobu podle vynálezu zahrnuje etherifikaci hydroxylové skupiny v poloze 6. Tato etherifikace může být provedena způsobem, který je analogický s některou ze známých alkylačních metod, například použitím ethylačního činidla, jakým je například diethylsulfát nebo diethylkarbonát. Výhodným ethylačním činidlem je diethylsulfát. Tato reakce může být výhodně provedena v alkalické oblasti pH, například při pH od 10 do 13, vhodně při teplotě z teplotního rozmezí vymezeného okolní teplotou a teplotou 60 °C. Výhodně může být použito inertní rozpouštědlo nebo ředidlo, jakým je například hexan nebo heptan.

Odstranění ochranné skupiny může být provedeno v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové ve vodě. S výhodou se však ochranná skupina Z odstraní za v podstatě bezvodých podmínek.

Podle výhodného provedení vynálezu se na sloučeninu obecného vzorce III



(III)

ve kterém Z má výše uvedený význam, působí plynným chlorovodíkem, výhodně za v podstatě bezvodých podmínek. Tato reakce může být provedena v rozpouštědle, jakým je například alkohol jako methanol, ethanol, propanol nebo butanol, výhodně methanol nebo propanol. Tato reakce může být vhodně provedena při teplotě

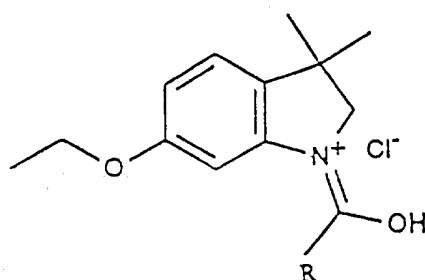
z teplotního rozmezí vymezeného okolní teplotou až teplotou nižší než teplota varu použitého rozpouštědla.

Reakce se výhodně provádí v nepřítomnosti jakéhokoliv vnějšího přídavku vody. Rozpouštědlo se výhodně používá v bezvodé formě. V případě, že je jako rozpouštědlo použit alkohol, potom může být v reakční směsi vytvořeno malé množství vody jako důsledek reakce plynného chlorovodíku s alkoholem. Nicméně k takovéto tvorbě vody dochází pouze v omezené míře a vytvořené množství vody nemá žádný významnější vliv na produkci finálního produktu.

Odstranění ochranné skupiny Z plynným chlorovodíkem je způsobeno převodem ochranné skupiny na rozpouštědlo, například alkohol. V případě, že se jako ochranná skupina použije acetylová skupina a jako rozpouštědlo se použije methanol, potom uvedeným mechanismem vznikne methylacetát.

Odstranění ochranné skupiny Z v přítomnosti plynného chlorovodíku usnadňuje získání hydrochloridu přes meziprodukt tvořený imoniumchloridovou solí, čímž se zabrání vytvoření meziproduktu tvořeného sloučeninou I ve formě volné báze. Jak již bylo uvedeno, je sloučenina I ve formě volné báze náchylná k oxidaci. Provedením posledního stupně způsobu podle vynálezu za v podstatě bezvodých podmínek se dosáhne přímé produkce hydrochloridu v krystalické formě A ve vysokém výtěžku.

Jestliže Z například znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, potom se vytvoří následující imoniumchloridový meziprodukt obecného vzorce IIIa:



(IIIa)

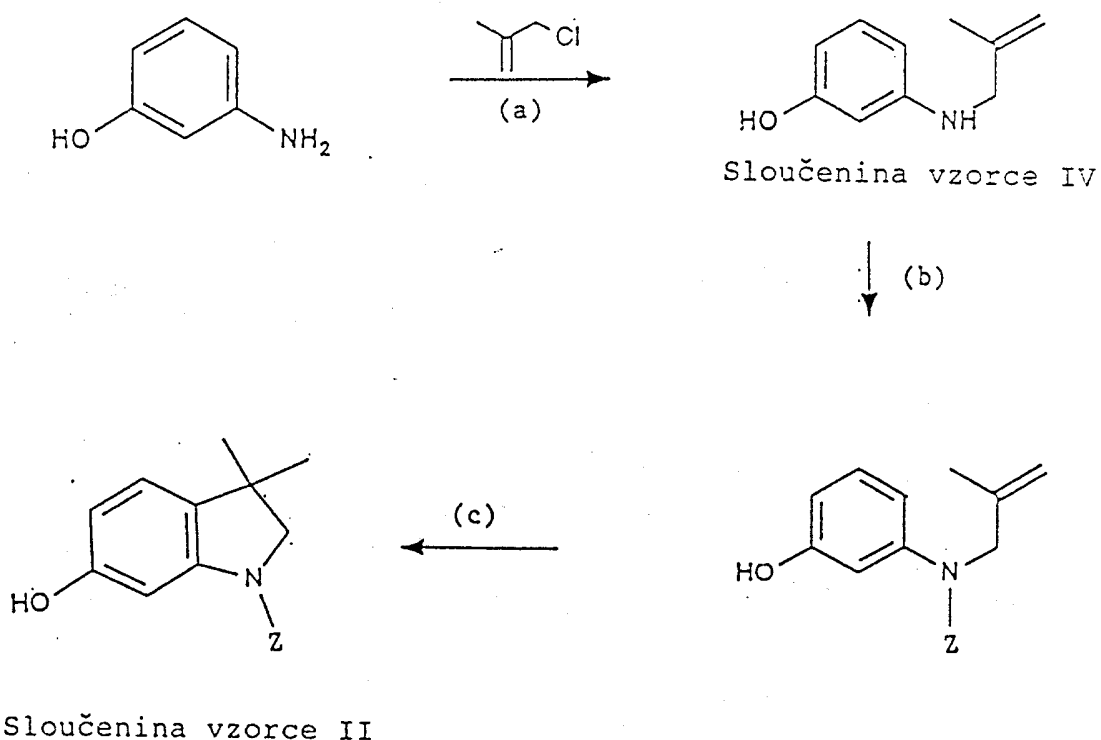
ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými ato-

my. Tento meziprodukt může být izolován v krystalické formě.

Sloučenina obecného vzorce IIIa je novou sloučeninou a jako taková rovněž spadá do rozsahu vynálezu. R výhodně znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž výhodněji R znamená methylovou skupinu.

Při způsobu podle vynálezu může být sloučenina obecného vzorce IIIa rovněž použita přímo bez izolace v následujícím reakčním stupni.

Sloučeniny obecného vzorce II, které jsou použity jako výchozí látky, mohou být připraveny, například sledem reakčních stupňů ilustrovaným v následujícím reakčním schematu:



Stupeň a) výše ilustrovaného způsobu může být proveden při teplotě 50 až 80 °C. Výhodně se pH reakční směsi nastaví do mírně kyselé oblasti. Vhodným rozpouštědlem je například

toluen.

Stupněm b) výše ilustrovaného způsobu je ochranný stupeň, který se provádí například acylací, přičemž tento stupeň může být proveden postupem, který je analogický se známými postupy. Je-li to žádoucí mohou být uvedené stupně a) a b) provedeny v jediné reakční nádobě bez izolace sloučenin vzorce IV.

Cyklizační stupeň výše ilustrovaného způsobu může být výhodně proveden v přítomnosti chloridu hlinitého. Teplota reakční směsi se může výhodně pohybovat mezi 85 a 130 °C.

Hydrochloridová sůl sloučeniny I má analgetickou účinnost srovnatelnou s analgetickou účinností hydrobromidové nebo methansulfonátové soli. Tak například pro hydrochloridovou sůl byla při Randall-Selitto-vě modelu stlačujícím zadní krysí tlapku stanovena $ED_{50} = 79$ mg/kg, p.o. (ve srovnání s $ED_{50} = 78$ mg/kg, p.o. pro hydrobromidovou sůl a $ED_{50} = 79$ mg/kg, p.o. pro methansulfonátovou sůl). Při testu artritické bolesti u krysa (provedeném metodou, popsanou A.W.Pircio a kol. v Eur.J. Pharmacol., 31, 207-215(1975)) byla pro hydrochloridovou sůl stanovena $ED_{50} = 7,2$ mg/kg, p.o., což je hodnota srovnatelná s výsledky stanovenými pro hydrobromidovou a methansulfonátovou sůl.

Uvedená hydrochloridová sůl je použitelná pro tytéž indikace, které jsou známy pro hydrobromidovou a methansulfonátovou sůl, například pro tišení bolesti. Za účelem tohoto použití se však konkrétní použité dávkování bude měnit v závislosti například na způsobu podání, na stavu, který je léčen (například na etiologii bolesti, která má být tišena) a na požadovaném účinku. Nicméně uspokojivých výsledků se obecně dosáhne při denním dávkování asi 100 až 600 mg. Vhodné dávkovací formy, například pro perorální podání, mohou obsahovat asi 25 až 300 mg uvedené soli.

Předmětem vynálezu je rovněž

- i) hydrochloridová sůl 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinu pro použití jakožto léčivo, například pro použití jako

analgetikum;

- ii) způsob léčení nebo zmírnění bolesti u pacienta, který takové léčení potřebuje, jehož podstata spočívá v tom, že se uvedenému pacientovi podá analgeticky účinné množství hydrochloridové soli 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinu;
- iii) farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje hydrochloridovou sůl 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinu společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Uvedená hydrochloridová sůl může být podána libovolným konvenčním způsobem, zejména nasálně, enterálně, výhodně perorálně, například ve formě tablet nebo kapslí, nebo parenterálně, například ve formě injikovatelných roztoků nebo suspenzí, nebo ve formě čípků.

V případě perorálních dávkovacích forem, které například obsahují až 250 mg nebo až 500 mg (vyjádřeno jako báze) účinné látky, usnadňuje hydrochloridová sůl získání formulací s optimalizovanou hmotností.

Rovněž bylo prokázáno, že hydrochloridová sůl podle vynálezu je organismem dobře tolerována. Ani hydrochloridová sůl ani hydrobromidová sůl nezpůsobují vředy u normálně krmené krysy při denní dávce 560 mg/kg/den, p.o. po dobu 5 dnů.

Výhodně se hydrochloridová sůl 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinu používá ve formě modifikace A.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho provedení. Tyto příklady však mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid

i) Směs 102,6 g (0,50 M) N-acetyl-3,3-dimethyl-6-hydroxyindolinu, 820 ml hexanu a 375 ml vody se zahřívá na teplotu 45 °C za míchání. Ke směsi se potom rychle po kapkách přidá 50,1 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného, v důsledku čehož se výchozí sloučenina rozpustí a dosáhne se pH 12,5. Potom se v průběhu 15 minut při teplotě 45 °C po kapkách přidá 138,8 g (0,9 M) diethylsulfátu. Reakce je mírně exotermní a pH klesne na hodnotu 12,2. Reakční směs se potom míchá ještě po dobu 4,5 hodiny při teplotě 45 °C. Hodnota pH plynule klesá a pokaždé, když dosáhne hodnoty 11, se přidá 5 ml roztoku hydroxidu sodného. Celkem se přidá 20 ml roztoku hydroxidu sodného, čímž se udrží pH mezi hodnotami 11 a 12. Přebytek diethylsulfátu se rozloží přidáním 62,5 ml 25% roztoku amoniaku a mícháním po dobu 3 hodin při teplotě 45 °C.

Reakční směs se zahřeje na teplotu 55 °C, fáze se rozdělí a organická fáze se extrahuje 100 ml vody při teplotě 55 °C a postupně se chladí za míchání. Krystalizace produktu započne při teplotě asi 48 °C. Směs se míchá přes noc při okolní teplotě a potom ještě po dobu jedné hodiny při chlazení ledem, načež se zfiltruje. Získané krystaly se dvakrát opláchnou 25 ml hexanu a vysuší po dobu 2 hodin při teplotě 40 °C a tlaku 1,33 kPa. Tímto způsobem se získá požadovaný N-acetyl-3,3-dimethyl-6-ethoxyindolin.

Teplota tání: 81-83 °C.

ii) 166,6 g (0,5 M) sloučeniny získané ve stupni i) se zavede do 200 ml methanolu a směs se zahřívá na teplotu 55 °C za míchání, čímž se dosáhne získání čirého roztoku. Potom se v průběhu jedné hodiny při teplotě 55 až 58 °C zavede 22,3 g (0,61 M) plynného chlorovodíku. Vyloučí se imoniumchloridová sůl tvořící meziprodukt, avšak tato sůl se neizoluje. Po dalším míchání po dobu asi 2 hodin se získá čirý roztok. Po celkem 3 hodinovém míchání se dále zavede 3,2 g (0,088 M) plynného chlorovodíku

a směs se míchá při teplotě 55 °C přes noc, načež se vyčeří filtrací.

100 g směsi methanolu a methylacetátu se oddestiluje za mírného vakua. Potom se přidá 230 ml isopropylacetátu a oddestiluje se 198 ml směsi methanolu, methylacetátu a isopropylacetátu. Nakonec se při teplotě 50 až 55 °C přidá 130 ml isopropylacetátu. Směs se potom po dobu 2 hodin chladí na teplotu 25 °C po dobu 2 hodin. Asi při 50 °C započne krystalizace produktu. Suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se třikrát promyje 25 ml isopropylacetátu a suší po dobu 15 hodin při teplotě 50 °C a za tlaku nižšího než 1,33 kPa, přičemž se získá požadovaná sloučenina ve formě A.

Teplota tání: 113-114,8 °C.

Výchozí látka může být připravena následujícím způsobem.

a) 141,8 g (1,3 M) m-aminofenolu se suspenduje ve 100 ml toluenu a 100 ml vody při teplotě 70 °C a suspenze má takto pH 6,5. V průběhu 70 minut se potom k suspenzi po kapkách přidá při teplotě 70 až 73 °C 90,5 g (1,00 M) methallylchloridu. Po přidání asi 50 % z uvedeného množství, klesne pH na 4. Když je dosaženo této hodnoty, přidává se v průběhu 4,5 hodiny, a to zpočátku společně s methallylchloridem, po kapkách 97 ml (0,95 M) 30% vodného roztoku hydroxidu sodného takovou rychlostí, že se pH udržuje mezi hodnotami 4 a 5 až do přidání asi 85 % z celkového množství roztoku hydroxidu sodného. Zbývajících 15 % roztoku hydroxidu sodného se přidá za udržování pH na hodnotě mezi 5 a 7. Fáze se oddělí při teplotě 70 °C. Organická fáze se extrahuje osmkrát 100 ml vody o teplotě 70 °C za účelem odstranění přebytku m-aminofenolu a sloučené vodné fáze se extrahuje 100 ml toluenu o teplotě 45 °C. Kromě 3-N-methallylamino-fenolu obsahuje toluenová fáze rovněž malé množství vedlejšího produktu tvořeného 3-N-bis(methallyl)aminofenolem.

b) K výše uvedeným způsobem získané kombinované toluenové fázi předeříté na teplotu 40°C se po kapkách při teplotě 40 až 50°C přidá $68,9\text{ g}$ ($0,675\text{ M}$) anhydridu kyseliny octové. Potom se při teplotě 45 až 50°C přidá 100 ml vody a pH směsi se potom nastaví na hodnotu 8 přidáním po kapkách 70 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného o teplotě 45 až 50°C . Tento přídavek se provádí v průběhu 10 minut. Fáze se rozdělí, toluenová fáze se dvakrát promyje 100 ml vody a sloučené vodné fáze se extrahuje 100 ml toluenu. Sloučené toluenové fáze se odpaří, přičemž se získá tmavý olejovitý zbytek, který může být použit jako takový v následujícím reakčním stupni. Tento produkt může být rovněž přečištěn krystalizací z isopropyletheru. Teplota tání: $91-92^{\circ}\text{C}$.

c) $269,5\text{ g}$ ($2,02\text{ M}$) chloridu hlinitého a 270 ml o-dichlorbenzenu se za míchání zahřívá na teplotu 85°C . Potom se v průběhu 80 minut při teplotě 85 až 90°C po kapkách přidá roztok 164 g zbytku, který byl získán v předcházejícím stupni, ve 140 ml o-dichlorbenzenu. Tento přídavek je relativně exotermní. Rezultující roztok se potom zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 110°C a po dobu jedné hodiny na teplotu 130°C . Od teploty asi 105°C se plynule uvolňuje chlorovodík.

Reakční směs ochlazená na teplotu 90°C se nalije na 750 g ledu, čímž teplota klesne na 78°C . Reakční směs se potom dále zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se ponechá vychladnout na okolní teplotu. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje 100 ml vody a potom 200 ml methylišobutylalkoholu a vysuší přes noc za vakua při teplotě 90°C . Zbytek obsahuje rovněž malé množství 7-hydroxy-isomeru, který se odstraní rozpuštěním surového produktu v 1700 ml methylišobutylalkoholu za míchání a zahřívání na teplotu 130°C pod zpětným chladičem a postupným chlazením. Krystalizace N-acetyl-3,3-dimethyl-6-hydroxyindolinu započne při asi 80°C . Směs se potom ponechá vychladnout na okolní teplotu, načež se zfiltruje. Světlebéžový zbytek se promyje 150 ml methylišobutylalkoholu a vysuší přes noc při

teplotě 90 °C.

Teplota tání: 221-222,3 °C.

Při výše uvedeném stupni ii) může být rovněž izolován
meziprodukt tvořený imoniiovou solí.

Teplota tání: 140 °C (za rozkladu).

1264-92

PRÍL.	ÚŘAD PROVNÁLEZY A OBJEVY	24 IV 92	0 15
-------	--------------------------------	----------	------

- I

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

1. 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid
2. 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochloridanhydrát v krystalické modifikaci A, která je stabilní při okolní teplotě.
3. Sloučenina podle nároku 2, mající následující difrakční diagram:

Číslo píku	hodnota d v nm	I/I ₁
5	0,5885	100
11	0,3633	46
3	0,7237	33
4	0,5954	32
2	0,7996	24
13	0,3534	21
8	0,5062	19
10	0,4124	18
9	0,4541	14
21	0,2744	13
12	0,3562	9

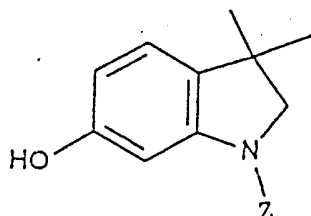
za použití práškového difraktometru XDS 2000 (Scintag Inc.) a záření CuKalfa, $\lambda = 0,154060$ nm.

4. 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid v krystalické modifikaci C, mající následující difrakční diagram:

Číslo píku	hodnota d v nm	I/I ₁
2	0,6967	100
8	0,4503	47
1	1,0415	31
15	0,3527	31
10	0,4228	28
9	0,4340	23
11	0,4024	20
17	0,3155	18
18	0,3011	14
5	0,5022	12
7	0,4543	11
4	0,6260	11
6	0,4834	10

za použití práškového difraktometru XDS 2000 (Scintag Inc.) a záření CuKalfa, $\lambda = 0,154060$ nm.

5. Způsob přípravy hydrochloridové soli 3,3-dimethyl-6-ethoxy-indolinu, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina obecné-
ho vzorce II

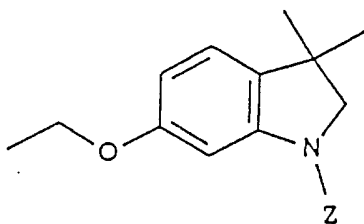


(II)

ve které Z znamená ochrannou skupinu, etherifikuje, načež se

odstraní ochranná skupina Z v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m , že se na sloučeninu obecného vzorce III



(III)

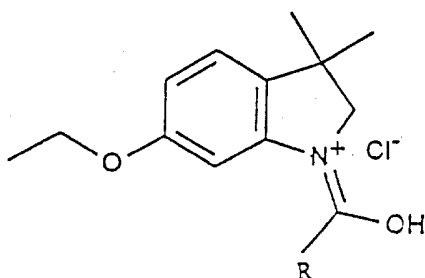
ve kterém Z znamená ochrannou skupinu, působí plynným chlorovodíkem.

7. 3,3-Dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid připravený způsobem podle nároku 5 nebo 6.

8. Použití 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochloridu podle některého z nároku 1, 2, 3 a 7 jako léčiva.

9. Farmaceutická kompozice , v y z n a č e n á t í m , že obsahuje 3,3-dimethyl-6-ethoxyindolinhydrochlorid podle některého z nároků 1, 2, 3 a 7 společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

10. Sloučenina obecného vzorce IIIa



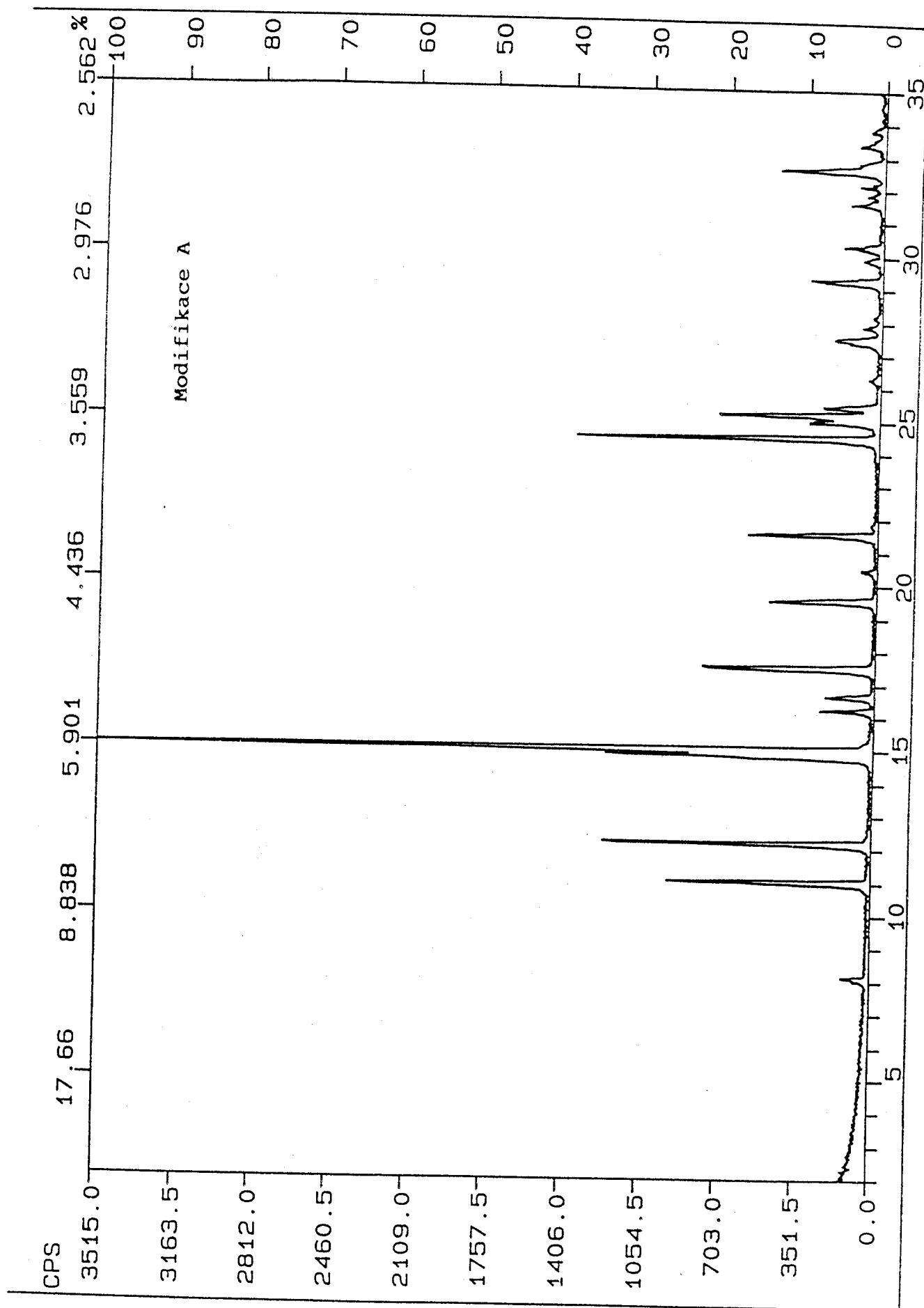
(IIIa)

ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy.

Zastupuje:

1267-92

Obr. 1



▲ 100

Obr. 2

