



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42749 (13) C2

(51) 7 C07D209/54, A61K31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) N,N-ДИЭТИЛ-8,8-ДИПРОПИЛ-2-АЗАСПИРО[4,5]ДЕКАН-2-ПРОПАНАМИН ДИМАЛЕАТ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ**

(21) 96072764

(22) 09.07.1996

(24) 15.11.2001

(31) 60/001.139, 60/016.065

(32) 13.07.1995, 23.04.1996

(33) US, US

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Раймонд Е. Даггер, US, Керолін В. Греді, US

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН, US

(56) EP, 0310321, 1994.

US, 4963557, 1990

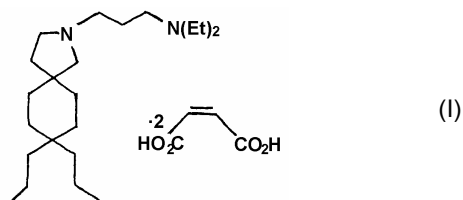
(57) 1. Соединение N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин дималеат.

2. Фармацевтическая композиция, включающая N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин дималеат и фармацевтически приемлемый наполнитель или разбавитель.

3. Способ осуществления иммуномодулирования, который включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного с точки зрения иммуномодулирования количества N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамина дималеата.

4. Способ по п. 3, в котором пациент нуждается в лечении ревматоидного артрита.

Изобретение относится к улучшенному иммуномодулирующему агенту, дималеату N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин. Соединение представлено формулой I:



Соединение по настоящему изобретению пригодное для использования в качестве иммуномодулирующего агента, особенно при лечении ревматоидного артрита.

N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин является соединением, которое было описано и заявлено вместе с другими его фармацевтически приемлемыми солями, гидратами и сольватами, как пригодное для использования в качестве иммуномодулирующего агента, особенно для лечения ревматоидного артрита, в патенте США № 4963557. Особенно предпочтительной из фармацевтически приемлемых солей, описанных в патенте США № 4963557, и единственной, приготовленной по этому патенту, солевой формой, является хлористоводородная соль N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин (здесь и далее - Соединение А) и хлористоводородная соль Соединения А (N,N-ди-

этил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин дигидрохлорид (здесь и далее - Соединение В) могут быть приготовлены способами, такими как описанные в патенте США № 4963557.

Теперь неожиданно было обнаружено, что кислая соль Соединения А и малеиновой кислоты (N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин дималеат, здесь и далее - Соединение С) обладает многочисленными преимуществами по сравнению с хлористоводородной солью. Дималеат, имея такую же высокую растворимость, как и дигидрохлорид, обладает большей стабильностью при хранении партий препарата перед переработкой, особенно перед таблетированием. Дигидрохлорид является гигроскопичным и поэтому при хранении набирает влагу. Пониженная гигроскопичность Соединения С очень важна, поскольку точность взвешивания хранящегося насыпью материала для производственных и аналитических целей, особенно для изготовления таблеток, будет страдать, если вес материала частично будет относиться к воде гидратации. Таким образом, для определения точного количества активного вещества требуется постоянное проведение контрольных анализов. Точность дозирования особенно важна, поскольку эффективны малые дозы препарата.

Хотя Соединение В является очень пригодным для использования в качестве иммуномодулирующего агента, Соединение С имеет дополнительные преимущества, а именно: простоту синтеза, возможность более точного проведения тех-

(19) UA (11) 42749 (13) C2

нологических операций, особенно при изготовлении таблеток, и является значительно менее гигроскопичным, что приводит к большей физической стабильности и к большей простоте контроля содержания препарата.

Соединение по настоящему изобретению - Соединение С - пригодно для использования в качестве иммуномодулирующего агента, особенно при лечении ревматоидного артрита. Соединение С (активный ингредиент) может быть назначено в виде обычной лекарственной формы, приготовленной путем смешения Соединения С с обычным фармацевтически переносимым наполнителем или разбавителем по обычным методикам, таким как описанные в патенте США № 4963557. Способ введения может быть пероральным, парентеральным или локальным. Используемый в данном описании термин "парентеральный" включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, интраназальное, интравенальное, интравагинальное или внутривагинальное введение. Подкожная и внутримышечная формы парентерального введения являются, обычно, предпочтительными. При пероральном приеме суточная доза будет составлять предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 10 мг/килограмм общего веса тела, наиболее предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг. Предпочтительно каждая дозирочная единица для перорального приема будет содержать активный ингредиент в количестве от примерно 0,1 до примерно 100 мг. При парентеральной схеме приема суточная доза будет предпочтительно составлять от примерно 0,01 до примерно 10 мг на килограмм общего веса тела, наиболее предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг. Предпочтительно каждая дозирочная единица для парентерального введения будет содержать активный ингредиент в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг. При локальной схеме применения суточная доза будет составлять предпочтительно от примерно 1 мг до примерно 100 мг на участок применения. Перечисленные выше дозировки относятся к предпочтительному количеству N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамина в пересчете на свободное основание. Специалисту в данной области понятно, что оптимальное количество и область применения отдельных доз Соединения С будет определяться природой и обширностью состояния, курс лечения которого проводится формой, способом и местом применения, состоянием конкретного пациента, проходящего курс лечения, и что такой оптимум может быть определен обычными способами. Специалисту в данной области будет также понятно, что оптимальный курс лечения, т. е. количество доз Соединения С, назначенных для ежедневного приема в течение определенного числа дней, может быть определен специалистами в данной области при помощи обычных тестов для определения курса лечения.

В общем, соединение по настоящему изобретению получают путем растворения основания, N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамина, в пригодном органическом растворителе, таком как деоксигенированный этилацетат, с последующим прибавлением двух или более эквивалентов малеиновой кислоты. Соедине-

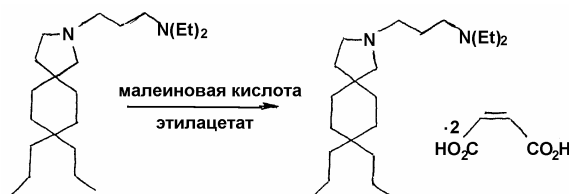
ние по настоящему изобретению отделяют на фильтре и высушивают под вакуумом или на воздухе при повышенной температуре.

Малеиновая кислота, 99%, была закуплена у фирмы Aldrich Chemical Company (Милуоки, Висконсин, США).

Нижеследующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Эти примеры не должны ограничивать объем изобретения, описанный выше и определенный в приведенной ниже формуле.

Пример 1

Получение N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамина дималеата.



N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин, 458 г неочищенной маслянистой жидкости, содержащей остаточный растворитель (чистота 89,1% масс. по результатам высокоскоростного жидкостного хроматографического анализа, или 408 г, 1,21 моль чистого соединения) помещали в трехгорлый стеклянный сосуд емкостью 12 л в атмосфере азота с избыточным давлением азота, оснащенный воздушной мешалкой, и растворяли в деоксигенированном этилацетате (6,9 л). К раствору при энергичном перемешивании добавляли малеиновую кислоту (281,9 г, 2,43 моль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего отделяли на фильтре твердое белое вещество. Твердое белое вещество промывали этилацетатом (500 мл) и высушивали под высоким вакуумом в течение 120 часов, получая 667 г (1,17 моль, 96,7%) указанного в заголовке соединения. Этот материал подвергали размолу в конической мельнице (Quadro) с ситом 18R, получая 629,5 г (91,2%) указанного в заголовке соединения: $T_{пл}$ 141-142°C; ИК (KBr) 3400, 3100-3000, 3000-2800, 2679, 1646, 1584, 1504, 1386, 1367, 1194, 876 и 864 cm^{-1} ; ЯМР ($CDCl_3$, 360 МГц) δ 0,88 (с, 6H), 1,18 (с, 8H), 1,26 (м, 4H), 1,33 (т, 6H, J=7,9, 10,9 Гц), 1,52 (м, 4H), 1,93 (т, 2H, J=10,0, 14,1 Гц), 2,32 (м, 2H), 3,19 (м, 6H), 3,30 (м, 2H) и 6,25 (с, 4H); ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 360 МГц) δ 8,4, 14,9, 16,1, 20,7, 31,7, 32,5, 34,0, 35,2, 38,8, 42,3, 46,6, 48,7, 52,6, 52,9, 63,7, 135,7 и 169,3. Расчетное содержание для $C_{22}H_{44}N_2 \cdot 2(C_4H_4O_4)$ составляет 63,35 C, 9,22 H, 4,93 N, определено 63,17 C, 9,28 H, 4,92 N.

Было проведено сравнение физических свойств Соединения В и Соединения С.

Пример 2

Точки плавления

Температуры плавления Соединения В и Соединения С указаны в приведенной ниже табл. 1.

Таблица 1

Соединение В	240-245°C, разл.
Соединение С	141-142°C

Пример 3

Гигроскопичность.

Скорости поглощения влаги для Соединения В и Соединения С были определены на микровесах Integrated Microbalance System, Model MB 300 G (фирма VTI Corporation, Hialeh, Флорида, США) с использованием прилагаемого описания программного обеспечения. Анализ двух соединений проводился в идентичных условиях, как указано в табл. 2(a) ниже. Для сравнения результаты для обоих соединений приведены в табл. 2(b) ниже.

Таблица 2(a)

Параметры настройки Integrated Microbalance System для Соединений В и С

Вес образца	примерно 10 мг
Температура сушки	60°C
Скорость нагрева	10°C/мин
Критерий равновесия, вес	6 мкг
Критерий равновесия, % прироста веса	200% прироста веса
Критерий равновесия, время	240 мин
Интервал образцов	2 мин
Температура испытаний	25°C
Относительная влажность, %, начальная	10%
Относительная влажность, %, максимальная	100%
Относительная влажность, %, шаг	5%
Критерий равновесия, вес	6 мкг
Интервал образцов	2 мин
Линия отсечки	0% отн. влажность
Интервал снятия показаний	3 мин

Таблица 2(b)

Влагопоглощение

№ точки измерений	% относительной влажности	Соединение В, % прироста веса	Соединение С, % прироста веса
1	0	0	0
2	10	0,20	-0,21
3	15	1,81	-0,18
4	20	2,17	-0,08
5	25	2,84	-0,12
6	30	3,74	-0,08
7	35	3,15	-0,08
8	40	3,30	-0,08
9	45	4,74	-0,05
10	50	5,49	-0,04
11	55	9,07	-0,04
12	60	9,26	0,1
13	65	9,50	0,18
14	70	15,47	0,41
15	75	31,30	0,56
16	80	36,53	0,89
17	85	44,16	1,70
18	90	-	5,37
19	95	-	42,88

Пример 4

Относительные растворимости

Растворимости Соединения В и Соединения С были определены для трех различных систем: воды, 0,1% HCl и метанол. Результаты приведены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Растворитель	Соединение В, мг/мл	Соединение С, мг/мл
Вода	>100	>100
0,1% HCl	>100	>100
Метанол	>100	>100

В объем настоящего изобретения входят фармацевтические композиции, включающие Соединение С в качестве активного ингредиента, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем или разбавителем. Соединение по настоящему изобретению может вводиться по пероральной или парентеральной схеме приема и может быть приготовлено в виде лекарственных форм, пригодных для каждой из схем приема, включая капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивается с, по крайней мере, одним инертным наполнителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Лекарственные формы для перорального приема могут также включать, как это обычно делается, дополнительные вещества, помимо инертных наполнителей, например, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, скользящие вещества, такие как коллоидная двуокись кремния, антиоксиданты, такие как бутилированный окситолуол. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также включать буферные агенты. Таблетки и пилюли могут дополнительно быть приготовлены в виде средств продленного действия или с энтеросолюбильными оболочками.

Препараты по настоящему изобретению для парентерального применения включают стерильные водные растворы, хотя могут использоваться и неводные суспензии или эмульсии. Такие лекарственные формы могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, агенты смачивания, агенты регулирования осмотического давления, буферные вещества, эмульгаторы и диспергаторы. Они могут стерилизоваться, например, путем фильтрации через бактериальный фильтр, путем введения в композицию стерилизующих добавок, облучением или нагревом композиций.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют фармацевтические композиции, являющиеся отличительной особенностью настоящего изобретения.

Пример 5

Композиция для таблеток

Лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, натриевый гликолят крахмала, стеарат магния и Соединение С смешивают в пропорциях, указанных в приведенной ниже табл. 4. Затем из смеси прессуют таблетки.

Таблица 4

Ингредиент	мг
N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамин дималеат	8,45
Микrokристаллическая целлюлоза	112
Лактоза	70
Натриевый гликолят крахмала	8
Стеарат магния	2

Пример 6

Композиция для парентеральных инъекций

Пригодную для инъекций лекарственную форму Соединения С получают путем перемешивания 5,0 мг N,N-диэтил-8,8-дипропил-2-азаспиро[4,5]декан-2-пропанамина дималеата с 1,0 мл нормального физиологического раствора.

Следует понимать, что вышеприведенные примеры иллюстрируют предпочтительные варианты исполнения настоящего изобретения, и что настоящее изобретение не ограничено приведенными в описании точными инструкциями, но охватывает все модификации, подпадающие под пункты вышеприведенной формулы изобретения.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
