



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41978 (13) C2

(51) 7 C07D207/04, A61K31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) N-МЕТИЛ-N-[(1S)-1-ФЕНИЛ-2-((3S)-3-ГІДРОКСИПІРОЛІДИН-1-ІЛ)ЭТИЛ]-2,2-ДИФЕНИЛАЦЕТАМИД ГІДРОХЛОРИД, СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

(21) 96083322

(22) 21 08 1996

(24) 15 10 2001

(31) 19531464 6

(32) 26 08 1995

(33) DE

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Штеін Інге, DE, Берес Холгер, DE, Бешманн Клаус, DE, Нейенфельд Стеффен, DE, Барбер Ендрю, GB

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP, A, 0569802, 18 11 1933

(57) 1 N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид гидрохлорид в термостойкой кристаллической модификации

2 N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид гидрохлорид по п. 1 с точкой плавления 221-226°C

3 Лекарственное средство, содержащее активное действующее вещество и обычные добавки, отличающееся тем, что в качестве активного вещества оно содержит соединение по п. 1 в эффективном количестве

4 Лекарственное средство по п. 3 для изготовления форм лекарственных средств с фармакологическим действием как карра-опиатагонист

5 Лекарственное средство по п. 3 для изготовления форм лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний кишечника

6 Лекарственное средство по п. 3 для изготовления форм лекарственных средств для лечения

болей и повышенной болевой чувствительности, появляющихся в спине

7 Лекарственное средство по п. 3 для изготовления форм лекарственных средств для лечения болей, повышенной болевой чувствительности и воспалительных реакций при ревматических заболеваниях, ожоговых повреждений, солнечных ожогов или нейродермита

8 Лекарственное средство по п. 3 для изготовления рецептур лекарственных средств для лечения послеоперационных болей, повышенной чувствительности и послеоперационной кишечной непроходимости

9 Фармацевтическая лекарственная форма, отличающаяся тем, что она содержит лекарственное средство по п. 3

10 Способ получения N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид гидрохлорида, отличающийся тем, что а) 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-(2S)-2-метиламино-2-фенилэтан и дифенилацетилхлорид вводят во взаимодействие друг с другом при низких температурах, особенно при -5 до 10°C, причем

б) растворенный в растворителе дифенилацетилхлорид при поддержании температуры медленно добавляют к растворенному в том же растворителе 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-(2S)-2-метиламино-2-фенилэтано, и

в) полученный после реакции сырой продукт перекристаллизовывают в теплом состоянии из растворителя

Изобретение относится к новой термостойкой форме N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-2-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид и к способу получения и выделения этого соединения в этой новой форме, а также к применению его для изготовления лекарственных средств, которые содержат это соединение и/или одну из его физиологически не вызывающих опасения солей

Соединения с этой структурной формулой, а также вышеназванное соединение и соответст-

вующий способ его получения описаны в выложенном описании изобретения (выкладке) ФРГ 42 15 213 A1

Было найдено, что уже из выкладки ФРГ 42 15 213 A1 известно соединение N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид, особенно эффективное фармакологическое соединение, которое в качестве лекарственного средства особенно пригодно для лечения воспалительных заболеваний кишечника. В частности, это соединение применяют при

этом показании и оно эффективно, так как одновременно смягчает связанные с этим заболеванием боли и в случае угрожающей или вызванной воспалительным заболеванием кишечника острой кишечной непроходимости снова нормализует или приводит в действие моторику кишечника, не вызывая осязаемых побочных действий

Опыты по получению известного по способу из выкладки ФРГ 42 15 213 А1 соединения показали, что это соединение получают в различных формах

Поэтому задачей изобретения было получение N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамида в термостойкой форме и разработка способа получения этого соединения, в результате которого получают термостойкий продукт, стабильный при хранении и пригодный для изготовления лекарственных форм

Предметом изобретения является, следовательно, термостойкий, стабильный, способный к хранению N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамид и его применение в качестве лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний кишечника, и фармацевтические лекарственные формы, которые содержат это соединение как составную часть и поэтому применяют для эффективного лечения воспалительных заболеваний кишечника и связанных с этим симптомов болезни кишечника, а также для лечения сильных болей, особенно повышенной болевой чувствительности

Предметом изобретения является также применение этого соединения в качестве лекарственного средства для лечения болей и повышенной болевой чувствительности, появляющихся при болях в спине, при ожоговых повреждениях, солнечных ожогах и при ревматических заболеваниях, а также появляющихся при этом воспалительных реакций. Предметом изобретения является также применение этого лекарственного средства для лечения послеоперационных болей, реакций повышенной болевой чувствительности и появляющейся часто после брюшной операции кишечной непроходимости. Другим предметом изобретения является применение соответствующего соединения в лекарственных формах для лечения нейродермита

Кроме того, предметом этого изобретения является способ получения термостойкого, стойкого при хранении N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамида

Соединение согласно изобретению и его физиологически не вызывающие опасений соли показывают особенно хорошие обезболивающие действия. В этой связи они антагонизируют, в частности, обусловленные воспалением гипералгезии, но они эффективны также и при борьбе с воспалительными явлениями, так что они имеют широкий спектр действия

Опыты показали, что соединения согласно изобретению в "Writhing Test" действуют на мышей или крыс (Метод см Sigmund et al., Proc Soc Exp Biol 95, (1957), 729-731). Обезболивающее действие как таковое можно затем обнаружить в "Tail-Flick-Test" на мышах и крысах (Методика см

d'Amour и Smith J Pharm acol Exp Ther 72, (1941), 74-79), затем в "Hot plate test" (см Schmauss и Yaksh, J Pharmacol Exp Ther 228, (1984), 1-12 и цитированная там литература). Особенно сильные действия можно наблюдать на крысах в модели индуцированной карагенином повышенной болевой чувствительности (см Bartoszyk и Wild, Neuroscience Letter, 101 (1989) 95). При этом это соединение не показывает никакой психической зависимости или лишь небольшую склонность к ней

Кроме того, соответствующими опытами, проведенными известными методами, обнаружили ярко выраженные противовоспалительные, мочегонные, противосудорожные, нейрозащитные действия. Соединение показывает высокое сродство к связыванию на каппа-рецепторах

Соединение согласно изобретению, в противоположность другим соединениям с подобным спектром действия, особенно пригодно для применения в фармацевтических лекарственных формах для лечения воспалительных заболеваний кишечника, так как оно наряду с обезболивающим и противовоспалительным действием, может нормализовать вызванные заболеванием нарушения моторики кишечника. Особенно оно пригодно, чтобы снова приводить в действие моторику кишечника, если воспалительное заболевание кишечника угрожает или уже привело к непроходимости кишечника. Это соединение можно применять также для лечения послеоперационной кишечной непроходимости и связанных с этим болей

Соединение согласно изобретению по причине вышеописанной фармакологической эффективности оказалось особенно пригодным в лечении ожогов, а именно, как ожогов под воздействием высокой температуры или под воздействием пламени, так и сильных солнечных ожогов. В частности, при этих показаниях назначением подходящих фармацевтических лекарственных форм, которые содержат активное вещество по изобретению, кроме самих болей и реакций повышенной болевой чувствительности, можно также оказывать влияние на воспалительные процессы. Возможно также предотвращение или лечение рефлекторной кишечной непроходимости, появляющейся при самых тяжелых ожогах

В этой связи были обнаружены также симптомы, которые указывают на благоприятное действие при лечении аллергий от воздействия солнца, тем более что под влиянием соединения согласно изобретению аллергические кожные реакции быстро ослабевают и связанный с этим зуд быстро уменьшается. Соответствующие положительные результаты были получены также при лечении нейродермита. В частности, при этом заболевании под воздействием вышеуказанного активного вещества зуд кожи уменьшается, и это оказывает благоприятное влияние на появляющиеся в результате заболевания воспалительные реакции

Далее, это активное вещество оказалось особенно эффективным при лечении ревматических заболеваний и болей в спине. Особенно выгодно в этой связи то, что оно эффективно как против связанных с этим болей, но оно также оказывает положительное влияние на появляющиеся

при ревматических заболеваниях воспалительные процессы и приводит к улучшению общего самочувствия пациента. При этом оказалось, что нет отрицательного влияния на нормальную моторику желудочно-кишечного тракта.

Во всех описанных здесь областях показаний особенно эффективным оказалось применение N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенил-ацетамид-гидрохлорида в качестве лекарственного средства в самых различных лекарственных формах.

Химические и физические исследования характеристики этого соединения согласно изобретению показали, что оно в зависимости от изготовления и хранения получают в различных формах.

В частности, до сих пор были обнаружены четыре различные формы проявления, которые значительно отличаются друг от друга. Тип I представляет собой сольват. Эта форма легко превращается в другой кристаллический тип, который в следующем тексте обозначается как тип II. При медленном нагревании типа I происходит выделение растворителя. После этого данные рентген-дифрактометрии, инфракрасного анализа и точки плавления соответствуют данным типа II.

Полученное по известному до сих пор и описанному в предыдущей заявке ФРГ 42 15 213 A1 способу соединение получается как тип II и имеет область плавления 196-200°C (см также (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4 (5), 679(1994)) и теплоту плавления 100 джоуль/г.

Обозначаемую как тип III форму получают, если тип II хранят при экстремальных условиях при влажности воздуха около 73-95%.

Характеризованная ниже как тип IV модификация имеет, в противоположность модификации типа II, область плавления около 220-226°C и теплоту плавления около 120-128 джоуль/г.

Более высокая точка плавления и более высокая теплота плавления соединения согласно изобретению показывают, что существует термодинамически устойчивая кристаллическая модификация, причем обе полученные кристаллические модификации II и IV монотропны друг к другу.

Это обстоятельство можно подтвердить другими наблюдениями. При очень быстром охлаждении полученного из термодинамически неустойчивой кристаллической модификации (точка плавления 196-200°C) расплава с 210°C до -78°C и при 5-часовом хранении при -78°C термостойкое соединение (221-226°C) медленно выкристаллизовывается.

Эти два типа отличаются не только своим поведением при плавлении. Они отличаются также своей стабильностью при хранении. После хранения типа II в сушильном шкафу при 170°C было обнаружено частичное превращение в тип IV. Во время DSC-определения (DSC = Differential Scanning Calorimetry) кристаллической модификации типа II при медленном нагревании выше точки плавления выкристаллизовывается приблизительно при 200°C кристаллический тип IV, который расплавляется приблизительно при 220-226°C. Кристаллический тип IV обнаруживают также, если расплав типа II (едва выше 200°C)

резко охлаждают и в течение 12-16 часов хранят при комнатной температуре. Поэтому в то время как тип II оказался неустойчивым, тип IV представляет термодинамически устойчивую модификацию. В результате целенаправленных опытов кристаллизации было найдено, что добавкой затравочных кристаллов типа IV получают только кристаллическую модификацию. Однако, в противоположность этому, затравливанием при помощи затравочных кристаллов типа II получают прежде всего кристаллическую модификацию IV. Кроме того, растворимость кристаллического типа IV в водном растворе ниже растворимости типа II. Она составляет около 45-70% растворимости типа II.

После семимесячного хранения соединений, полученных по описанному в более ранней заявке ФРГ 45 15 213 A1 способу, можно было установить при комнатной температуре начинающееся превращение в термостойкую кристаллическую модификацию IV. Это означает, что полученное согласно описанному в этом изобретении способу соединение, в противоположность другой кристаллической модификации, является стойким при хранении.

В присутствии растворителей (например, воды) полученное соединение может образовывать сольваты.

При применении соединения согласно изобретению с кристаллической модификацией типа II в рецептурах лекарственных средств при более длительном хранении может происходить превращение кристаллических модификаций.

Хотя существующие до сих пор исследования эффективности лекарственного средства до сих пор показывали относительную независимость от кристаллической модификации, но не исключаются различия благодаря возможно измененной биоприменяемости. Поэтому для применения в твердых рецептурах лекарственного средства следует обращать внимание на то, что применяют стойкую кристаллическую модификацию типа IV, или на то, что при использовании типа VII применяют присадки, благодаря которым происходит долгосрочная стабилизация этого кристаллического типа.

Неожиданно оказалось, что не только вид и способ переработки полученного после самой реакции сырого продукта оказывает влияние на модификацию, но также имеют значение уже условия, при которых реагируют друг с другом продукты выделения. При этом было найдено, что играют роль особенно температуры реакции и отношения растворителей.

В частности, оказалось, что кристаллический тип IV получают, если превращение продуктов выделения 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-(2S)-2-метиламино-2-фенил-этана и дифенилацетилхлорида происходит при низких температурах, особенно при -5 до 10°C, предпочтительно при 0 до 8°C.

Далее, для этой цели оказалось выгодным, чтобы молярное отношение продуктов выделения 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-(2S)-2-метиламино-2-фенил-этана и дифенилацетилхлорида друг к другу составляло от 1,075 до 1,165, предпочтительно от 1,1,1 до 1,1,3.

При этом молярное отношение исходных соединений 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]- (2S)-2-метиламино-2-фенил-этана и дифенилацетилхлорида к примененному растворителю следует выбирать таким образом, чтобы продукты выделения были в растворе, а растворитель был по возможности только в небольшом избытке. Если в качестве растворителя выбирают тетрагидрофуран, то оказывается выгодным, если молярное отношение вышеуказанных продуктов выделения и растворителя друг к другу составляет приблизительно (0,8-1,2) (0,9-1,3) (14-22). Особенно эффективным оказалось отношение (0,9-1,1) (1-1,2) (16-19).

Особенно выгодной оказалась очень медленная добавка растворенного в одной части используемого растворителя дифенилацетилхлорида, а именно, особенно при поддерживаемой низкой температуре. Для полноты реакции перемешивают еще некоторое время при такой же температуре, однако по возможности не более чем около 4 часов. Оптимальным оказалось дополнительное перемешивание в течение 1,5-2,5 часа.

Для очистки полученного таким способом сырого продукта проводят перекристаллизацию из подходящего растворителя. При этом выгодно выбирать такое количество растворителя, чтобы продукт выкристаллизовывался уже в теплом состоянии.

При применении этанола этого достигают при молярных отношениях около 1 мол продукта, в пересчете на 75-125 мол, особенно на 85-115 мол, растворителя.

В зависимости от выбора растворителя, из которого выкристаллизовывают очищенный продукт уже после короткого охлаждения осаждается в кристаллической модификации типа IV. При применении этанола это происходит после охлаждения температур около 55-45°C. При этом оказалось выгодным сохранять эту температуру в течение всего выкристаллизовывания.

Для соединения согласно изобретению оказалось особенно выгодным, чтобы оно на основе своей структуры не могло пересекать очевидный гемато-энцефалический барьер и поэтому не проявляло бы потенциала зависимости. До сих пор не были обнаружены никакие побочные действия, которые ограничивали бы каким-нибудь образом использование выгодных действий заявленных активностей.

Поэтому соединение согласно изобретению и его физиологически не вызывающие опасений соли можно применять для изготовления фармацевтических препаратов, причем их получают в подходящей дозировочной форме вместе по меньшей мере с веществом-носителем или вспомогательным веществом, если требуется, с одним или несколькими активными веществами. Полученные таким образом лекарственные формы можно применять в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. Как вещества-носители пригодны органические или неорганические вещества, которые подходят для кишечного (например, орального или ректального) или парентерального назначения и которые не вступают в реакцию с соединением по изобретению, например вода, растительные масла, бензиловые

спирты, полиэтиленгликоли, глицеринтриацетат и другие глицериды жирной кислоты, желатина, соевый лецитин, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк или целлюлоза.

Для орального применения служат особенно таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли. Особый интерес представляют специальные лаковые таблетки и капсулы со стойкими к действию желудочного сока покрытиями или оболочками. Для ректального применения служат свечи, для парентерального применения растворы, преимущественно маслянистые или водные растворы, затем суспензии, эмульсии или имплантаты.

Заявленное согласно изобретению активное вещество можно также лиофилизировать, и полученный лиофилизат можно применять, например, для изготовления препаратов для инъекций.

Указанные лекарственные формы могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как консерванты, стабилизаторы и/или вещества с высокой поверхностной активностью, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители и/или ароматические вещества. Они могут, если требуется, содержать также одно или несколько других активных веществ, например, одно или несколько витаминов, мочегонных средств, противовоспалительных средств.

Соединение согласно изобретению 1, как правило, по аналогии с другими известными имеющимися в торговле для заявленных показаний препаратами назначают преимущественно при дозировках приблизительно между 1 мг и 50 мг, особенно между 5 и 30 мг на единицу дозировки. Ежедневная доза составляет предпочтительно между приблизительно 0,02 и 20 мг/кг, особенно между 0,2 и 0,4 мг/кг веса тела.

Однако специальная доза для каждого отдельного пациента зависит от самых различных факторов, например, от возраста, веса тела, от общего состояния здоровья, от пола, от питания, от времени назначения и способа назначения, от скорости выделения, от комбинации лекарственных веществ и от тяжести соответствующего заболевания, которое лечат. Предпочитают оральное назначение.

Ниже указаны примеры, которые служат для наглядности изобретения, однако изобретение не ограничено данными примерами.

Ниже все температуры даны в °C

Сравнительный пример

N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамид-гидрохлорид (тип II)

В аппаратуру объемом 500 мл помещают 22г 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]- (2S)-2-метиламино-2-фенил-этана и растворяют в 150 мл тетрагидрофурана. При перемешивании прикапывают раствор, состоящий из 150 мл тетрагидрофурана и 24,1 г дифенилацетилхлорида, при 10-20°C в течение одного часа, причем вначале образуется осадок, который однако в ходе реакции снова растворяется. К концу реакции снова образуется осадок. Перемешивают еще 12 часов при комнатной температуре. Затем охлаждают приблизительно на 5°C и осажженный продукт отсасывают. Отделенный продукт промывают приблизительно

100 мл тетрагидрофурана и сушат. Таким образом получают 39 г сырого продукта. Последний перекристаллизовывают приблизительно с 250 мл этанола и 1 г активированного угля.

Выход 33 г N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамид-гидрохлорида (73,2% от теории).

Точка плавления 196-200°C

Теплота плавления 100 джоуль/г

pKa 7,4

Растворимость в воде при 20°C 1,16 г/100 мл

Растворимость в метаноле при 20°C 6,31 г/100 мл

Пример 1. N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамид-гидрохлорид (тип IV)

В охлажденный на 0° до 8°C реакционный раствор, состоящий из 9 г 1-[(1S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-(2S)-метиламино-2-фенилэтана и 40 мл тетрагидрофурана, медленно прикапывают при перемешивании в течение 75 минут раствор, состоящий из 10,5 г хлорангидрида дифенилуксусной кислоты и 17 мл тетрагидрофурана. Затем перемешивают при 120°C при одинаковой температуре. Осаждающий при этом как осадок реакционный продукт отсасывают и сушат. Таким образом получают 17 г сырого продукта, которые перекристаллизовывают из 180 мл этанола. Во время этой перекристаллизации полученный продукт осаждается при 50°C как стойкий кристаллический тип.

Выход 13 г N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-этил]-2,2-дифенилацетамид-гидрохлорида (70,6% от теории)

Точка плавления 221-226°C

Теплота плавления 124 джоуль/г

pKa 7,4

Растворимость в воде при 20°C 0,76 г/100 мл

Растворимость в метаноле при 20°C 4,26 г/100 мл

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим лекарственным формам

Пример А: Стекланные пузырьки для инъекций

Раствор 100 г активного вещества формулы 1 и 5 г динатрийгидрогенфосфата в 3 литрах дважды дистиллированной воды доводят при помощи 2 н соляной кислоты до pH 6,5, фильтруют в стерильных условиях, разливают в пузырьки для инъекций, подвергают лиофилизации в стерильных условиях и закрывают в стерильных условиях. Каждый пузырек для инъекций содержит 5 мг активного вещества.

Пример В: свечи

Расплавляют смесь из 20 г активного вещества формулы 1, 100 г соевого лецитина и 1400г масла какао, заливают в формы и охлаждают. Каждая свеча содержит 20 мг активного вещества.

Пример С: раствор

Приготавливают раствор из 1 г активного вещества формулы 1, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г хлористого бензалкония в 940 мл дважды дистиллированной воды. Устанавливают величину pH 6,8, дополняют до 1 литра и стерилизуют облучением.

Пример D: мазь

Смешивают 500 мг активного вещества формулы 1 с 99,5 г вазелина при асептических условиях.

Пример E: таблетки

Смесь 1 кг активного вещества, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют обычным способом в таблетки, таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного вещества.

Пример F: драже

Аналогично примеру E прессуют таблетки, которые затем обычным способом покрывают оболочкой из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагента и красителя.

Пример G: капсулы

2 кг активного вещества вносят обычным способом в капсулы из твердой желатины, так что каждая капсула содержит 20 мг активного вещества.

Пример H: ампулы

Раствор 1 кг активного вещества в 80 литрах дважды дистиллированной воды фильтруют в стерильных условиях, заливают в ампулы, подвергают лиофилизации в стерильных условиях и закрывают в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного вещества.

