



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/07/06  
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/11/22  
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/01/20  
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/01/06  
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/002167  
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/087835  
 (30) Priorité/Priority: 2000/07/06 (FR00/08793)

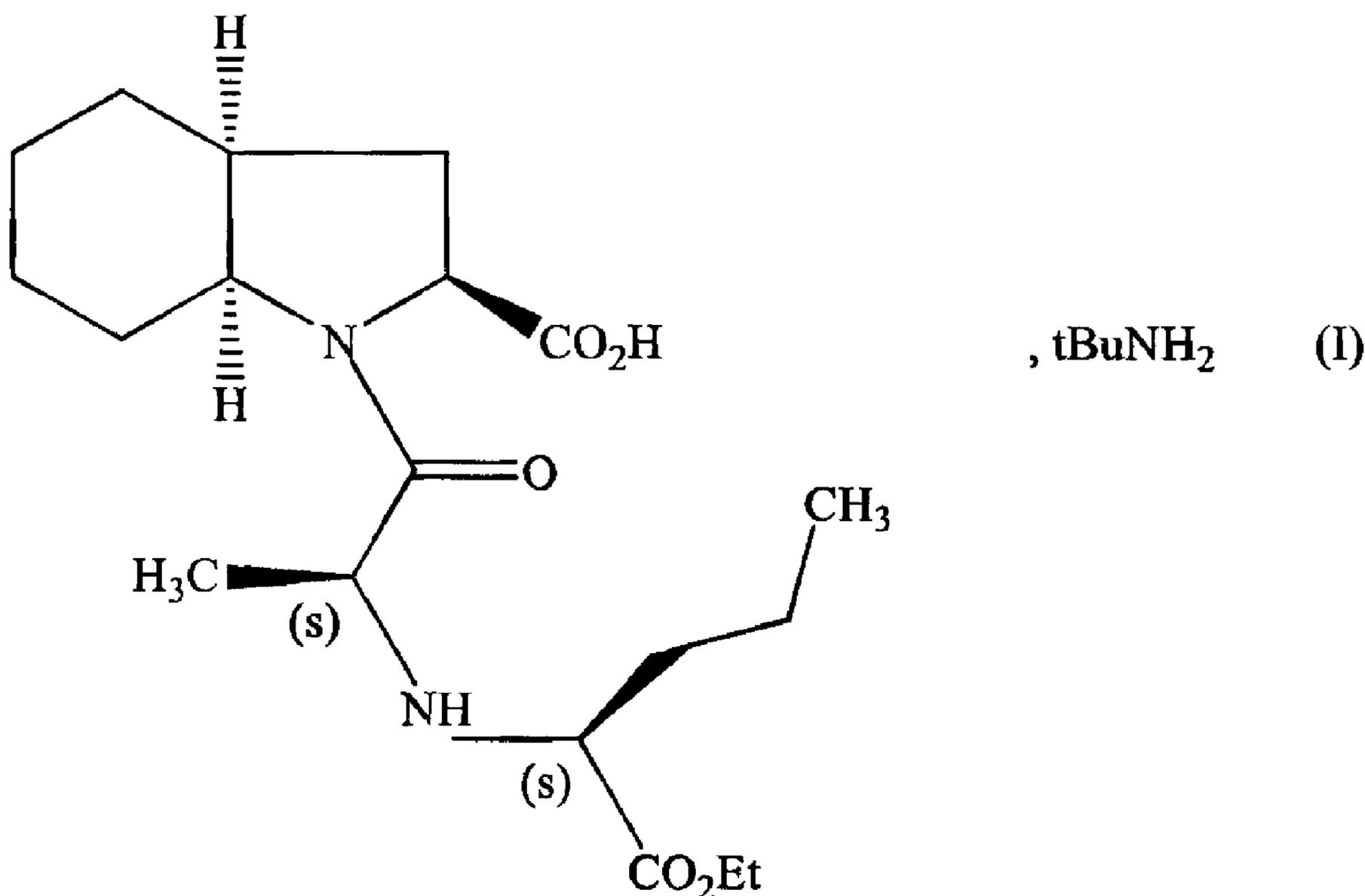
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 209/42* (2006.01),  
*A61K 31/4045* (2006.01), *A61K 31/405* (2006.01),  
*A61P 7/10* (2006.01), *A61P 9/00* (2006.01),  
*A61P 9/12* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:  
 PFEIFFER, BRUNO, FR;  
 GINOT, YVES-MICHEL, FR;  
 COQUEREL, GERARD, FR;  
 BEILLES, STEPHANE, FR

(73) Propriétaire/Owner:  
 LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : FORME CRISTALLINE  $\alpha$  DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL  
 (54) Title:  $\alpha$  CRYSTALLINE FORM OF PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE SALT

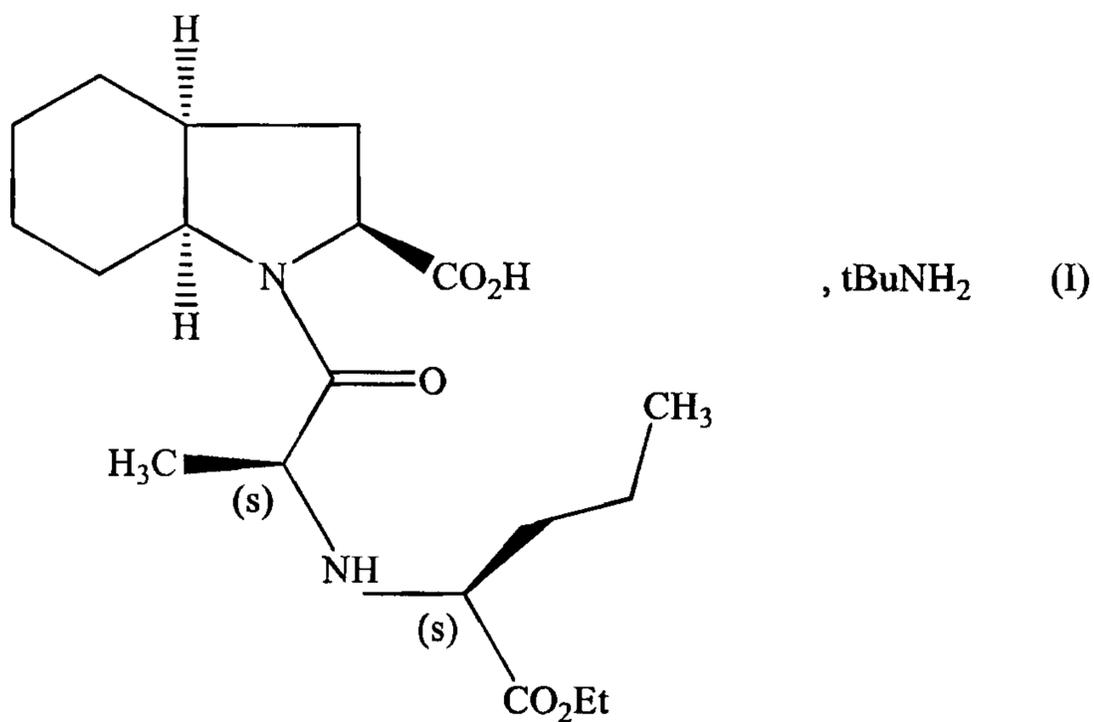


(57) Abrégé/Abstract:

La présent invention concerne une nouvelle forme cristalline  $\alpha$  du sel de tertbutylamine du perindopril de formule (I) : (voir forumle I)  
 L'invention concerne également son procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que sont  
 utilisation pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

**ABRÉGÉ**

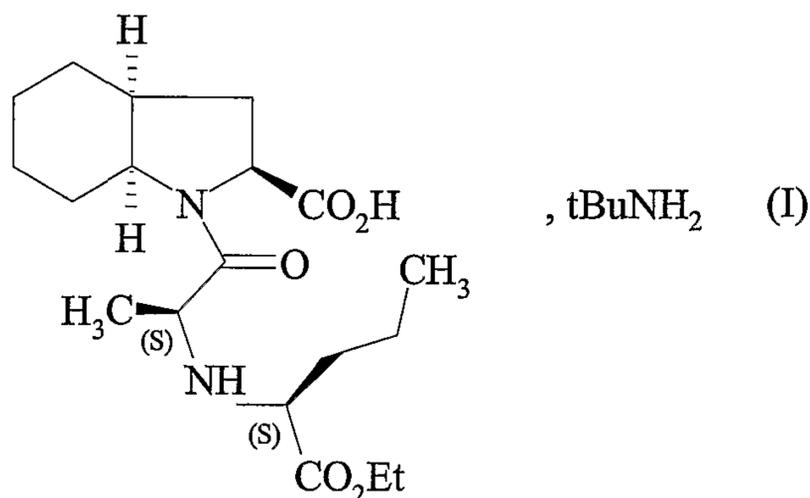
La présent invention concerne une nouvelle forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



L'invention concerne également son procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que sont utilisation pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

### FORME CRISTALLINE ALPHA DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme

permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens<sup>MC</sup> D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire  $d$ , d'angle de Bragg  $2\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle $2\theta$ (°)	Distance inter-réticulaire $d$ (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1

21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.

- 5
- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
  - La concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10
- Avantageusement, la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, préférentiellement entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
  - La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement
- 15
- à une température comprise entre 76 et 65 °C.
  - Le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous la forme de bâtonnets individualisés de 0,2 mm de long environ. Ces bâtonnets individualisés sont facilement filtrables. Cette distribution homogène a

pour avantage de permettre une filtration et un séchage particulièrement rapides et efficaces, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- 5 • La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients et/ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptable. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc. Les compositions de l'invention sont utiles pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Les compositions selon l'invention sont utiles dans traitement des maladies cardiovasculaires.

20 La posologie utile est adaptable "selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

25 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

L'invention s'étend à l'utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

30 L'invention s'étend également à l'utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

L'invention s'étend aussi à l'utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

L'invention s'étend à l'utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

10 Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre Siemens<sup>MC</sup> D5005, détecteur à scintillations,
- Anticathode de cuivre ( $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$ ), voltage 40KV, intensité 40mA,

- Montage  $\theta$ - $\theta$ ,
  - Domaine de mesures 50 à 30°,
  - Incrémentation entre chaque mesure : 0,02°,
  - Temps de mesure par pas : 2s,
- 5
- Fentes variables v6,
  - Filtre K $\beta$  (Ni),
  - Pas de référence interne,
  - Procédure de zéro avec les fentes Siemens<sup>MC</sup>,
  - Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA<sup>MC</sup> (version 5.0).

10 **EXEMPLE 1 : Forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril**

125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0308 341 sont dissous dans 1,68 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée à 60°C en 2h30, puis refroidie jusqu'à température ambiante.

- 15 Le solide obtenu est collecté par filtration.

*Diagramme de diffraction X sur poudre :*

- 20 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense).

Angle 2 $\theta$ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2

15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

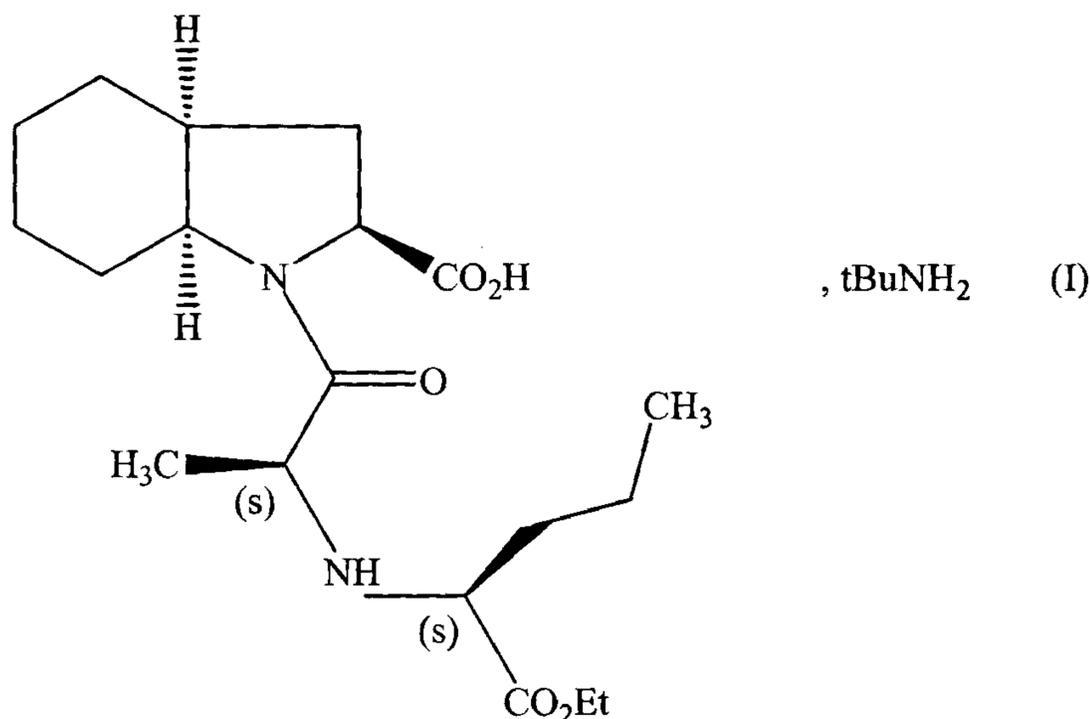
**EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

Composé de l'exemple 1.....	4 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g
5 Amidon de blé.....	10 g
Lactose .....	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

**REVENDICATIONS**

1. Forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires  $d$ , d'angle de Bragg  $2\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

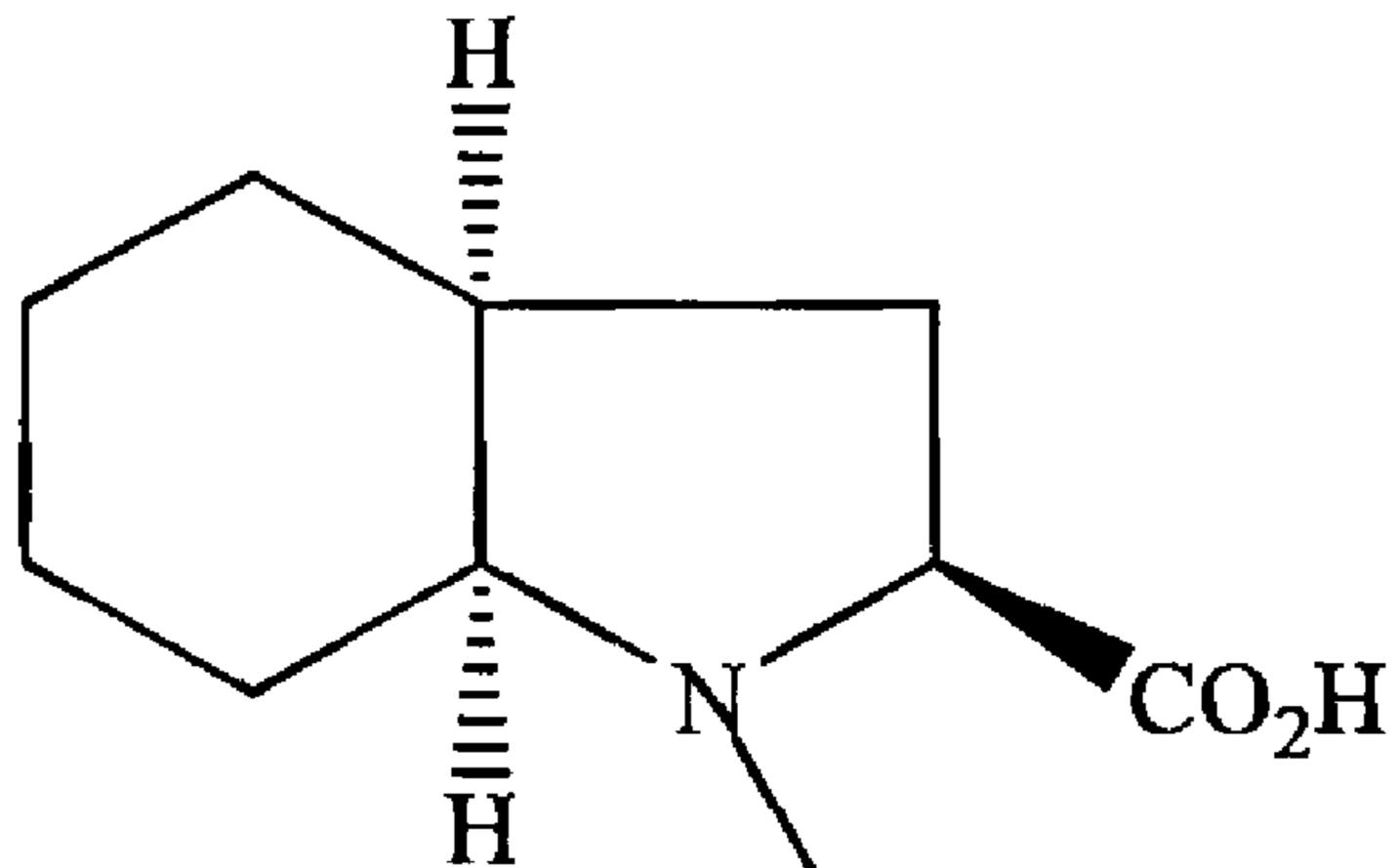
Angle $2\theta$ (°)	Distance inter-réticulaire $d$ (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9

22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. Procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la concentration du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90g/l.
4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que la solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
5. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que la solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65°C.
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé en ce que le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.

8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.
13. Utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans la revendication 1, en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
14. Utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans la revendication 1, pour le traitement des maladies cardiovasculaires.
15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14 caractérisée en ce qu'un diurétique est également utilisé.
16. Utilisation selon la revendication 15 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.
17. Utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans la revendication 1, pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

18. Utilisation de la forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril telle que définie dans la revendication 1, pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires.
19. Utilisation selon la revendication 17 ou 18 caractérisée en ce que le médicament contient également un diurétique.
20. Utilisation selon la revendication 19 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.



,  $\text{tBuNH}_2$  (I)

