

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2001-408**  
(22) Přihlášeno: **30.07.1999**  
(30) Právo přednosti: **04.08.1998 IT MI98A001833**  
(40) Zveřejněno: **11.07.2001**  
(**Věstník č. 7/2001**)  
(47) Uděleno: **16.06.2010**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.07.2010**  
(**Věstník č. 30/2010**)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/005461**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/007984**

(11) Číslo dokumentu:

## 301 908

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 207/16** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:  
US 4316906.

(73) Majitel patentu:  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS  
LUXEMBOURG S.A., Luxembourg, LU

(72) Původce:  
Giachetti Antonio, Pomezia, IT  
Mannucci Carlo, Pomezia, IT  
Falezza Anita, Pomezia, IT  
Giorgi Raffaello, IT

(74) Zástupce:  
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka  
Korejzová, advokátka, Korunní 104/E, Praha 10, 10100

(54) Název vynálezu:  
**Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu**

(57) Anotace:  
Způsob výroby polymorfní formy A vápenaté soli zofenoprilu ve značně čisté formě, zahrnující: a) reakci chloridu kyseliny S(-)-3-benzoylthio-2-methylpropanové a cis-4-fenylthio-L-prolinu ve vodě při pH v rozmezí od 9,0 do 9,5 a opětné získání zofenoprilu v kyselé formě; b) tvorbu soli z kyselého zofenoprilu účinkem draselné soli v alkoholovém roztoku a opětné získání výsledné draselné soli; c) přeměnu draselné soli na vápenatou sůl přidáním vodného roztoku draselné soli zofenoprilu k vodnému roztoku CaCl<sub>2</sub> při teplotě 70 až 90 °C za současného zaočkování k podpoře vysrážení polymorfní formy A.

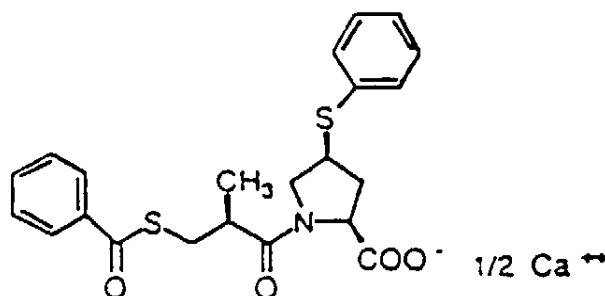
CZ 301908 B6

**Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu**Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu výroby vápenaté soli zofenoprilu. Tato sloučenina může, jak bylo oznámeno, existovat v pevném stavu v alespoň dvou polymorfních formách, nazvaných A a B; nový způsob syntézy podle vynálezu poskytuje vápenatou sůl zofenoprilu pouze v polymorfní formě A, v podstatě neobsahující formu B.

Dosavadní stav techniky

Zofenopril, vápenatá sůl [(4S)-(2S)-3-(benzoylthio)-2-methylpropionyl-4(fenylthio)-L-prolinu], má následující vzorec



(1)

Zofenopril a další jeho analogy byly popsány v patentu US 4 316 906. Syntéza, použitá k získání vápenaté soli, je schématicky znázorněna na Schématu I a v podstatě zahrnuje tři kroky:

- kondenzaci cis-4-fenylthio-L-prolinu a D-3-(benzoylthio)-2-methylpropionylchloridu ve vodném roztoku za udržování pH na hodnotách 8,0 až 8,5 přidáváním 5H hydroxidu sodného; následné okyselení pomocí HCl, extrakci isobutylacetátem, zahuštění extraktů a promytí solným roztokem k poskytnutí (4S)-1-[(2S)-3-(benzoylthio)-2-methyl propionyl]-4-(fenylthio)-L-prolinu;
- působení roztokem isopropanolu s 2-ethylhexanolátem draselným na pryskyřičné materiály, získané z předchozího kroku, k získání odpovídající draselné soli;
- rozpuštění draselné soli ve vodě k získání její 57% koncentrace a velmi pomalé přidávání, se souběžným zaočkováváním, slabého nadbytku vodného roztoku 2N chloridu vápenatého k vysrážení požadované vápenaté soli. Výsledný produkt se důkladně promyje vodou, vysuší ve vakuu při srovnatelně vysoké teplotě k poskytnutí požadované vápenaté soli jako suchého prášku; teplota tání je kolem 250 °C.

## Alternativně:

- (4S)-1-[(2S)-3-(benzoylthio)-2-methylpropionyl]-4-(fenylthio)-L-prolin se rozpustí v ethanolu a působí se na něj stejným objemem vodné suspenze, obsahující jeden ekvivalent CaO; po odstranění ethanolu a následném promytí v etheru se vodná suspenze lyofilizuje k získání vápenaté soli o teplotě tání 235 až 237 °C.

Existence polymorfních forem v případě vápenaté soli zofenoprilu byla jasně definována v J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis 12, 173-177, 1994, kde bylo stanoveno, že tablety vápe-

naté soli zofenoprilu, připravené s polymorfní formou A nebo B, nemohou být odlišeny na základě rychlosti jejich rozpouštění, ale nebyly uvedeny fyzikálně chemické charakteristiky těchto dvou polymorfních forem. Jev polymorfismu ovšem činí obtížným připravit různé šarže vápenaté soli zofenoprilu, které by měly vždycky stejné fyzikálně chemické charakteristiky, což je nezbytným požadavkem k zajištění maximální reprodukovatelnosti pro vědecké, regulační a léčebné účely.

Nyní bylo zjištěno, že polymorfní forma A je odolnější vůči stlačení (zhuštění) a/nebo mikromletí než polymorfní forma B a z toho důvodu je polymorfní forma A průmyslově mnohem výhodnější než polymorfní forma B pro přípravu farmaceutických prostředků v pevné formě, jako jsou tablety; je také zřejmé, vzhledem k tomu, co bylo výše uvedeno, že polymorfní forma A, v podstatě neobsahující polymorfní formu B, je průmyslově upřednostňována.

Dříve známé způsoby výroby vápenaté soli zofenoprilu nemohou na druhé straně poskytnout polymorfní formu A dostatečně čistou, neobsahující polymorfní formu B. Ve skutečnosti syntéza popsaná v patentu US 4 316 906 (uváděném výše v bodech a, b, c) poskytuje převážně polymorfní formu A, avšak také formu B ve velmi proměnlivém procentním množství a nikdy v množství nižším než 20 % celkové sloučeniny; nadto alternativní syntéza, popsaná v patentu US 4 316 906 (citovaná v bodu d), poskytuje částečně amorfni produkt s velmi proměnlivými charakteristikami, v němž je polymorfní forma A, pokud se vyskytuje, přítomna v koncentracích mnohem nižších než jsou ty, získané předešlým postupem.

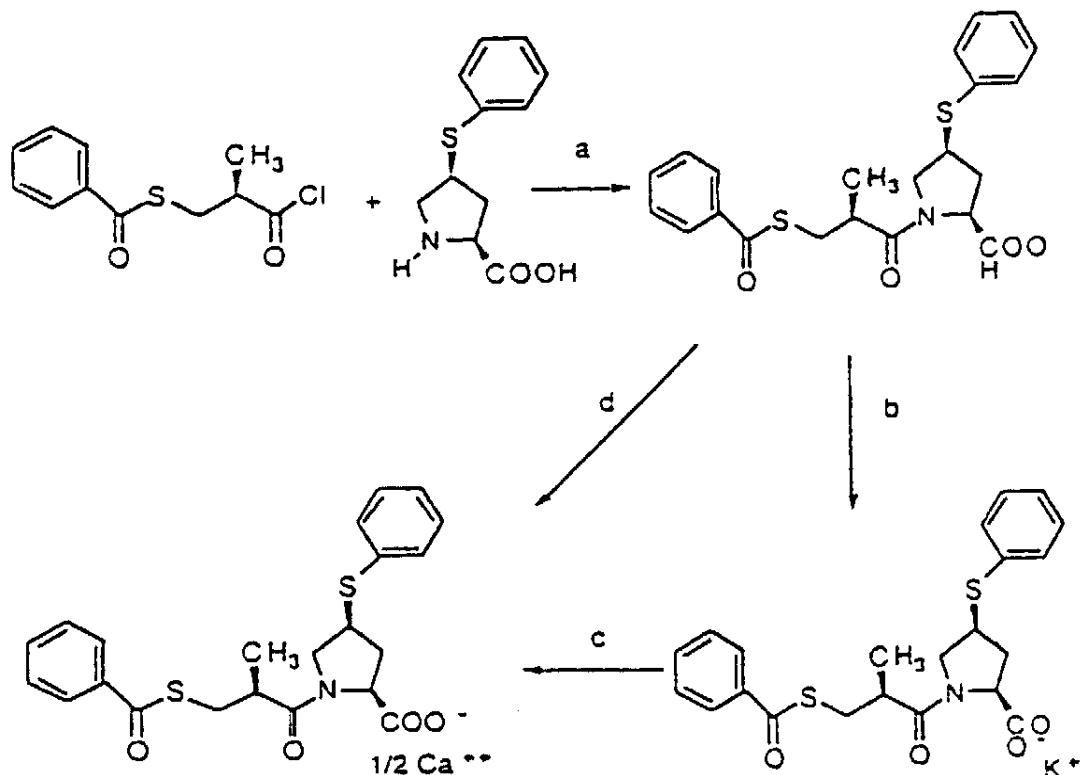
Tyto obtíže byly vyřešeny postupem podle vynálezu, který umožňuje vyrobit produkt, v němž je přítomna pouze a vždycky polymorfní forma A v podstatě neobsahující polymorfní formu B.

#### Podstata vynálezu

Způsob výroby značně čisté polymorfní formy A vápenaté soli zofenoprilu zahrnuje:

- a) reakci chloridu kyseliny S-(–)-3-benzoylthio-2-methylpropanové a cis-4-fenylthio-L-prolinu ve vodě při pH v rozmezí od 9,0 do 9,5 a opětné získání zofenoprilu v kyselé formě;
- b) tvorbu soli z kyselého zofenoprilu působením draselné soli v alkoholovém roztoku a opětné získání výsledné draselné soli;
- c) přeměnu draselné soli na vápenatou sůl přidáním vodného roztoku draselné soli zofenoprilu k vodnému roztoku  $\text{CaCl}_2$  při teplotě 70 až 90 °C za současného zaočkovávání k podpoře vysrážení polymorfní formy A.

Způsob podle vynálezu je schématicky vyjádřen na níže uvedeném schématu.



V kroku a) se na kyselinu S-(-)-3-benzoylthio-2-methylpropanovou působí chlorovaným činidlem, s výhodou oxalylchloridem nebo thionylchloridem, při teplotě v rozmezí od -10 °C do +50 °C a s výhodou v rozmezí od 20 °C do 25 °C, v aprotickém organickém rozpouštědle, k poskytnutí chloridu odpovídající kyseliny. Těkavé složky reakční směsi jsou odstraněny ve vakuu a výsledný olej se rozpustí v aprotickém organickém rozpouštědle, s výhodou v methylenchloridu, ethylacetátu, isobutylacetátu, a pomalu se přidává k roztoku cis-4-fenylthio-L-prolinu ve vodě při pH 9,0 až 9,5 a s výhodou 9,5, při teplotách v rozmezí od -10 °C do +50 °C a s výhodou v rozmezí od 20 °C do 25 °C. pH se udržuje na požadovaných hodnotách přidáváním roztoku hydroxidu sodného.

Po dokončení přidávání se směs míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut až 4 hodin, s výhodou 30 minut za udržování hodnoty pH v požadovaném rozmezí. Reakční směs se poté okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se organickým rozpouštědlem, které se následně odpaří k získání volné kyseliny zofenoprilu.

Hodnota pH, při níž dochází ke kondenzaci, by měla být brána jako kritický parametr syntézy, neboť nápadně ovlivňuje čistotu konečného produktu a celkový výtěžek draselné soli zofenoprilu (krok b): ve skutečnosti bylo pozorováno, že výtěžky klesají při hodnotách pH nižších než 9,0 a že benzoylová skupina thioesteru je hydrolyzována při hodnotách vyšších než 9,5.

Nadto zvolené pH neohrožuje isomerní čistotu výchozího materiálu a výsledného zofenoprilu proto stereomerní složení volné kyseliny zofenoprilu závisí na stereomerní čistotě výchozího materiálu.

V kroku b) se kyselina získaná viz výše rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, s výhodou v isopropylalkoholu, a působí se na ni roztokem stejného alkoholu, obsahujícím ekvivalentní množství draselné organické soli, s výhodou 2-ethylhexanoátu draselného. Draselná sůl zofenoprilu se shromáždí odstředěním, promyje se a vysuší.

Draselná sůl zofenoprilu je velmi důležitým meziproductem vzhledem k tomu, že čistota konečné vápenaté soli zofenoprilu, vzhledem k její nerozpustnosti, výrazně závisí na čistotě odpovídající draselné soli.

- 5 V případě, že zofenopril obsahuje nepříjemně vysoká množství chemických a/nebo stereomerních nečistot, může být ve skutečnosti jeho draselná sůl vyčištěna selektivní krystalizací ze soustavy isopropanol/voda.

10 Konečně v kroku c) se draselná sůl rozpustí ve vodě a přidá k vodnému roztoku chloridu vápenatého, udržovaného na teplotě 70 až 90 °C a s výhodou 80 až 85 °C. Vysrážení probíhá zaočkováním. Vápenatá sůl se shromáždí odstředěním a důkladně se promývá deionizovanou vodou, dokud se promývací voda nezbaví chloridových iontů podle testu s AgNO<sub>3</sub> nebo podle měření vodivosti.

15 Popsané syntetické postupy poskytují šarže vápenaté soli zofenoprilu v podobě polymorfní formy A v podstatě neobsahující polymorfní formu B nebo v každém případě s procentním obsahem posledně zmíněné formy, pohybujícím se kolem spodní meze prokazatelnosti (méně než 7 %).

20 Vzorky vápenaté soli zofenoprilu, získané způsobem podle vynálezu, jsou stálé a nevykazují žádnou vnitřní přeměnu na polymorfní formu B; ve skutečnosti vzorky uchovávané 3 roky při 25 °C a 60% relativní vlhkosti nebo vzorky, uchovávané po 6 měsících při 40 °C a 75% relativní vlhkosti, vykazují zanedbatelné procentní množství polymorfní formy B (pod 7 %), které zůstává v čase neměnné.

25 Vynález je dokreslen následujícími příklady.

#### Příklady provedení vynálezu

30

##### Příklad 1

35 a) Zofenopril: kyselina (S)-3-benzoylthio-2-methylpropanová (6,0 kg; 28,8 mol.l<sup>-1</sup>) se rozpustí v methylenchloridu v přítomnosti katalytického množství DMF (dimethylformamidu). Tento roztok se pomalu přidá k oxalylchloridu (2,79 l) za udržování teploty v rozmezí 20 až 25 °C. Po dokončení přidávání se reakční směs zahřívá na 35 až 38 °C po dobu alespoň 1,5 hodiny. Poté se roztok zahustí ve vakuu při 35 až 45 °C a poté ochladí na 15 až 20 °C pod dusíkovou atmosférou. Výsledný olej, (S)-3-benzoylthio-2-methylpropanoylchlorid, se rozpustí  
40 v isobutylacetátu a pomalu se přidává k vodnému roztoku, obsahujícímu cis-4-fenylthio-L-prolin (6,5 kg; 29,1 mol.l<sup>-1</sup>), uchovávanému při pH 9,0 až 9,5 nepřetržitým přidáváním 20% roztoku hydroxidu sodného. Během přidávání se teplota stále udržuje mezi 20 až 25 °C. Po skončení přidávání se směs míchá 30 minut při pH 9,5 k dokončení reakce. Reakční směs se okyselí na pH 1,8 až 2,0 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a oddělí se dvě fáze. Organická fáze se  
45 odpaří k získání volné kyseliny zofenoprilu.

b) Draselná sůl zofenoprilu: volná kyselina, získaná výše, se rozpustí v minimálním množství isopropanolu při teplotě 58 až 60 °C a přidá se k zahuštěnému roztoku 2-ethylhexanoátu draselného (5,3 kg; 29,1 mol.l<sup>-1</sup>) v isopropanolu. Směs se ponechává míchat nejméně 8 hodin, během  
50 nichž je teplota nechána pomalu klesat na 20 až 25 °C. Vysrážená draselná sůl zofenoprilu se shromáždí odstředěním, promyje isopropanolem a vysouší ve vakuu při 45 až 50 °C po dobu alespoň 8 hodin s 96% výtěžkem.

c) Vápenatá sůl zofenoprilu, polymorfní forma A: 23,32 kg draselné soli zofenoprilu se rozpustí  
55 ve 180 l vody. Výsledný roztok se čistí filtrací a celé zařízení se promyje dalšími 19 l vody,

5 která se poté přidá k výše uvedenému roztoku. V 324 l vody se rozpustí 7,4 kg dihydrátu  $\text{CaCl}_2$ . Roztok se čistí filtrací a celé zařízení se promyje dalšími 137 l vody, která se poté přidá ke zfiltrovanému roztoku. Roztok  $\text{CaCl}_2$  se zahřeje na 80 až 85 °C a přidá se k 6,5 l roztoku draselné soli zofenoprilu, zaočkovanému krystaly vápenaté soli zofenoprilu polymorfni formy A, získané  
10 dříve. Výsledná suspenze se míchá 30 minut a v průběhu 2,5 hodiny a za udržování teploty na 80 až 85 °C se přidá ke zbylému roztoku draselné soli zofenoprilu. Po skončení přidávání se suspenze míchá 30 minut a stále horká se odstředí. Pevný zbytek se promývá vodou, dokud nejsou ve vytékající vodě detegovány pouze nevýznamné koncentrace chloridových iontů na základě testu  $\text{AgNO}_3$  nebo měření vodivosti. Zbytek se poté vysuší ve vakuu při 40 °C až do menšího než 3% obsahu vody k zisku více než 96% výtěžku požadované sloučeniny. Polymorfni forma B není v produktu prokazatelná.

### 15 Příklad 2

#### Syntéza polymorfni formy B

20 Pokud se vychází z draselné soli zofenoprilu, může být polymorfni forma B, v podstatě neobsahující polymorfni formu A, získána následujícím postupem, jehož příklad je tento: Roztok draselné soli zofenoprilu ( $0,27 \text{ mol.l}^{-1}$ ) je při přidávání do roztoku chloridu vápenatého ( $1,17 \text{ mol.l}^{-1}$ ) rozprašován ve vlažné vodě (55 °C); roztoky jsou takové, že celková množství draselné soli zofenoprilu a chloridu vápenatého jsou ekvimolární. Výsledná suspenze, obsahující kašovité produkt, se zahřívá 12 až 14 hodin na 85 °C k dosažení úplné přeměny na polymorfni formu B. Po ochlazení na přibližně 25 °C se produkt zfiltruje a promývá vodou, dokud není, podle měření  
25 vodivosti, v podstatě bez obsahu chloridových iontů. Poté je filtrát vysušen ve vakuu a poskytuje více než 90% výtěžek.

### 30 Příklad 3

#### Charakterizace polymorfni forem

35 Polymorfni formy A a B vápenaté soli zofenoprilu mohou být snadno odlišeny pomocí rentgenové difraktometrie (DXR, X ray diffractometry) a/nebo technikami skanovací elektronové mikroskopie (SEM).

Mezi těmito dvěma polymorfni formami nelze pozorovat žádné vzájemné přechody.

40 **DXR:** Difrakční spektra byla zaznamenávána na práškové formě dvou vzorků za použití PW-1710 difraktometru v  $2\theta$  rozmezí od 0° do 60°. Přibližně 10 mg vzorku bylo suspendováno v petroletheru a umístěno na skleněné sklíčko, které bylo vloženo do vzorkového držáku přístroje. Difraktogramy těchto dvou polymorfni forem se značně lišily jak v počtu difrakčních maxim (píků), tak i jejich polohou ve spektru. Oblastí spektra, v níž jsou rozdíly nejvýznamnější, je oblast v rozmezí  $2\theta = 15$  a  $2\theta = 25$  (obr. 1) a kvantitativní stanovení těchto dvou polymorfni  
45 forem bylo při analýze jejich směsi založeno na samotné této oblasti.

**SEM:** Vzorky byly pokoveny zlatem a fotografovány při různých zvětšeníh za použití skanovací elektronové mikroskopie.

50 Obě polymorfni formy měly odlišné charakteristiky pokud se týká morfologie, tak i velikosti částic.

Polymorfni forma A je ve formě zřejmých lamelárních (vrstvičkových) shluků, jejichž velikost částic nepřesahuje 50  $\mu\text{m}$ . Polymorfni forma B se vyskytuje ve formě kulovitých makroskopických

kých shluků o průměru od 0,2 do 1,0 mm. Zvětšení povrchu koulí ukazuje prizmatické částice se zřejmým růžicovým růstem.

Stanovení polymorfní formy B ve vzorcích polymorfní formy A:

5

Procentní množství polymorfní formy B ve vzorcích polymorfní formy A může být snadno stanoveno sledováním difraktogramů rentgenových paprsků (DRX). Oblastí použitou pro stanovení byla oblast  $2\Theta$ , v rozmezí od 15 do 25. V této oblasti byla doložena tři maxima v tomto pořadí: I s  $2\Theta = 18,4$ ; II s  $2\Theta = 19,2$  a III s  $2\Theta = 19,9$ . Měřeny byly poměrné intenzity I/III a II/III různých vzorků polymorfní formy A, obsahujících známá množství polymorfní formy B (nepřesahující její 30% obsah). Tak byla získána regresní rovnice, která uvádí do vzájemného vztahu (koreluje) intenzity maxim I a II vzhledem k maximu III s procentním množstvím polymorfní formy B, přítomné ve vzorcích. Přesnost a jemnost výsledků, získatelných s výše uvedenou rovnicí, byla dobrá a na základě mezí spolehlivosti může být nejmenší množství polymorfní formy B, prokazatelné v polymorfní formě A, stanoveno jako menší než 7%. Obr. 4 předkládá vztah mezi výše uvedenými hodnotami na bázi takto počítané regresní rovnice a hodnotami pozorovanými.

15

Stálost vůči mikromletí polymorfních forem

20

Obě polymorfní formy byly za drastických podmínek rozmělněny použitím kulového mikromlýnku Retsch NM2, naplněného 200 g vzorku a pracujícího při 80 kmitech za minutu po dobu 15 minut a vykázaly různou stálost za stejných pokusných podmínek. Ve skutečnosti ve shodě s DRX, si polymorfní forma A stále zachovává krystalickou strukturu i po mletí (obr. 2), zatímco polymorfní forma B svou krystalickou strukturu zcela ztrácí a mění se na plně amorfní pevnou fázi (obr. 3).

25

30

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu ve značně čisté formě, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

35

- a) reakci chloridu kyseliny S-( $-$ )-3-benzoylthio-2-methylpropanové a cis-4-fenylthio-L-prolinu ve vodě při pH v rozmezí od 9,0 do 9,5 a opětné získání zofenoprilu v kyselé formě;
- b) tvorbu soli z kyselého zofenoprilu působením draselné soli v alkoholovém roztoku a opětné získání výsledné draselné soli;
- c) přeměnu draselné soli na vápenatou sůl přidáním vodného roztoku draselné soli zofenoprilu k vodnému roztoku  $\text{CaCl}_2$  při teplotě 70 až 90 °C za současného zaočkovávání k podpoře vysrážení polymorfní formy A.

45

2. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku a) se chlorid kyseliny S-( $-$ )-3-benzoylthio-2-methylpropanové vyrábí reakcí odpovídající kyseliny s chloračním činidlem v aprotickém organickém rozpouštědle při teplotách od -10 °C do +50 °C a reakce s cis-4-fenylthio-L-prolinem se provádí přidáním roztoku chloridu kyseliny v aprotickém organickém rozpouštědle k vodnému roztoku cis-4-fenylthio-L-prolinu při pH 9,0 až 9,5 a při teplotách v rozmezí od -10 °C do +50 °C.

50

3. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že pH se udržuje v rozmezí hodnot 9,0 až 9,5 přidáním hydroxidu sodného.

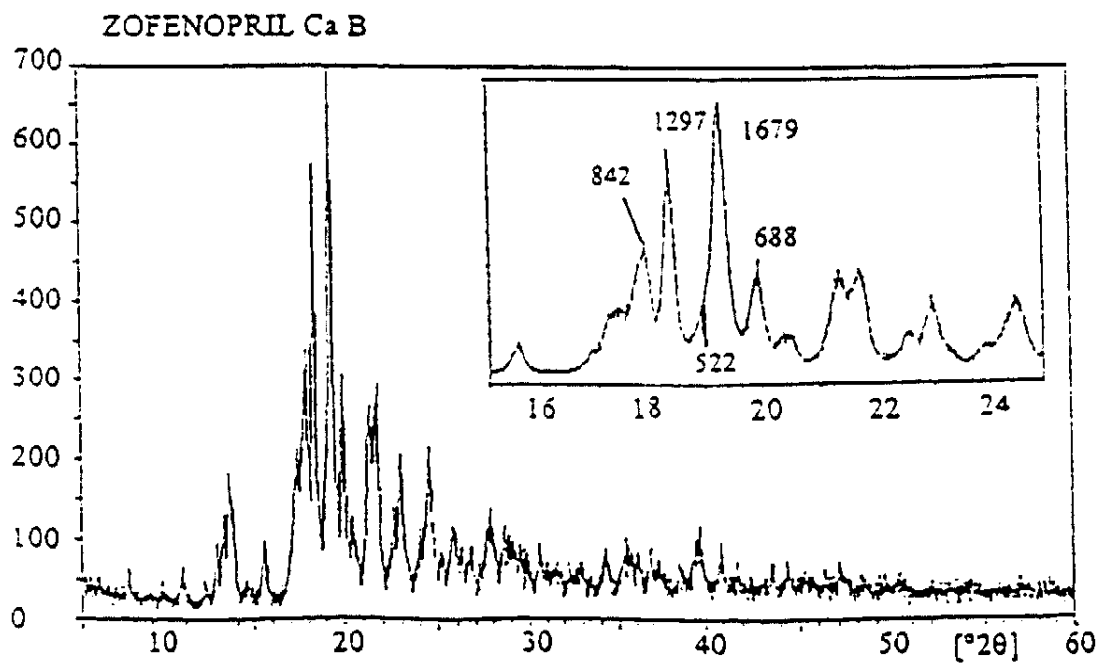
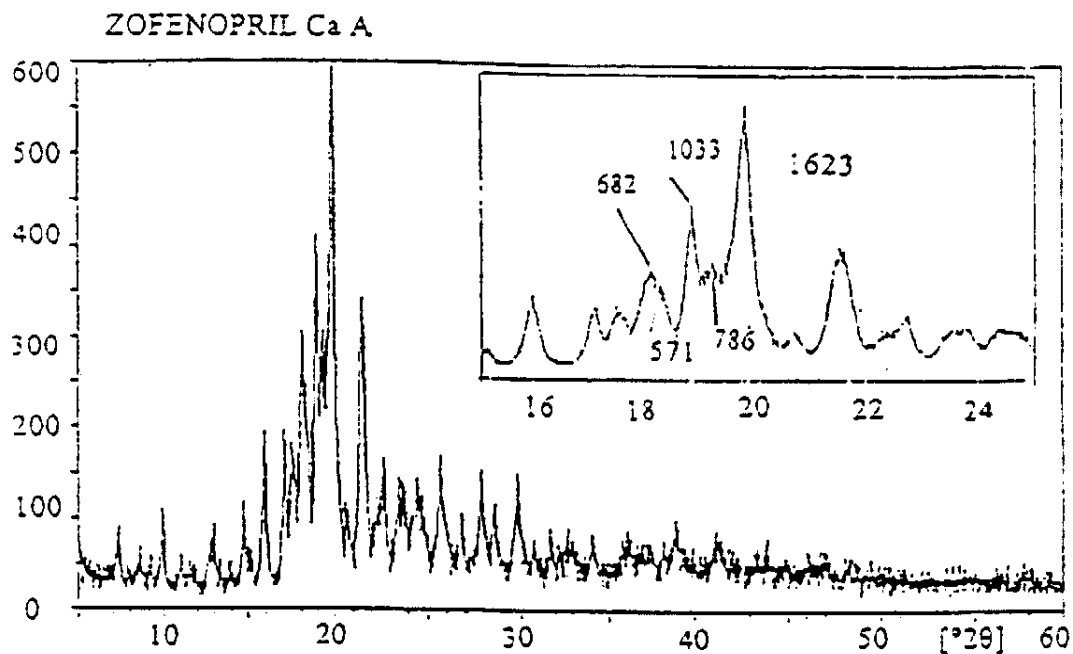
4. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že pH se udržuje na hodnotě 9,5.
5. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároků 2 až 4, **vyznačující se tím**, že aprotickým organickým rozpouštědlem je ethylacetát, isobutylacetát nebo methylenchlorid.
6. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krok b) se provádí v alkoholovém rozpouštědle reakcí s draselnou solí organické kyseliny.
7. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že draselnou solí organické kyseliny je 2-ethylhexanoát draselný a rozpouštědlem je isopropanol.
8. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krok c) se provádí při teplotě 80 až 85 °C.
9. Způsob výroby vápenaté soli zofenoprilu podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že se získává polymorfní forma A vápenaté soli zofenoprilu, mající nižší než 7% obsah polymorfní formy B.

25

4 výkresy

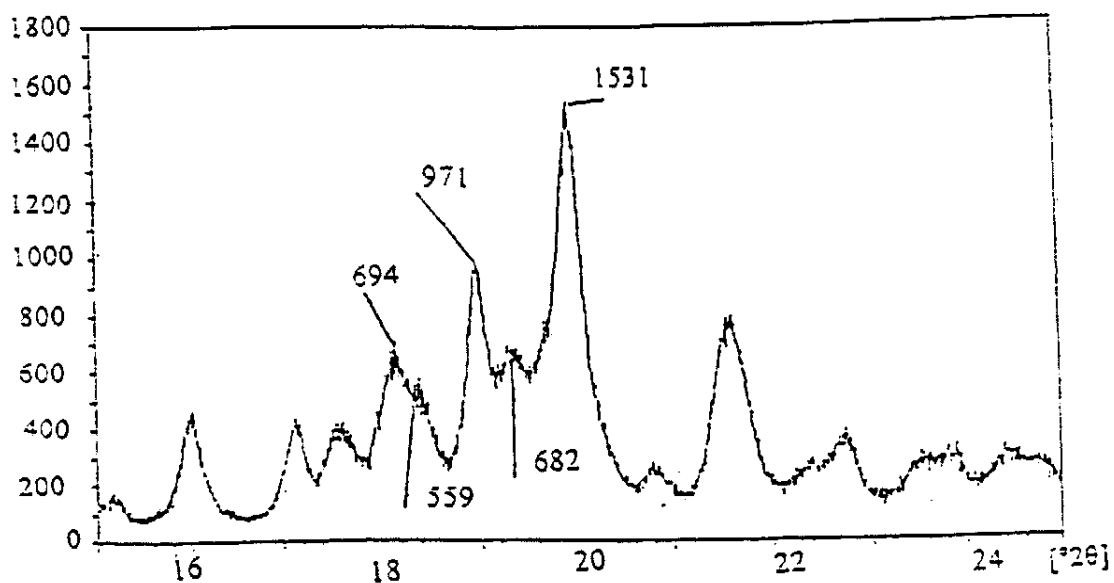


# Obr. 1

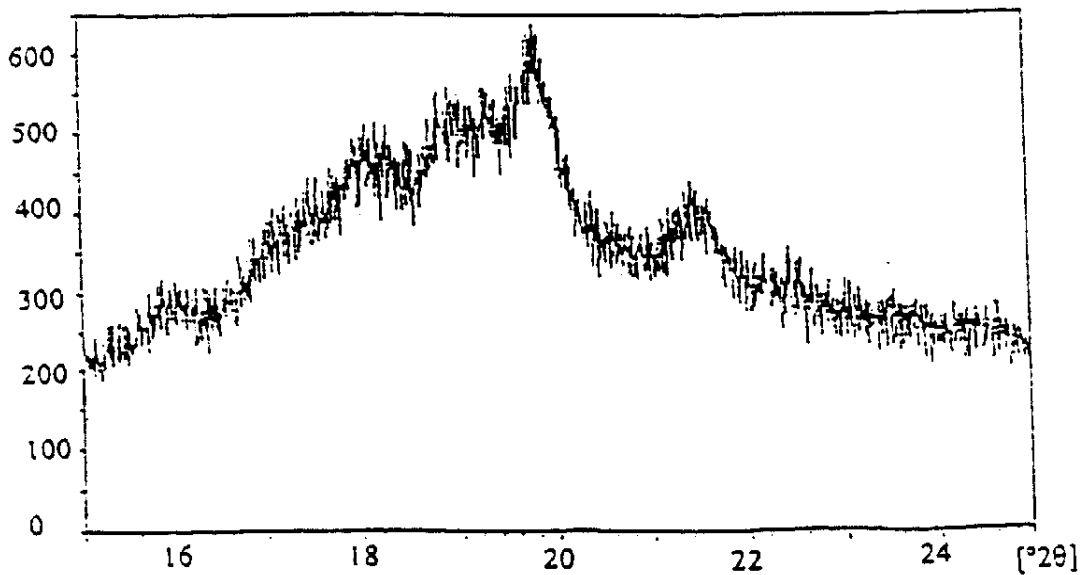


**Obr. 2**

ZOFENOPRIL Ca Polymorfni forma A

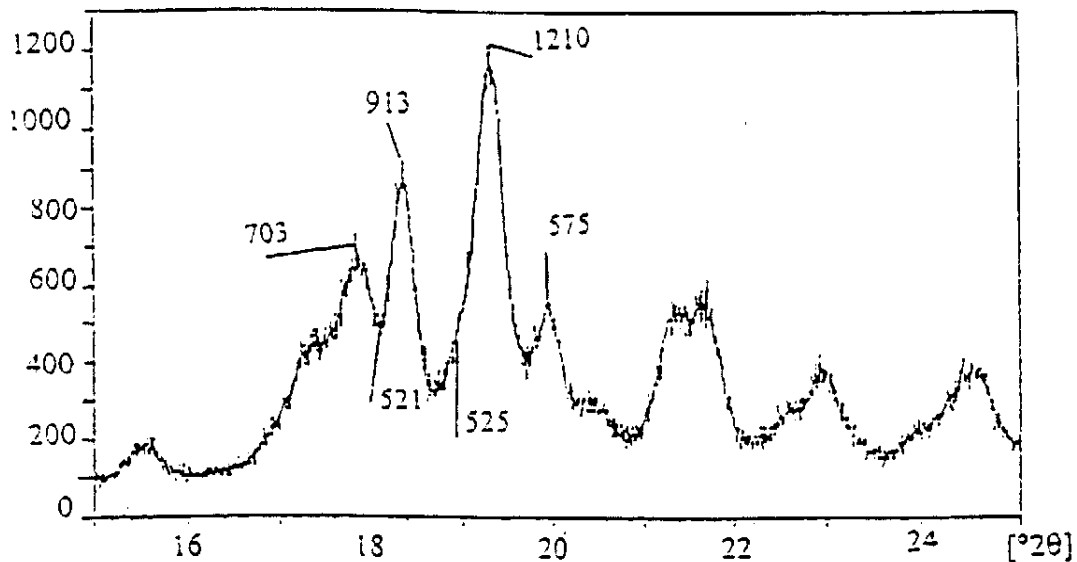


ZOFENOPRIL Ca Polymorfni forma A

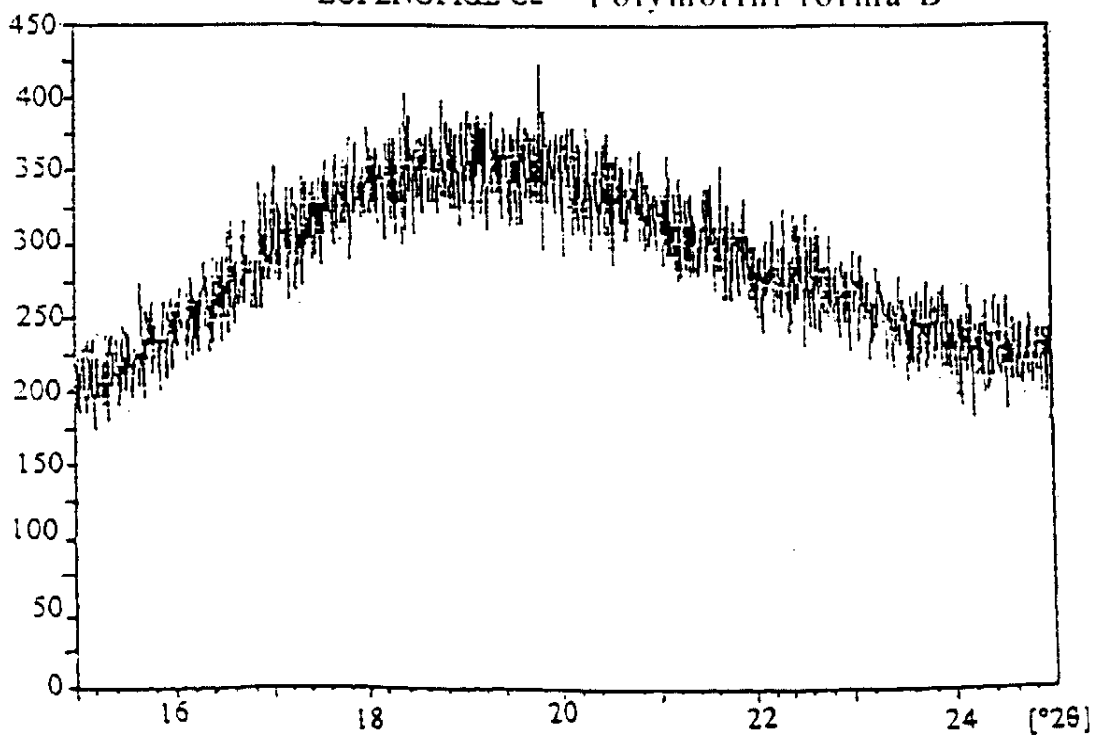


### Obr. 3

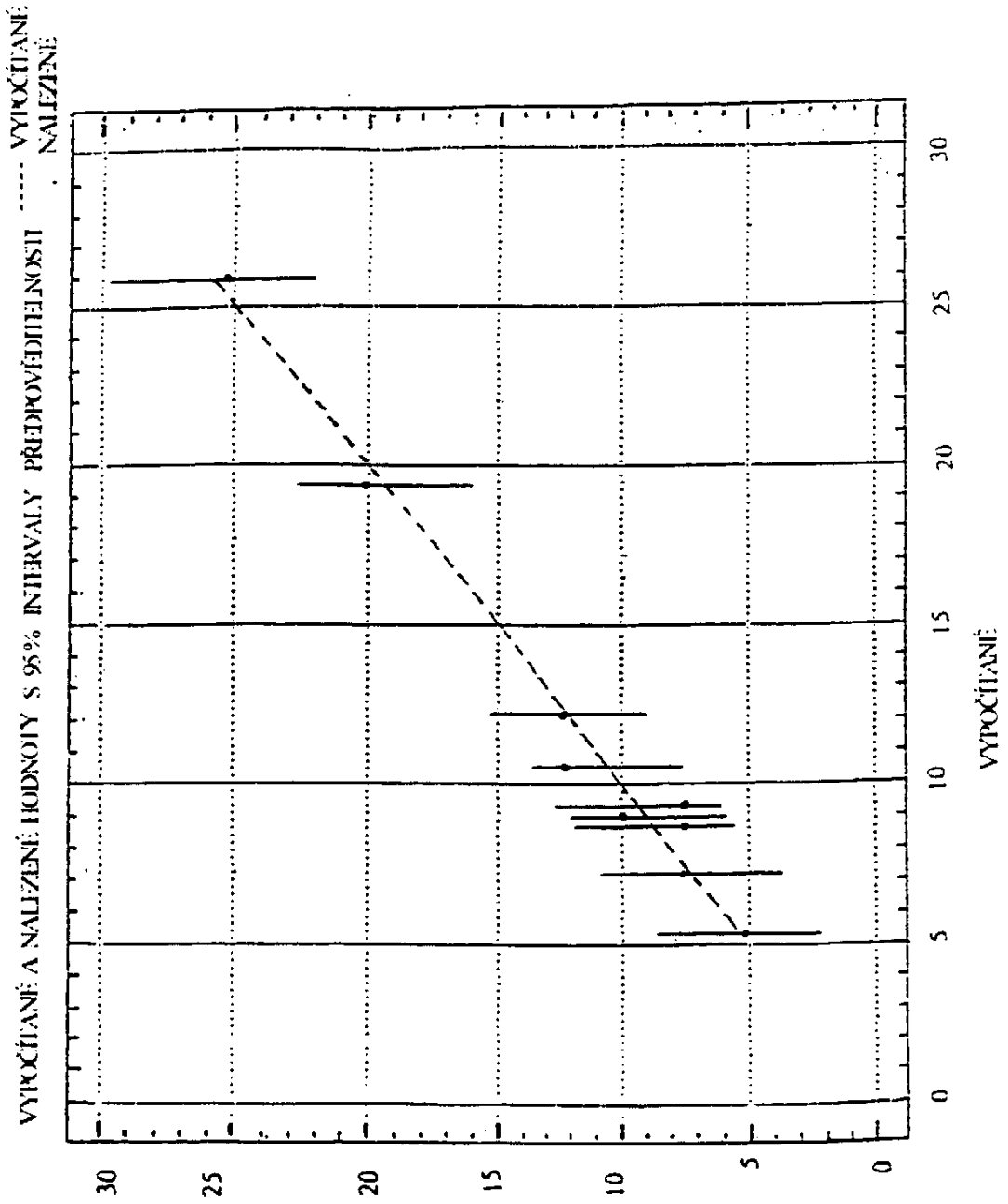
ZOFENOPRIL Ca Polymorfni forma B



ZOFENOPRIL Ca Polymorfni forma B



Obr. 4



Konec dokumentu