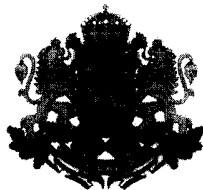


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100331A

(51) C07D471/04

A61K 31/395

C07D241/08

C07D249:00

C07D221:00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 100331 (22) Заявено на 01.02.1996 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) MI93A001418 (32) 01.07.1993 (33) IT</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 9 30.09.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): ANGELINI RICERCHE S.P.A. SOCIETA' CONSORTILE , , S.PALOMBA- POMEZIA , S.PALOMBA-POMEZIA (IT) ; (72) Изобретател(и): BAIIOCCHI , LEANDRO . , ROMA (IT) ; CIOLI , VALERIO . , ROMA (IT) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ EP94/0 / 2061 , 21.06.1994 (87) № и дата на PCT публикация: 95/013 / 54 , 12.01.1995</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) ФАРМАКОЛОГИЧНО АКТИВНИ ЕНАНТИОМЕРИ

(57) Изобретението се отнася до (s) или (r) енантиомер на съединение с формула в която алк е алкил с 1 до 3 въглеродни атома, и негова сол, присъединителна с физиологично приемлива киселина.

16 претенции

BG 100331A

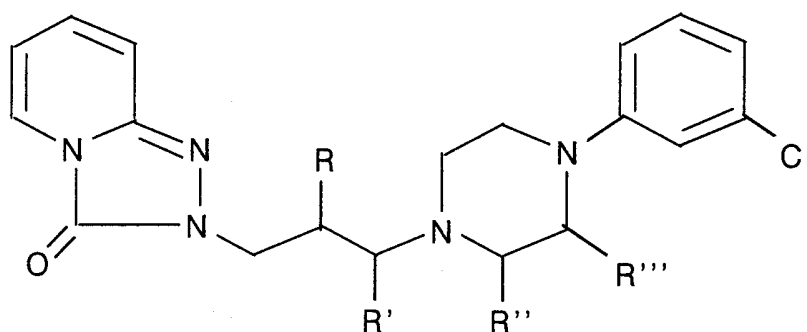
PCT/EP94/02061

WO 95/01354

ФАРМАКОЛОГИЧНО АКТИВНИ ЕНАНТИОМЕРИ

Изобретението се отнася до фармакологично активни енантиомери, до техни соли с физиологично приемливи киселини, както и до метод за получаването им и до фармацевтични състави, съдържащи споменатите енантиомери и солите им.

В заявка за патент PCT/EP93/00080 се описва клас нови съединения с обща формула:



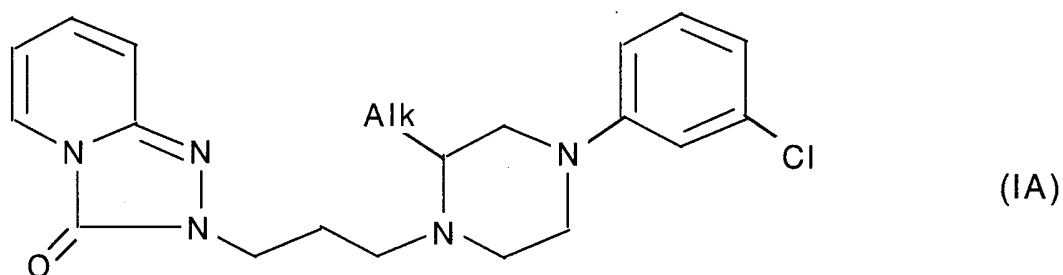
в която един от заместителите R, R', R'' и R''' е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома, а останалите означават водород.

Фармакологичните данни, посочени в споменатата по-горе заявка показват, че съединенията с формула I притежават фармакологични свойства, подобни на тези на тразодона (I, R = R' = R'' = R''' = H), но имат и някои преимущества, като например по-слаб афинитет към адренергични рецептори.

Сега се установи, изненадващо, че както (S), така и (R) енантиомери на съединенията с формула (I), в които R, R' и R''' са водород, а R'' е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома, имат повишена аналгетична активност в сравнение с техните рацемати.

Този факт е още по-изненадващ, като се има пред вид, че двата енантиомера имат по-слаба алфалитична активност и оттук дават по-малко нежелани ефекти в сравнение със съответните им рацемати.

Или, първи обект на изобретението са (S) и (R) енантиомери на съединенията с формула (IA):



в която alk е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома, както и техни присъединителни соли с физиологично приемливи киселини.

Примери за подходящи киселини са: солна, бромоводородна, фосфорна, сярна, млечна, янтарна, оцетна, винена, пимелинова, лимонена, малеинова, бензоена, 2-нафталенсулфонова и адипинова.

Въпреки, че (R) и (S) енантиомерите са по-активни от съответните рацемати, (S) енантиомерите са по-активни от (R) енантиомерите, поради което (S) енантиомерите се предпочитат.

Що се отнася до алкиловата група в съединението, предпочита се метиловата.

Или, предпочитаното съединение, съгласно изобретението, е (S) енантиомерът с формула (IA), в който alk е метилова група.

Аналгетичното действие на съединенията, съгласно изобретението, е доказано върху мишки с помощта на фенохинонов тест, проведен подкожно (Pharmacol. Exp. Ther., 125,

стр. 237-240, 1959). Тридесет животни се третират с всеки продукт. Резултатите от опитите са представени в таблица 1.

ТАБЛИЦА 1

съединение IA		аналгетична активност фенилхинон, ЕД ₅₀ (mg/kg)
форма	alk	
рацемат	CH ₃	>12.50
(R)	CH ₃	9.02
(S)	CH ₃	7.80

От таблица 1 се вижда, че от рацемичното съединение е необходима по-голяма доза, за да се получи същото аналгетично действие. Това означава, че рацемичното съединение има по-ниска аналгетична активност в сравнение с тази на отделните енантиомери. Таблица 1 показва също, че (S) енантиомерът е по-активен от (R) енантиомера.

Тъй като смущенията в адренергитичната система са указание за наличието на нежелани ефекти, определя се способността за свързване с алфа 1 адренергични рецептори, като IC₅₀ (таблица 2) и алфалитичната активност (таблица 3) на същите съединения.

Що се отнася до рецептор-свързващия тест, следва да се види „Molecular Pharmacology“, 20, 295-301, (1981).

От своя страна алфалитичната активност се определя върху изолиран орган (отделен от плъх), като се прилага методиката, описана в „Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology“, 6, 275-279, (1979).

Опитните резултати са представени в таблици 2 и 3.

ТАБЛИЦА 2

съединение IA		афинитет към алфа 1 адренергични рецептори (IC ₅₀)
форма	alk	
рацемат	CH ₃	471
(R)	CH ₃	533
(S)	CH ₃	981

ТАБЛИЦА 3

съединение IA		алфалитична активност pA ₂
форма	alk	
рацемат	CH ₃	7.70±0.7
(R)	CH ₃	6.75±0.2
(S)	CH ₃	5.40±0.7

Съгласно таблица 2 афинитетът по отношение на алфа 1 адренергичните рецептори е толкова по-силен, колкото по-ниска е стойността за IC₅₀, докато, съгласно таблица 3, алфалитичната активност е толкова по-висока, колкото по-висока е стойността за pA₂. Освен това, резултатите от таблици 2 и 3 са съвсем неочаквани, тъй като те показват, че изменението както в адренергичния рецептор, така и в алфалитичната активност и оттук нежеланите ефекти, причинени както от (S), така и от (R) енантиомерите, са по-слаби от тези, причинени от рацемата, като алфалитичната активност на (S) енантиомера е по-слаба от тази на (R) енантиомера.

Изводът за енантиомерите и рацемата с формула (IA) е, че колкото по-висока е аналгетичната активност, толкова по-слабо е нежеланото алфалитично действие.

Съединенията, съгласно изобретението, могат да се получат чрез фракционна кристализация на техните соли с оптично активна киселина и чрез стереоспецифичен синтез.

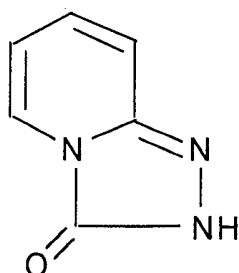
Установено е, че за първия метод са особено подходящи солите с винена киселина.

Друг обект на изобретението е методът за получаване на енантиомери с формула (IA), който се осъществява като рацемично съединение с формула (IA) се превръща в сол с (R,R или S,S) винена киселина, двойката от така получените диастереомерни соли се разделя чрез фракционна кристализация от подходящ разтворител и по желание, така полученият енантиомер се превръща в сол с физиологично приемлива киселина.

Подходящи разтворители за кристализацията са, например, нисши алкохоли и вода.

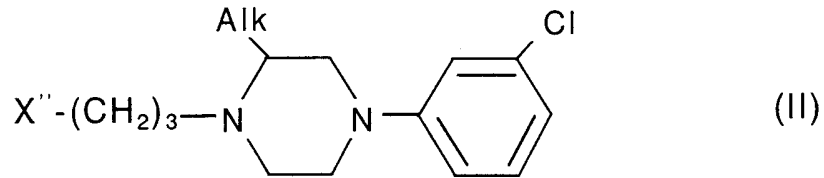
Солите на енантиомерите, съгласно изобретението, с (R,R или S,S) винена киселина също са нови и следователно са трети обект на изобретението.

Друг обект на изобретението е метод за стереоспецифичен синтез на енантиомери с формула (IA) и техни присъединителни соли с физиологично приемливи киселини, който се осъществява като съединение с формула (III):



(III)

или негова сол с алкален метал взаимодейства с пиперазиново съединение с формула (II):



в която alk има дадените по-горе значения и X'' е отцепваща се група, избрана от хлор, бром и -O-SO₂-Z, където Z е алкилов или арилов радикал и съединение (II) има абсолютната (R) или (S) конфигурация, в присъствието на подходящ органичен разредител или на смес от органични разредители при температура от 40°C до температурата на кипене на реакционната смес и по желание, така полученият енантиомер се превръща в сол с физиологично приемлива киселина.

По-горе споменатата реакция по същество включва алкализирането на вторична аминогрупа и може да се проведе като се следват обичайните методи (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3-то издание, J. Wiley & Sons, N.Y., стр. 364-365).

За предпочитане, съединението с формула (III) взаимодейства под формата на алкална сол, като например, натриевата сол, описана в US-A-3,381,009.

Характерни значения на Z са: метил, фенил, толил и p-бромфенил.

За предпочитане, реакцията се провежда като взаимодейства натриевата сол на съединението с формула (III) със съединение с формула (II) в присъствието на подходящ органичен разредител или на смес от органични разредители при температура от 40°C до температурата на кипене на реакционната смес. Примери за подходящи органични разре-

дители са: ароматни въглеводороди, алифатни алкохоли, амиди или смеси от изброените.

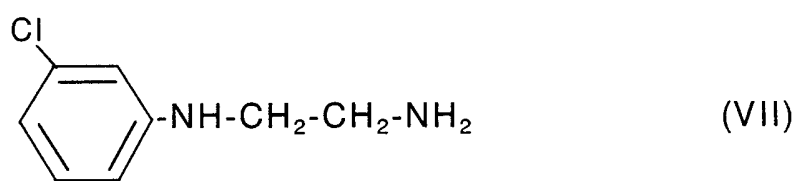
Предпочитаните подходящи ароматни въглеводороди са, например, бензен, толуен и ксилен. Примери за алифатни алкохоли са: бутанол, трет.-бутанол, вт.-бутанол, изобутанол, пентанол и трет.-пентанол. Типичен пример за предпочитан амид е диметиламид.

От своя страна, стереоспецифичният синтез на съединенията с формула (II) може да се осъществи чрез взаимодействие на съединение с формула

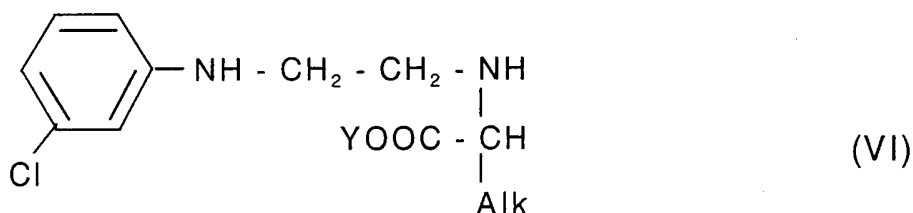


в която alk има по-горе споменатите значения,

X' е CH₃-O-SO₂-O- или халоген и Y е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома, като съединението има абсолютна (S) или (R) конфигурация, със съединението с формула



при което се получава съединение с формула



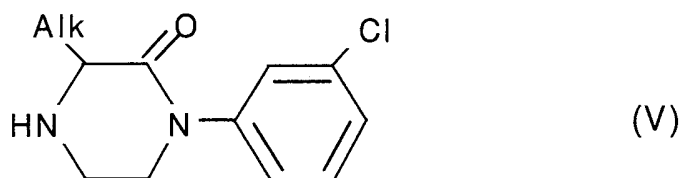
в която Y и alk имат по-горе споменатите значения, като съединението има абсолютна (R) конфигурация, когато съединението VIII има (S) конфигурация и обратно.

Реакцията между съединение (VIII) и съединение (VII), при която се получава съединение (VI), за предпочитане, протича в присъствието на киселинен акцептор и подходящ разтворител.

Примери за подходящи киселинни акцептори са триетиламин и пиридин.

Примери за подходящи разтворители са ароматните въглеводороди, такива като толуен и ксилен.

Съединение с формула (VI), след това, се циклизира, при което се получава съединение с формула



което има същата абсолютна конфигурация, като тази на съединение с формула (VI).

Циклизацията на съединение (VI) до съединение (V) не може да се осъществи като се използва метода, описан в РСТ/ЕР93/00080, когато се касае до съответните рацемични съединения, тъй като споменатият метод води до пълна рацемизация. След редица неуспешни опити, които водят или до рацемизация, или до отделяне на непромененото съединение (VI), неочаквано бе намерено, че желаната циклизация може да се осъществи много лесно чрез разтваряне на съединение (VI) във воден разтвор на силна киселина и отделяне, след кратко нагряване, на желаното съединение (V) чрез алкализиране на получения разтвор.

Типичен пример за предпочитана силна киселина е солната киселина.

Полученото съединение (V) се редуцира по начин, подобен на този, описан при реакционна схема 3 в по-горе споменатата заявка за патент PCT/EP93/00080.

По-нататък, получаването продължава по начин, подобен на този, описан в цитираната по-горе патентна заявка, като се има пред вид реакционна схема 2.

Както по време на етапа на циклизация ($VI \rightarrow V$), така и по време на всички следващи етапи, не се наблюдава промяна на конфигурацията и по този начин полученото крайно съединение с формула (IA) има същата абсолютна конфигурация както съединение (V). Възможната рацемизация, ако въобще има, е в много малка степен.

Съединенията, съгласно изобретението, могат да се използват на практика както са получени, но се предпочита използването им във вид на фармацевтични състави.

Тези състави са друг обект на изобретението и съдържат терапевтично количество от най-малко един енантиомер с формула (IA) или от негова присъединителна сол с физиологично приемлива киселина, заедно с течни или твърди фармацевтични носители.

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, могат да бъдат в твърда форма, като таблетки, хапчета със захарно покритие, капсули, прахове и форми с контролирано освобождаване. Съставите могат да бъдат полутвърди, като кремове и мехлеми или течни, като разтвори, суспензии и емулсии. Освен обичайните носители, съставите съгласно изобретението могат да съдържат други подходящи фармацевтични добавки, като консерванти, стабилизатори, емулгатори, соли за регулиране на осмотичното налягане, буфери, оцветители и ароматизиращи агенти.

По желание, за дадено лечение, съставите, съгласно изобретението, могат също да съдържат и други съвместими активни ingredienti, чието едновременно прилагане е терапевтично полезно.

За лечебни цели, ефективното количество от енантиомера с формула (IA), предназначен за прилагане, може да варира в широки граници в зависимост от различни фактори, като например, вида на конкретното лечение, фармацевтичния състав, метода на прилагане и ефективността на използвания конкретен енантиомер, съгласно изобретението. Но, оптималното ефективно количество може да се определи чрез прости рутинни методи.

По принцип, дневната доза от енантиомерите с формула (IA), за предпочитане е от 0.1 до 10mg/kg.

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, могат да се приготвят като се използват известните на фармацевта методи, които включват смесване, гранулиране и пресоване, когато е необходимо или смесване и разтваряне на ingredientите, когато е необходимо, за да се получи желаният резултат.

Следващите примери са предназначени да илюстрират изобретението, без да го ограничават по какъвто и да е начин.

ПРИМЕР 1

Смес от 12.5 g (0.032 mola) рацемат (I, $R=R'=R''=H$; $R'''=CH_3$), като основа, и 4.8 g (0.032 mola) натурална (R,R) винена киселина в 125 ml абсолютен етанол, се нагрива кратко време почти при температурата на кипене до пълно разтваряне.

Твърдото вещество, което се отделя при охлаждане, се събира чрез филтруване и се прекристализира от абсолютен етанол до получаване на постоянна температура на топене.

т.т. 151-152°C, $[\alpha]_D^{20} = +13.2 \pm 0.3$ (1% във вода).

Съответната основа се получава чрез суспендиране на солта във вода и алкализирание, при разбъркване, с калиев карбонат на прах.

Остатъкът след екстракция с дихлорметан има т.т. 63-65°C (хексан), $[\alpha]_D^{20} = +32.0 \pm 0.3$ (1% в абсолютен етанол).

Хидрохлорид, т.т. 122-124°C (от етанол, хигроскопичен);

Сульфат, 204-205°C;

Малеат, 142-143°C.

(R) основа се отделя от филтрата, от който предварително е отделена (S) (R,R) солта, и се разтваря в абсолютен етанол.

Към този разтвор се прибавя еквимоларно количество от (S,S) винена киселина. (R) (S,S) солта се отделя чрез охлаждане. Тази сол има същата температура на топене (151-152°C) както (S) (R,R) солта, $[\alpha]_D^{20} = -13.2 \pm 0.3$.

Съответната основа се топи при 63-65°C (хексан), $[\alpha]_D^{20} = -32.0 \pm 0.3$ (1% в етанол).

Хидрохлорид, т.т. 122-124°C (хигроскопичен).

ПРИМЕР 2

а) (R)-1-(3-хлорфенил)-3-метил-пиперазин-2-он

(формула V, alk = CH₃)

Разтвор на 18.4 g (0.108 mola) N-(3-хлорфенил)-етандиамин (J. Med. Chem., 9, 858-860 (1966)), 19.3 ml (0.119 mola) етилов естер на (S)-метансулфонилмлечна киселина и 22.8 ml (0.163 mola) триетиламин в 200 ml толуен се кипи под обратен хладник в продължение на една нощ.

Реакционната смес се промива с вода и се екстрахира с разтвор на 1N солна киселина. Водната фаза се алкализира с прахообразен калиев карбонат и се екстрахира с метиленхлорид.

Така получената основа се пречиства чрез флашхроматография (силикагел, хексан-етилацетат 1:1).

Масленият остатък, получен след изпаряване на разтворителя, се разтваря в 10 тегловни части 2N солна киселина и полученият разтвор се кипи до изчезване на изходното вещество (ТСХ).

Желаният продукт, $[\alpha]_D^{20} = +50.0$, се отделя чрез алкализирание с алкален карбонат (натриев или калиев).

б) (R)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он
(формула IA, alk = CH₃)

Продуктът от заглавието се получава, като изходното съединение е това, получено в предходния етап (а) и се работи аналогично на начина, описан в заявка за патент РСТ/ЕР93/00080.

Основа, $[\alpha]_D^{20} = -31.8$ (1% в етанол).

Хидрохлорид, т.т. 122-124°C (също в смес с проба, получена съгласно пример 1).

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-метилпиперазинът, междинно съединение (формула IV, alk = CH₃) има ротация $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ (1% в етанол).



бъдат обект на внимание, са таблетките, филм-таблетките, твърдите желатинови капсули, меките желатинови капсули, пилулите, дражетата, гранулатите, супозиториите, микрокапсулите, водните или маслени суспензии, маслените разтвори, инжекционните разтвори за интрамускулно и интратекално прилагане, инжекционните разтвори и инфузионните разтвори за интравенозно вливане. Всичките физиологично приемливи соли на флупиртина са подходящи соли за приготвянето на лекарствени средства. Ако се използват соли на флупиртина, трябва да се направи преизчисление по отношение на молекулната маса.

Възможно е превръщането на флупиртина в освобождаваща се форма, като се използват методите, описани в German published specification 39 12 292.

Количеството на флупиртина в лекарствените средства от изобретението е 10 mg - 3000 mg , за предпочитане - 20 mg - 2000 mg и най-добре 50 mg - 1500 mg. Цитираните индивидуални дози от лекарственото средство могат да бъдат подавани орално, ректално, интравенозно, интратекално или интрамускулно, 1 - 5 пъти дневно, за предпочитане 1 - 3 пъти дневно, и най-добре 1 - 2 пъти дневно.

ПРИМЕР 3

(S)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]пропил]-

1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он

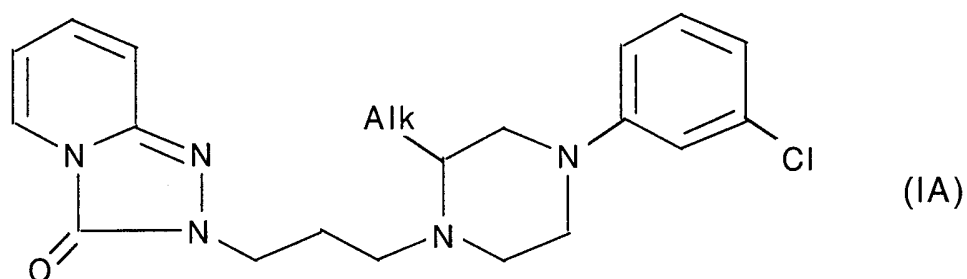
(формула IA, alk = CH₃)

Продуктът от заглавието се получава като се работи аналогично на пример 2, по-горе, като се замести етиловия естер на (S)-метансулфонилмлечна киселина с еквимоларно количество от етилов естер на (R)-2-бромпропионова киселина.

Основа, т.т. 63-65°C (хексан), $[\alpha]_D^{20} = +32.0 \pm 0.3$ (1% в етанол).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. (S) или (R) енантиомер на съединение с формула:

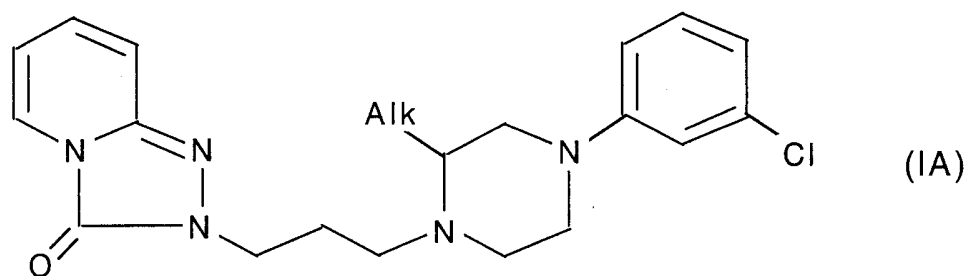


в която alk е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома и негова присъединителна сол с физиологично приемлива киселина.

2. (R)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он и негови присъединителни соли с физиологично приемливи киселини.

3. (S)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он и негови присъединителни соли с физиологично приемливи киселини.

4. Метод за получаване на енантиомер с формула (IA)



в която alk е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома или на негова присъединителна сол с физиологично приемлива киселина, характеризиращ се с това, че:

- (a) рацемично съединение с формула (IA) се превръща в сол с (R,R или S,S) винена киселина;

(б) двойката получени диастереомерни соли се разделя чрез фракционна кристализация от подходящ разтворител и по желание,

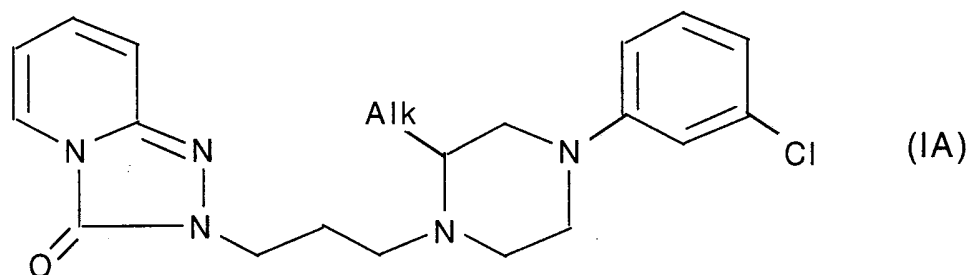
(в) полученият енантиомер се превръща в сол с физиологично приемлива киселина.

5. Метод, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че използваният разтворител в етап (б) е нисш алкохол или вода.

6. (S,S) тартарат на (R)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он.

7. (R,R) тартарат на (S)-2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он.

8. Метод за получаване на енантиомер с формула (IA)

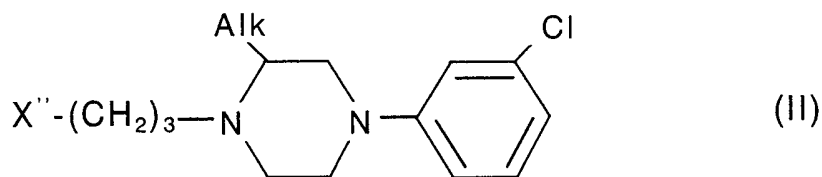


в която alk е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома или на негова присъединителна сол с физиологично приемливи киселини, характеризиращ се с това, че

(а) съединение с формула (III)



или негова алкалнометална сол, взаимодейства с пиперазиново съединение с формула (II)



в която alk има гореспоменатото значение, а X'' е отцепваща се група, избрана от хлор, бром и -O-SO₂-Z, където Z е алкилов или арилов радикал и съединение (II) има абсолютната (R) или (S) конфигурация, в присъствието на подходящ органичен разредител или на смес от органични разредители при температура от 40°C до температурата на кипене на реакционната смес и по желание, така полученият енантиомер се превръща в сол с физиологично приемлива киселина.

9. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че Z е метил, фенил, толил или p-бромфенил.

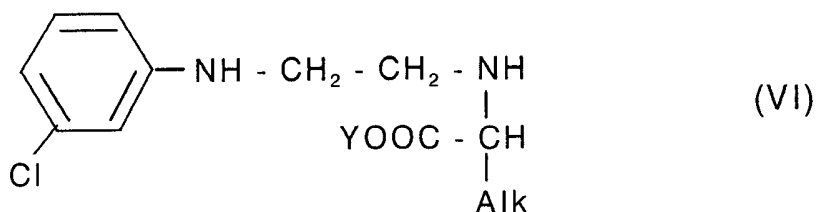
10. Метод, съгласно претенция 8 или 9, характеризиращ се с това, че подходящият органичен разредител е ароматен въглеводород, алифатен алкохол или амид.

11. Метод, съгласно една или повече претенции от 8 до 10, характеризиращ се с това, че ароматният въглеводород е бензен, толуен или ксилен.

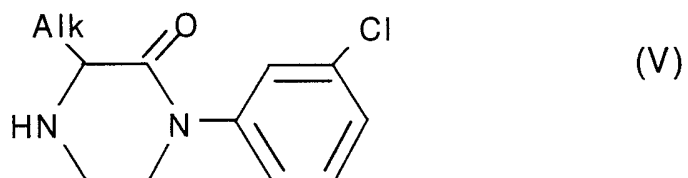
12. Метод, съгласно една или повече претенции от 8 до 11, характеризиращ се с това, че алифатният алкохол е бутанол, трет.-бутанол, вт.-бутанол, изобутанол, пентанол или трет.-пентанол.

13. Метод, съгласно една или повече претенции от 8 до 10, характеризиращ се с това, че амидът е диметиламид.

14. Метод за циклизация на съединение с формула



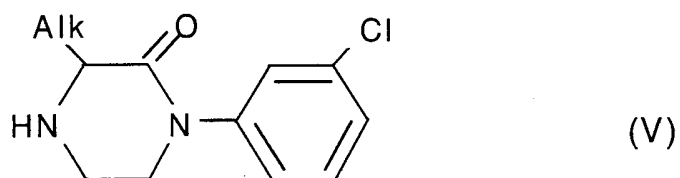
в която Y и alk са еднакви или различни и означават алкил с от 1 до 3 въглеродни атома, като съединението има (R) или (S) конфигурация, до съединение с формула



което има същата абсолютна конфигурация както съединение (VI), характеризиращ се с това, че циклизацията се осъществява в присъствието на воден разтвор на силна киселина и че желаното съединение (V) се получава след кратко нагряване, чрез алкализиране на получения разтвор.

15. Метод, съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че силната киселина е солна киселина.

16. (S) или (R) междинно съединение с формула (V)



в която alk е алкил с от 1 до 3 въглеродни атома.