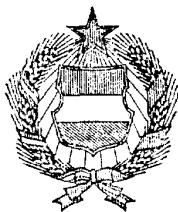


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180744

Bejelentés napja: 1979. X. 9.

(EI—881)

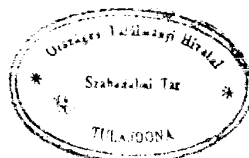
Elsőbbsége: 1978. X. 10. (949 595)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1984. XI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 519/04



Feltaláló:

Rolski Stanislaw vegyész, Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás vindezin-szulfát előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás 94%-nál nagyobb mennyiségű vindezin-monoszulfátot tartalmazó vindezin-szulfát előállítására.

A vindezin Cullinan és Gerzon a 813 168 számú, 1974. október 2-án megadott belga szabadalmi leírásban írja le, és itt 4-dezacetil VLB C-3 karboxamidnak nevezi. A vegyület kémiai szerkezetét az I képlet ábrázolja. A vindezin 4-dezacetil-3-dezkarbometoxi-VLB-3-karboxamidnak vagy 23-amino-O⁴-dezacetil-23-dezmetoxi-vinkaleukoblasztinnak is nevezhető. A vindezin szulfát-sóját szintén a 813 168 számú, 1974. október 2-án megadott belga szabadalmi leírás írja le.

Az állatokba átültetett daganat-rendszerekben, a vindezin megközelítően hasonló aktivitást mutat, mint a vinkrisztin, bár potenciálisan bizonyos neurológiai mellékhatások hiányoznak, amelyek a vinkrisztin klinikai felhasználását kísérik. A vindezin jelenleg világméretű klinikai vizsgálat alatt áll, és a kezdeti vizsgálatok alapján bizonyos leukémia, limfóma, és néhány tüdőrák ellen használhatónak mutatkozott.

A vinblasztin és a vinkrisztin, e két rokon vinka-alkaloida, jelenleg mint daganatellenes szer kereskedelemben kapható és különböző daganatos betegségekben szenvedő betegeknek intravénás adagolásra a szulfátként használják. Azt találták, hogy a vindezin-szulfát a vindezin-bázis oldatának 2 mólegyenértéknyi híg kénsav-oldattal történő összekeverésével, és szárazra párlásával állítható elő. E vegyület elektrosztatikus, nehezen kezelhető és tárolható.

180744

2

A jelen találmány tárgya eljárás 94%-nál nagyobb mennyiségű vindezin-monoszulfátot tartalmazó vindezin-szulfát előállítására, mely jó tárolási stabilitással és kezelhetőséggel rendelkezik.

5 A találmány szerint vindezinbázist 1% koncentrációban, acetonitrilben vagy acetonban oldunk, és az oldathoz erős keverés közben 1 n vizes kénsav-oldatot adagolunk 1 ml/perc vagy ennél kisebb sebességgel.

10 Az adagolás sebessége és a keverés erőssége kritikussá válik, amint a vindezin-bázis a semlegesítési pontját megközelíti.

15 Az új eljárás szerint a vindezin-szulfát előállítását előnyösen két fokozatban végezzük. Először, 1 mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsav-oldatot adagolunk lassan (csepegtetve, keverés közben) az 1%-os acetonitriles vindezin-oldathoz. Az adagolás befejezése után a kapott szuszpenziót 0,5 óra hosszat keverjük, majd keverés közben további mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsav-oldatot adagolunk hozzá lassan. Az elegyet ezután 0,5 óra hosszat keverjük, majd a kicsapódott vindezin-szulfátot kiszűrjük. A szüredéket a vindezin-bázis oldására használt azonos szerves oldószerezrel mossuk és súlyállandóságig szárítjuk. A vindezin-szulfát kitermelése 94—96%.

25 Az 1 n vizes kénsav-oldatot az 1%-os vindezin acetonitriles oldathoz előnyösen olyan sebességgel adagoljuk, hogy a kénsav adagolási sebessége megfeleljen a keverés sebességének vagy a kavarási mértékének, hogy ez a vindezin-diszulfát képződésének elkerülését eredményezze. Az adagolási sebesség 1 ml/perc vagy annál

30

kiseb, különösen fontos ennek betartása a semlegesítés vége felé. Az adagoláshoz szokásosan büretta használható.

A vindezin-bázis és az első mólegyenértéknyi kénsav reakciójával fő termékként hemiszulfát [2 mól vindezin/1 mól kénsav] képződik. A második mólegyenértéknyi kénsav hatására — melyet azonos sebességgel adagolunk — e hemiszulfát monoszulfáttá [1 mól vindezin/1 mól kénsav] alakul. Ha az adagolás túl gyors, különösen a semlegesítési pont vége felé, vagy a kénsavat feleslegben használjuk, akkor diszulfát [1 mól vindezin/2 mól kénsav] képződik. Ha a vindezinhez hozzáadott kénsav mennyisége, a 97%-os tisztaságú vindezinre (tisztá alkaloidot tartalmazó oldat) számítva 2 mólnyi, akkor a kénsav egy részéből diszulfát képződik, így szükségszerűen valamennyi vindezin mint hemiszulfát van jelen, mivel a kénsav mennyisége nem elegendő ahhoz, hogy a vindezin egész mennyiségéből monoszulfátot képezzen. A hemiszulfát kevésbé stabil mint a vindezin-monoszulfát. Például 25 °C hőmérsékleten egy hónap után a vindezin-hemisulfát csak 85,2%-os hatással, míg a vindezin-monoszulfát 97,4%-os hatással rendelkezik. Így, a találmány szerinti adagolási eljárás elkerüli a diszulfát képződését és a hemiszulfát jelenlétét a termékben, és megfelelően stabil vindezin-monoszulfátot eredményez, mely előnyösen alkalmazható gyógyszerkészítéshez.

A vindezin-bázis, előbbi módszerrel 1 n vizes kénsavoldattal lefolytatott semlegesítésénél a titrálási görbe 6,5 pH-nál inflexiós pontot mutat, ami a vindezin-hemisulfát képződésének felel meg. A második mólegyenértéknyi 1 n kénsav hozzáadása az oldat pH-ját 4,5—5,0 pH-értékre csökkenti.

Bár az előbbi reakció pH-mérővel követhető, a végpont értéke változik (4,5—5,0). Ezért előnyös, ha a beadagolt kénsav mennyiségét a végpontmeghatározás helyett, a vindezin-bázis nagynyomású folyadékkromatográfias meghatározásával kapott értéke alapján számítjuk. A találmány szerinti eljárással előállított vindezin-monoszulfát stabilitás szempontjából rendkívül fontos, hogy az előállításához nagy tisztaságú vindezinbázist használjunk.

Kénsav felesleg hozzáadásával a pH tovább csökken, ahogy a monoszulfát diszulfáttá alakul. Diszulfát jelenléte a monoszulfátban vizes oldás során (10 mg/ml), sokkal savasabb pH-t ad (pH=4,5), mint a tiszta vindezin-monoszulfát oldat. A vindezin-diszulfát vizes oldata (10 mg/ml) 2,0 pH-t mutat. A szilárd szulfát mikroanalízise a vindezin-monoszulfátra számított 3,76% értéknél magasabb kéntartalmat ad. A vindezin-diszulfát képződése hátrányos, mivel az alacsony pH-érték miatt parenterális adagolásra nem alkalmas.

Az előbbi eljárással kapott vindezin-szulfát hidratálódik, és Karl Fischer-meghatározás alapján 4—5% (mintegy 2 mól) vizet tartalmaz. Így, a vindezin-szulfát molekulánként 1 mól vindezin, 1 mól kénsavat és 2 mól vizet tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás során a vindezin oldásához előnyösen acetonnitrilt használunk. Aceton szintén

használható, azonban az acetonnitril előnyösebb, mivel ebben az oldószerben előállított vindezin-monoszulfát stabilitása jobb.

5 Példa

32,84 g vindezin-bázisból és 3284 ml acetonnitrilből oldatot készítünk. Az oldathoz keverés közben 1 mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsavoldatot adagolunk 1 ml/perc sebességgel (1 g 97%-os tisztaságú vindezin szabad bázishoz 1,25 ml 1,0 n vizes kénsavoldat szükséges). Az első mólegyenértéknyi kénsav adagolása után a kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 20—30 percen át keverjük, majd azonos sebességgel keverés közben a második mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsavoldatot hozzáadjuk. A második mólegyenértéknyi kénsav hozzáadása közben, a képződött hemiszulfát vindezin-monoszulfáttá alakul. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten további 30 percen át keverjük. Az így kapott vindezin-szulfátot ezután szűrjük, és a szűredéket 100 ml acetonnitrillel mossuk. A csapadékot vákuumban, 35 °C-nál nem magasabb hőmérsékleten súlyállandóságig szárítjuk. Kitermelés: 34,8—35,6 g (94—96%).

Ebben a példában, a hígított kénsav vindezin-bázis, vagy vindezin-hemisulfát oldathoz való adagolásának sebessége 1 ml/perc. Lassúbb adagolás lényegében azonos eredményt ad. Nagyobb sebességű adagolás is alkalmazható, feltéve, ha megfelelő keverést biztosítunk a diszulfát képződésének elkerülésére. Az eljárásban nem a hígított vizes kénsavoldat adagolásának abszolút sebessége a lényeges, hanem a megfelelő adagolási sebességhez tartozó megfelelő keverés, hogy a diszulfát képződését minimálisra csökkentsük, különösen a semlegesítési folyamat vége felé.

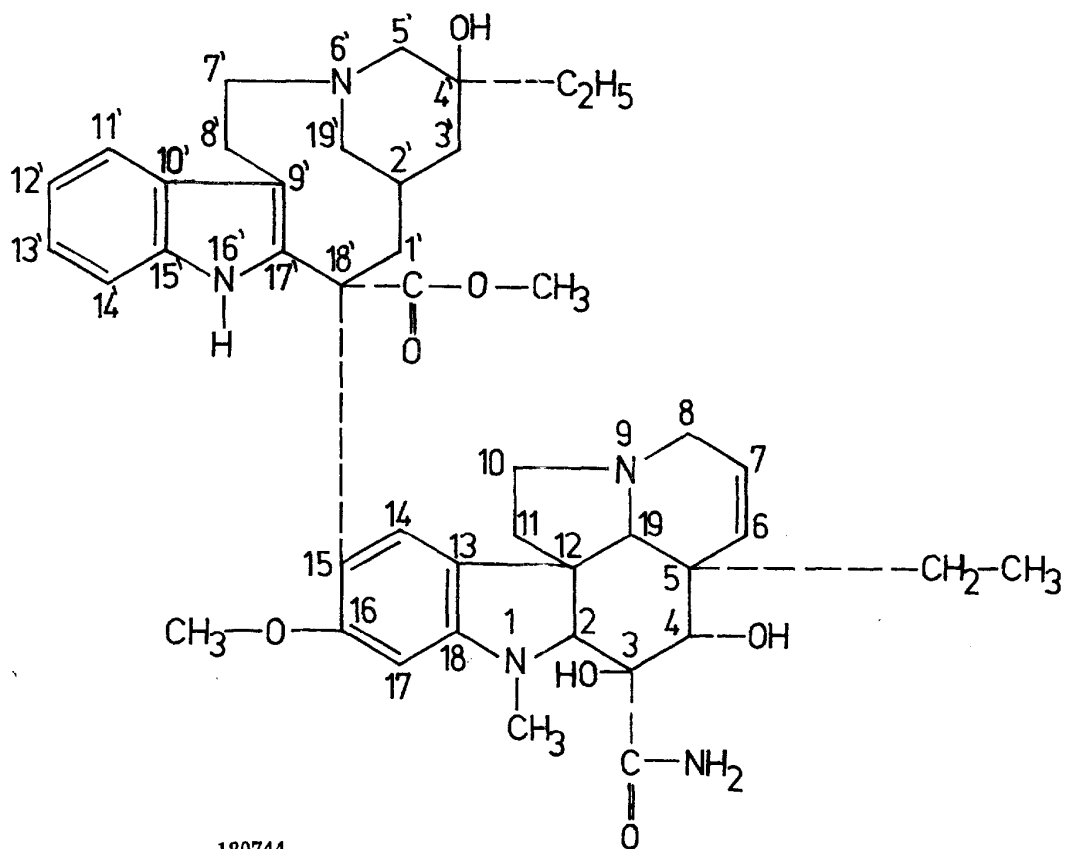
Az előbbi eljárás két szakaszban is lefolytatható vagyis a hemiszulfát, mely mól jellemzett vegyület, elkülöníthető, szárítható, és ezután szerves oldószerben ismét szuszpendálható, hogy a szuszpenzióhoz a második mólekviáens kénsavat hozzáadjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 94%-nál nagyobb mennyiségű vindezin-monoszulfátot tartalmazó vindezin-szulfát előállítására, azzal jellemezve, hogy vindezin-bázist 1% koncentrációban, acetonnitrilben vagy acetonban oldunk, és az oldathoz erős keverés közben 1 n vizes kénsavoldatot adagolunk 1 ml/perc vagy ennél kisebb sebességgel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként acetonnitrilt használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a vindezin-bázist acetonnitrilben vagy acetonban 1% koncentrációban oldjuk, és ezután ehhez keverés közben mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsavoldatot adagolunk, majd az így keletkezett vindezin-hemisulfáthoz keverés közben további mólegyenértéknyi 1 n vizes kénsavoldatot adagolunk.



180744
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 519/04

(I)