

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 22543 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **200700152**

(51) Int. Cl. (2006)

C07D 209/00 A61K 31/403

(22) Datum prijave: **27.06.2007**

A61P 9/00

(45) Datum objave: **31.12.2008**

(72) Izumitelji: **Merslavič Marjo, 8351 Straža pri Novem mestu, SI;**
Bombek Sergeja, 8000 Novo mesto, SI;
Gojak Urška, 1000 Ljubljana, SI;
Smrkolj Matej, 1420 Trbovlje, SI

(73) Imetnik: **Krka, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto,**
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, SI

(54) **NOVE SOLI PERINDOPRILA**

(57) Predloženi izum se nanaša na nove soli perindopri-
la, predvsem na novo Ca sol in nove aminske soli perin-
dopri-la, postopek za njihovo pripravo in na farmacevt-
sko formulacijo, ki vsebuje nove soli.

SI 22543 A

Nove soli perindoprila

Tehnično področje, v katero spada izum

Predloženi izum spada na področje organske kemije in se nanaša na nove soli perindoprila, na postopek priprave novih soli in na farmacevtske oblike, ki vključujejo te soli.

Perindopril je spojina z ACE inhibitornim delovanjem.

Tehnični problem

Obstajala je potreba po novih solih perindoprila, ki se jih pripravi na enostaven in industrijsko sprejemljiv način, ter se jih lahko uporabi pri pripravi novih farmacevtskih oblik, ker zagotavljajo ustrezno biološko razpoložljivost in zagotavljajo ustrezno stabilnost proizvoda.

Stanje tehnike

Perindopril, s kemijskim imenom (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoksikarbonil) butil) amino)-1-oksopropil)oktahidro-1*H*-indol-2-karboksilne kisline, je opisan v EP 49658. Sinteza je večstopenjska in vključuje ločevanje izomer s kolonsko kromatografijo. EP 308341 opisuje izboljšano sintezo perindoprila v obliki *t*-butilaminske soli v industrijskem merilu. Reakcija poteka med *p*-toluensulfonsko soljo benzilnega estra (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline in N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alaninom v prisotnosti trietil amina, N,N-dicikloheksilkarbodiimida ter 1-hidroksibenzotriazola. Po končani reakciji dobijo benzilni ester perindoprila, ki ga reducirajo, liofilizirajo in nato s *t*-butilaminom v etilacetatu pretvorijo v sol.

Polimorfne oblike perindopril *t*-butilaminske soli so opisane v EP 1296947, ki opisuje obliko alfa, pripravljeno iz etil acetata; v EP 1294689, ki opisuje obliko beta, pripravljeno iz diklormetana ali etilacetata; v EP 1296948, ki opisuje obliko gama, pripravljeno iz kloroforma. Firma Azad v patentni prijavi WO 2004/113293 razkriva novi obliki delta in epsilon, ki jih pripravi s kristalizacijo iz *t*-butilmetil etra, ki vsebuje od 0,9 do 2,5% v/v vode.

Kristalizacije iz različnih topil in karakterizacije polimorfov so opisane tudi v Lupinovi patentni prijavi WO 2005/37788.

Firma Cipla v prijavah GB 2395195 in WO 2004/46172 opisuje perindopril t-butilamin monohidrat. EP 1647547 firme Diagen opisuje hidratne oblike pripravljene z liofilizacijo. Priprava polimorfov je opisana tudi v JP 2006-169169, JP 2006-290825, SI 21801, WO 2005/68425, WO 2007/17894, WO 2007/17893, WO 2007/20012, WO 2007/17087, WO 2007/20009.

Aminske soli perindoprila so opisane v WO 2006/97941 in WO 2007/17087.

Formulacije perindoprila so opisane v WO 2005/94793, WO 2005/68490, WO 2006/101462, WO 2007/25695, WO 2007/58634, RU 2280450, RU 2282443

Pri naših raziskavah smo presenetljivo ugotovili, da so nove soli, ki so predmet predloženega izuma, presenetljivo stabilne, kristalinične in uporabne za pripravo farmacevtske formulacije.

Kratek opis slik

Slika 1 je rentgenski praškovni difraktogram Ca soli perindoprila hidroklorida.

Slika 2 je FTIR spekter Ca soli perindoprila hidroklorida.

Slika 3 prikazuje mikroskopsko sliko delcev Ca soli perindoprila hidroklorida.

Slika 4 je rentgenski praškovni difraktogram cikloheptilaminske soli perindoprila

Slika 5 je FTIR spekter cikloheptilaminske soli perindoprila.

Slika 6 prikazuje mikroskopsko sliko delcev cikloheptilaminske soli perindoprila

Slika 7 je rentgenski praškovni difraktogram cikloheksilaminske soli perindoprila

Slika 8 je FTIR spekter cikloheksilaminske soli perindoprila.

Slika 9 prikazuje mikroskopsko sliko delcev cikloheksilaminske soli perindoprila

Slika 10 je rentgenski praškovni difraktogram ciklopentilaminske soli perindoprila.

Slika 11 je FTIR spekter ciklopentilaminske soli perindoprila.

Slika 12 prikazuje mikroskopsko sliko delcev ciklopentilaminske soli perindoprila

Slika 13 je rentgenski praškovni difraktogram sec-butilaminske soli perindoprila.

Slika 14 je FTIR spekter sec-butilaminske soli perindoprila.

Slika 15 prikazuje mikroskopsko sliko delcev sec-butilaminske soli perindoprila

Slika 16 je rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike M1 perindopril erbumina
Slika 17 je rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike M2 perindopril erbumina

Rentgenske praškovne difrakcijske vzorce smo dobili z difraktometrom Phillips PW3040/60 X'Pert PRO z uporabo CuK_α -sevanja 1,541874. FTIR spektre smo posneli z FT-IR System Spectrum GX Perkin Elmer aparatom, resolucija 4 cm^{-1} , območje 4000-400 cm^{-1} , z uporabo KBr ploščic. Velikost delcev smo določali z Malvern Mastersizer instrumentom na osnovi laserske difrakcije.

Opis izuma

Predmet predloženega izuma so nove soli perindopriila, postopek za njihovo pripravo in farmacevtska formulacija, ki vsebuje nove soli.

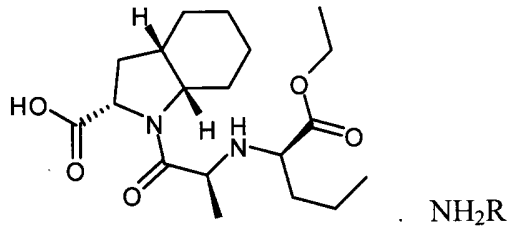
Prvi vidik predloženega izuma je kalcijeva sol perindopriila. Kalcijeva sol je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki je v bistvu prikazan na sliki 1 ali z FTIR spektrom, ki je v bistvu prikazan na sliki 2.

Kalcijeva sol po predloženem izumu se lahko pojavlja v obliki kislih adicijskih soli z organskimi ali anorganskimi kisljinami, kot so npr. HCl, HBr, HI, maleinska kislina, fumarna kislina, prednostno HCl.

Kalcijevo sol po predloženem izumu lahko pripravimo po postopku, ki obsega reakcijo perindopriila, ki se opcijsko lahko nahaja v obliki soli ali hidratov, s kalcijevimi solmi, kot so halogenidi, karbonati, sulfati, acetati, fosfati, prednostno s kalcijevim kloridom, v organskem topilu. Dobljeno reakcijsko zmes segrevamo na temperaturo od 30°C do temperature vrelišča zmesi, ohladimo in izoliramo produkt. Zmes ohladimo na temperaturo od 25°C do -5°C , prednostno od 25°C do 0°C . Ohlajanje je lahko prisilno ali naravno, med mešanjem ali brez mešanja.

Kot organsko topilo lahko uporabimo nitrile, estre, ogljikovodike, halogenirane ogljikovodike, ketone, etre ali zmesi teh topil, kakor tudi zmesi teh topil z vodo. Prednostno uporabljamo estre in nitrile, kot so etil acetat in acetonitril.

Drugi vidik predloženega izuma so nove alkilaminske soli perindopriila, ki so prikazane s strukturno formulo



kjer je R C₅-C₇ cikloalkil ali sec-butil.

Nove soli po predloženem izumu se lahko pripravijo v obliki solvatov, hidratov ali anhidratov. Presenetljivo smo odkrili, da nove aminske soli perindoprila presenetljivo lahko pridobimo v stabilni kristalni obliki, bolj specifično aminske soli se nahajajo v obliki z velikim deležem kristaliničnosti. Nadalje nove soli kažejo izredno kemijsko stabilnost in so zato uporabne za pripravo stabilnih farmacevtskih oblik. Nadaljnja uporaba soli po predloženem izumu je uporaba za čiščenje perindoprila preko teh soli.

Nadaljnji vidik izuma je nova cikloheptilaminska sol perindoprila, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 4,0, 9,0, 14,1, 15,2, 16,8, 18,1, 21,0, 24,1 ± 0,2 stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami, kot so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1

No.	Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	4,0	22,12	18
2	9,0	9,81	46
3	14,1	6,28	41
4	15,2	5,81	47
5	16,8	5,27	41
6	18,1	4,90	57
7	21,0	4,23	57
8	24,1	3,70	100

Nadalje je cikloheptilaminska sol okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 4 ali z FTIR spektrom kot je v bistvu prikazan na sliki 5.

Nadaljnji vidik izuma je nova cikloheksilaminska sol perindoprila, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 4,1, 8,1, 9,3, 15,2, 18,8, 21,1, 22,2, 24,3 \pm 0,2 stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami kot so prikazani v Tabeli 2.

Tabela 2

No.	Pos. [$^{\circ}$ 2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	4,1	21,79	13
2	8,1	10,95	25
3	9,3	9,50	13
4	15,2	5,84	17
5	18,8	4,73	17
6	21,1	4,22	14
7	22,2	4,01	12
8	24,3	3,66	100

Nadalje je cikloheksilaminska sol okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 7 ali z FTIR spektrom kot je v bistvu prikazan na sliki 8.

Nadaljnji vidik izuma je nova ciklopentilaminska sol perindoprila, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 8,1, 9,2, 16,9, 19,1, 19,8, 21,3, 22,8, 24,4 \pm 0,2 stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami, kot so prikazani v Tabeli 3.

Tabela 3

No.	Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	8,1	10,92	21
2	9,2	9,59	100
3	16,9	5,26	34
4	19,1	4,64	47
5	19,8	4,49	24
6	21,3	4,18	39
7	22,8	3,91	31
8	24,4	3,65	65

Nadalje je ciklopentilaminska sol okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 10 ali z FTIR spektrom, kot je v bistvu prikazan na sliki 11.

Nadaljnji vidik izuma je nova sec-butilaminska sol perindopрила, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 5,0, 8,6, 9,3, 15,3, 20,4, 20,8, 22,4, 24,2, $26,1 \pm 0,2$ stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami, kot so prikazani v Tabeli 4.

Tabela 4

No.	Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	5,0	17,50	5
2	8,6	10,29	23
3	9,3	9,47	100
4	15,3	5,80	45
5	20,4	4,35	29
6	20,8	4,26	19
7	22,4	3,98	34
8	24,2	3,68	40
9	26,1	3,42	10

Nadalje je sec-butilaminska sol perindoprila okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 13 ali z FTIR spektrom kot je v bistvu prikazan na sliki 14.

Predmet izuma je nadalje tudi postopek za pripravo novih aaminskih soli perindoprila po predloženem izumu, ki obsega dodatek ustreznega amina k raztopini perindoprila v organskem topilu, segrevanje dobljene reakcijske zmesi do temperature med 30°C in temperaturo vrelišča reakcijske zmesi, ohlajanje reakcijske zmesi in izolacijo produkta.

Kot organsko topilo lahko uporabimo nitrile, estre, ogljikovodike, halogenirane ogljikovodike, ketone, etre ali zmesi teh topil, kakor tudi zmesi teh topil z vodo. Prednostno uporabljamo estre in nitrile, kot so etil acetat in acetonitril.

Zmes ohladimo na temperaturo od 25°C do -5°C, prednostno od 25°C do 0°C. Ko kristalizacijsko zmes ohladimo na želeno temperaturo, jo mešamo pri tej temperaturi še nadaljnjih 15 minut do 24 ur, prednostno 1 do 12 ur.

Izpadli produkt izoliramo in sušimo pri znižanem tlaku, prednostno od 30 do 100mbar in pri temperaturi pod 50°C, prednostno pri temperaturi od 30°C do 45°C. Sušimo toliko časa, da dosežemo konstantno težo produkta. Vsebnost vode v produktu po sušenju je v primeru anhidričnega produkta manj kot 1%, prednostno manj kot 0,5%; v primeru hidratov pa manj kot 5%, prednostno manj kot 4%.

Nadaljnji vidik izuma je nova polimorfna oblika perindopril erbumina M1, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 4,2, 16,6, 21,1, 21,6, 25,4, 27,2 ± 0,2 stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami, kot so prikazani v Tabeli 5.

Tabela 5

No.	Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	4,2	21,06	25

2	16,6	5,33	100
3	21,1	4,21	16
4	21,6	4,11	9
5	25,4	3,51	4
6	27,2	3,28	13

Nadalje je nova polimorfna oblika M1 perindopril erbumina okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 16.

Polimorfno obliko perindopril erbumina M1 pripravimo z maceracijo v acetonitrilu ali etil acetatu.

Nadaljnji vidik izuma je nova polimorfna oblika perindopril erbumina M2, ki je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, ki ima vrhove pri okoli 4,2, 16,6, 20,8, 25,0, $29,3 \pm 0,2$ stopinj dva-theta. Nadalje je okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difrakcijskim vzorcem, in ima vrhove z relativnimi intenzitetami, kot so prikazani v Tabeli 6.

Tabela 6

No.	Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
1	4,2	20,97	15
2	16,6	5,33	100
3	20,8	4,27	65
4	25,0	3,56	20
5	29,3	3,05	5

Nadalje je nova polimorfna oblika M2 perindopril erbumina okarakterizirana z rentgenskim praškovnim difraktogramom kot je v bistvu prikazan na sliki 17.

Polimorfno obliko M2 pridobimo pri shranjevanju oblike M1 pri zaprtih pogojih, pri sobni temperaturi, daljše časovno obdobje.

Velikost delcev perindopril soli, pripravljenih v smislu predloženega izuma, je lahko v območju od 0,1–300 mikrometrov, prednostno 5-150 mikrometrov, najbolj prednostno 20-100 mikrometrov. Velikost pripravljenih delcev je odvisna tudi od hitrosti ohlajanja raztopine. V kolikor potrebujemo manjše delce, jih lahko zmeljemo ali mikroniziramo, po izbiri skupaj z drugimi ekscipienti.

Kot izhodni perindopril lahko uporabimo surov produkt dobljen po kateremkoli poznanem postopku, npr. sintezni postopki, ki jih lahko uporabimo so opisani v WO 05/113500 in WO 2007/62865, ali katerikoli poznano polimorfno obliko, kakor tudi solvate ali hidrate perindoprila., kakor tudi druge soli perindoprila.

Nove soli perindoprila, ki so predmet predloženega izuma, lahko uporabimo kot terapevtsko učinkovino, ki jo skupaj z farmacevtsko sprejemljivim nosilcem lahko uporabimo kot zdravilo. To se lahko uporablja za zdravljenje kardiovaskularnih bolezni, še posebej za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja.

Predmet predloženega izuma je nadalje farmacevtska formulacija, ki vsebuje nove aminske soli perindoprila ali kalcijevo sol perindoprila po predloženem izumu, kakor tudi njihove kombinacije z indapamidom. Kot farmacevtsko sprejemljive pomožne snovi lahko uporabimo snovi, ki so v splošnem poznane povprečnemu strokovnjaku s področja farmacije.

Farmacevtsko formulacijo lahko pripravimo po postopkih, ki so znani povprečnemu strokovnjaku s področja farmacije kot so direktno kompaktiranje, suha granulacija ali mokra granulacija. Farmacevtske formulacije, ki vsebujejo nove soli po predloženem izumu, lahko pripravimo po primerih opisanih v stanju tehnike kot so WO2005/094793, FR 2771010 in GB 2394660.

Farmacevtske oblike v smislu predloženega izuma vsebujejo vsaj eno od pomožnih snovi, izbranih iz skupine polnil ali nosilcev, veziv, razgrajeval, stabilizatorjev, maziv, drsil, površinsko aktivnih snovi, sladil, arom itd.

Polnila so lahko izbrana (toda nanje niso omejena) iz laktoze v različnih oblikah (brezvodna, monohidratna, laktoza posušena z razprševanjem itd.), mikrokristalne celuloze, uprašene celuloze, silicificirane mikrokristalne celuloze, škrobov, kalcijevega fosfata, kalcijevega hidrogenfosfata, kalcijevega karbonata, saharoze, glukoze, fruktoze, dekstratov, maltodekstrinov, drugih sladkorjev kot so manitol, laktitol, ksilitol, sorbitol, kalcijev laktat ali kombinirana polnila. Farmacevtska oblika prednostno vsebuje 60 – 80 % laktoze monohidrat in 15 - 30 % mikrokristalne celuloze.

Farmacevtska oblika v smislu izuma lahko obsega tudi veziva, kot na primer povidon, mikrokristalno celulozo, hidroksietil celulozo, hidroksipropil celulozo, nizko substituirano hidroksipropil celulozo, hidroksipropilmetil celulozo ali druge celulozne etre, škrob, predželatiniran škrob, želatino, polimetakrilat ali zmes veziv.

Nadalje so lahko prisotna tudi razgrajevala in/ali superrazgrajevala, kot so škrobi (npr. koruzni škrob, krompirjev škrob), modificirani škrobi (natrijev škrobni glikolat), modificirana celuloza (kroskarmeloza, t.j. zamrežena natrijeva karboksimetil celuloza), zamrežen polivinilpirolidon (krospovidon), mikrokristalna celuloza, natrijeva karboksimetil celuloza, Amberlite[®], alginska kislina, natrijev alginat, guar gumi, gelan gumi, Xanthan SM[®] ali kalcijev silikat. Prednostno je, da pomožne snovi vključujejo vsaj eno razgrajevalo ali superrazgrajevalo izbrano izmed kroskarmeloze, krospovidona in mikrokristalne celuloze. Še bolj prednostno je, da je uporabljeno superrazgrajevalo krospovidon v količini 2 - 10 %, še bolj prednostno 4 – 9 %.

Nadalje so lahko kot ekscipienti prisotna maziva, kot je stearinska kislina, magnezijev stearat, kalcijev stearat, natrijev lavrilsulfat, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano ricinovo olje, natrijev stearil fumarat, smukec, makrogoli. Prednostno je, da ekscipienti vključujejo vsaj eno mazivo, izbrano izmed magnezijevega stearata, natrijevega stearil fumarata ali smukca..

H kompoziciji v smislu izuma lahko dodamo tudi drsila. Izbrani so lahko iz skupine, ki obsega smukec, silicijev dioksid različnih vrst (kot je koloiden ali oborjen silicijev dioksid) itd.

Ekscipienti imajo lahko več funkcij, t.j. en ekscipient je lahko polnilo in dodatno vezivo, vezivo in razgrajevalo itd.

Za pripravo farmacevtskih kompozicij lahko uporabimo katerikoli primeren postopek, npr. direktno stiskanje, mokro (vodno ali alkoholno) ali suho granuliranje itd.

Farmacevtska oblika je prisotna v ovojnini, pri čemer je prednostni pretisni omot. Kompozicija je lahko zaprta v materialu, ki je znatno neprepusten za izmenjavo plina, kot pakiranje, ki ima atmosfero z zahtevano zmanjšano vsebnostjo kisika. Prednostno se pakiranje, ki je znatno neprepustno za izmenjavo plina izbere iz skupine, katero sestavlja/jo Al/Al pretisni omot, Al-polikloro-3-fluoroetilen homopolimer/PVC laminatni pretisni omot ali steklenička.

Predloženi izum je ponazorjen z naslednjimi izvedbenimi primeri, ne da bi bil omejen z njimi.

Primeri

Priprava perindopril erbumina

Primer 1

2-metilpropan-2-aminska sol perindopriila ((2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1R)-1-(etoksikarbonil)butil)amino)-1-oksopropil)oktahidro-1H-indol-2-karboksilna kislina) ali perindopril erbumin

K 7,44 g (2S,3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline v 80 ml diklorometana pri 20 – 25°C dodamo 5,84 ml trimetilklorsilana in 6,4 ml trietilamina ter mešamo pri 20 – 25°C dve uri. Po dveh urah dodamo 5,54 ml trietilamina, suspenzijo ohladimo na -15°C in dolijemo ohlajeno na -15°C suspenzijo 11 g hidroklorid N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanil klorida v 80 ml diklorometana ter nadaljujemo z mešanjem pri 0 do-5°C dve uri. Reakcijsko raztopino segrejemo na 0°C, odfiltriramo izpadli trietilamin hidroklorid, ki ga speremo z 20 mL diklorometana in filtratu dodamo 66 mL vode v kateri smo raztopili 1,6 g NaOH ter naravnamo pH na 4,2 z 20 % raztopino NaOH. Organsko fazo ločimo in vodni sloj še dvakrat speremo z 40 mL diklorometana. Združene diklorometanske sloje uparimo, preostanek raztopimo v 250 ml isopropil acetat, neraztopljeni del odfiltriramo in filtratu dodamo 4,4 mL t-butilamina. Izpadle kristale raztopimo pri vrelišču raztopine in bistro raztopino ohladimo na 10 – 20 °C in nadaljujemo z mešanjem dve uri. Po dveh urah izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 30 ml isopropilacetata in posušimo pri 35 – 40°C v zračnem sušilniku. Dobimo 15,3 g perindopril erbumina α oblike in čistosti več kot 99 %, vsebnost posameznih nečistoč ne več kot 0,1 %.

Primer 2

Perindopril erbumin

K suspenziji (2aS,3aS,7aS)-oktahidro-1H-indole-2-karboksilne kisline (1,86 g 0.011M) v 40 ml diklorometana dodamo trimetilklorsilan (2,93 ml 0,22 M) in trietilamin (3,07 mL, 0.022 M) ter nadaljujemo z mešanjem 3 ure pri 20 -25°C. Po 3 urah k ohlajeni suspenziji na -10°C

dodamo ohlajeno raztopino predhodno pripravljene aktiviranega N-((S)-1-karbetoksibutil)-(S)-alanina, ki smo ga pripravili na naslednji način :

raztopino N-((S)-1-karbetoksibutil)-(S)-alanina (2,17 g, 0.01 M), imidazola (2,73 g, 0.04 M) v 40 mL of diklorometana ohladimo na -10°C in dodamo tionil klorid (076 mL, 0.0115 M) ter nadaljujemo z mešanje 2 uri pri 20 – 25°C. Po dveh urah odfiltriramo imidazol hidroklorid in filtrat ohladimo na -10°C

Po končanem dodajanju aktiviranega N-((S)-1-karbetoksibutil)-(S)-alanina nadaljujemo z mešanjem 3 ure pri -10°C in nato še 18 ur pri 20 – 25°C. Po končani reakciji dodamo 25 ml vode, naravnamo pH na 5-6 z 20% raztopino NaOH, ločimo sloja in vodni sloj še dvakrat ekstrahiramo s 15 ml diklorometana. Združenim organskim slojem odparimo hlapne komponente, oljnati preostanek suspendiramo v 75 ml acetonitrila, neraztopljeni del odfiltriramo in filtratu dodamo t-butilamin (1,11 ml 0,01M). Suspenzijo segrejemo do vrelišča raztopine, bistro raztopino ohladimo na 20 – 25°C in izpadle kristale odfiltriramo. Po sušenju pri 40 -45°C dobimo 2,69 g perindopril erbumina.

Primer 3

Perindopril erbumin

6,0 g Perindopril erbumina raztopimo v zmesi topil etilacetata (90 ml) in vode (1,2ml) ter dodamo *terc*-butilamin (0,1ml). Reakcijsko zmes pogrejemo do refluxa. Raztopimo ohladimo na sobno temperaturo in maceriramo pri sobni temperaturi čez noč. Ohladimo na 3°C in maceriramo še dve uri pri tej temperaturi. Ohlajeno oborino odfiltriramo in dobro potlačimo na filtru. Dobro predrobljen produkt sušimo v vakuumskem sušilniku na 40°C čez noč. Dobimo 5,48 g (91%) perindopril erbumin (KF=0,82%).

Primer 4

Perindopril erbumin

3,0 g Perindopril erbumina raztopimo v zmesi topil isopropilacetata (45ml) in vode (0,6ml). Reakcijsko zmes pogrejemo do refluxa. Raztopimo ohladimo na sobno temperaturo in maceriramo pri sobni temperaturi čez noč. Ohladimo na -10°C in maceriramo še 4 ure pri tej temperaturi. Ohlajeno oborino odfiltriramo in dobro potlačimo na filtru. Odnučan produkt

sušimo v vakuumskem sušilniku na 40°C čez noč. Dobimo 2,81 g (93%) perindopril erbumin (KF=0,85%).

Priprava perindoprila

Primer 5

Priprava perindoprila iz perindopril erbumina

151,2 g Perindopril erbumina suspendiramo v 1500 ml etanola in dokapamo 11,2 ml H₂SO₄ pri temperaturi 20 -25 °C in nadaljujemo z mešanjem še 1,5 ure. Izpadlo oborino odfiltriramo in filtrat uparimo. Oljnatemu preostanku dodamo 625 ml diklorometana in 625 ml vode ter naravnamo pH na 4,2 z 10 % raztopino NaOH. Organski sloj ločimo in vodni sloj ponovno ekstrahiramo z 500 mL diklorometana. Združene organske sloje uparimo in dobimo 125,3 g penastega preostanka perindoprila.

Primer 6

Priprava perindoprila iz perindopril erbumina s CaCl₂

5,5 g perindopril erbumina suspendiramo v 82 ml etilacetata, dodamo 1,375 g kalcijevega klorida heksahidrata in suspenzijo segrejemo do vrelišča suspenzije. Suspenzijo ohladimo na 20 – 25°C in nadaljujemo z mešanjem dve uri. Oborino odfiltriramo, filtratu dodamo 40 ml vode, naravnamo pH na 5, sloja ločimo in vodni sloj ponovno ekstrahiramo s 40 ml etilacetata. Združene etilacetatne sloje uparimo in dobimo 3,27g penastega preostanka perindoprila.

Priprava aaminskih soli perindoprila

Primer 7

Priprava cikloheksilaminske soli perindoprila

88,34 g perindoprila, dobljenega po zgoraj opisanem postopku (sinteza po primeru 1 ali 2, kjer diklormetanske sloje po ekstrakciji združimo in uparimo) raztopimo v 1700 ml

acetonitrila in dodamo 29 ml cikloheksilamina ter suspenzijo segrejemo do vrelišča raztopine. Bistvo raztopino ohladimo na 20 – 25°C in nadaljujemo z mešanjem še dve uri in izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 2x200ml a acetonitrila in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40°C. Dobimo 93 g cikloheksilaminske soli perindopriila, HPLC čistote 99,8 %.

Primer 8

Priprava (+/-)sec-butilaminske soli perindopriila

41,6 g perindopriila, dobljenega po zgoraj opisanem postopku (sinteza po primeru 1 ali 2, kjer diklormetanske sloje po ekstrakciji združimo in uparimo) raztopimo v 627 ml acetonitrila in dodamo 11,48 ml(+/-)sec-butilamina ter suspenzijo segrejemo do vrelišča raztopine. Bistvo raztopino ohladimo na 20 – 25°C in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Suspenzijo ohladimo na 10 – 15 °C in izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 100 ml ohlajenega acetonitrila in posušimo. Dobimo 43 g (+/-)sec-butilaminske soli perindopriila, HPLC čistote 99,9 %.

Primer 9

Priprava ciklopentilaminske soli perindopriila

41,6 g perindopriila, dobljenega po zgoraj opisanem postopku raztopimo v 627 ml acetonitrila in dodamo 11,2 ml ciklopentilamina ter suspenzijo segrejemo do vrelišča raztopine. Bistvo raztopino ohladimo na 20 – 25°C in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Suspenzijo ohladimo na 10 – 15 °C in izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 100 ml ohlajenega acetonitrila. Ponovno suspendiramo v 310 ml acetonitrila in oborino odfiltriramo in posušimo. Dobimo 20 g ciklopentilaminske soli perindopriila, HPLC čistote 99,9 %.

Primer 10

Priprava cikloheptilaminske soli perindopriila

41,6 g perindopriila, dobljenega po zgoraj opisanem postopku raztopimo v 627 ml acetonitrila in dodamo 14,47 ml cikloheptilamina ter suspenzijo segrejemo do vrelišča raztopine. Bistvo raztopino ohladimo na 20 – 25°C in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Suspenzijo

ohladimo na 10 – 15 °C in izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 100 ml ohlajenega acetonitrila in posušimo. Dobimo 49,7g cikloheptilaminske soli perindoprila, HPLC čistote 99,9 %.

Priprava Ca soli perindoprila

Primer 11

Priprava kalcijeve soli perindopril hidroklorida

110 g perindopril erbumina suspendiramo v 1650 ml etilacetata, dodamo 27,5 g kalcijevega klorida heksahidrata in suspenzijo segrejemo do vrelišča suspenzije. Suspenzijo ohladimo na 20 -25°C in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Oborino odfiltriramo, filtrat uparimo in oljnat preostanek raztopimo v 1500 ml etilacetata ter v raztopino uvedemo 10, 2 g vodikovega klorida. Izpadlo oborino po dveh urah mešanja pri 20 – 25 °C odfiltriramo, speremo z 100 ml etilacetata in posušimo v vakuumu.

Dobimo 96,5 g kalcijeve soli perindopril hidroklorida, HPLC čistote 99,4 %.

Primer 12

Priprava kalcijeve soli perindoprila

5,5 g perindopril erbumina suspendiramo v 82 ml etilacetata, dodamo 1,375 g kalcijevega klorida heksahidrata in suspenzijo segrejemo do vrelišča suspenzije. Suspenzijo ohladimo na 20 -25°C in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Oborino odfiltriramo in filtrat uparimo. Dobimo 4,9 g steklaste kalcijeve soli perindoprila.

Priprava polimorfne oblike perindopril erbumina M1

Primer 13

10g Perindopril erbumina maceriramo v 100 mL acetonitrila 10ur, nato produkt odfiltriramo.

Primer 14

10g Perindopril erbumina maceriramo v 100 mL etil acetata 10ur, nato produkt odfiltriramo.

Priprava polimorfne oblike perindopril erbmina M2

Primer 15

Polimorfno obliko M1 hranimo pri zaprtih pogojih na sobni temperaturi 7 mesecev.

Primeri formulacij z novimi solmi perindoprila po predloženem izumu

Formulacije s perindopril erbuminom

	F1	F2
	Količina (mg/tableto)	Količina (mg/tableto)
Perindopril erbumin	4,00*	4,00*
Mikrokristalna celuloza	22,50	22,50
Laktoza monohidrat	63,26	63,78
Krospovidon	8,00	8,00
Natrijev hidrogenkarbonat	1,52	-
Kalcijev klorid heksahidrat	-	1,00
Koloidni silicijev dioksid, brezvodni	0,27	0,27
Magnezijev stearat	0,45	0,45
Masa tablete	100,00	100,00

* ustreza 3,34 mg perindoprila

Primer F1: Formulacija je pripravljena z vlažno granulacijo. Zmes mikrokristalne celuloze, laktoze in krospovidona granuliramo z vodno ali etanolno-vodno raztopino perindopril erbumina in natrijevega hidrogenkarbonata v molskem razmerju 1 : 2.

Primer F2: Formulacija je pripravljena z vlažno granulacijo. Zmes mikrokristalne celuloze, laktoze in krospovidona granuliramo z vodno ali etanolno-vodno raztopino perindopril erbumina in kalcijevega klorida v molskem razmerju 2 : 1. Granulirno tekočino pripravimo,

tako da v vodo ali etanolno vodno raztopino dodamo perindopril erbumin in kalcijev klorid v molskem razmerju 2 : 1 in mešamo, dokler ne nastane bistra raztopina.

Formulacije s kalcijevo soljo perindoprila hidroklorida

	F3	F4
	Količina (mg/tableto)	Količina (mg/tableto)
Kalcijeva sol perindoprila hidroklorida	3,84*	3,84*
Mikrokristalna celuloza	22,50	22,50
Laktoza monohidrat	66,42	71,42
Krospovidon	5,00	-
Natrijev hidrogenkarbonat	1,52	1,52
Koloidni silicijev dioksid, brezvodni	0,27	0,27
Magnezijev stearat	0,45	0,45
Masa tablete	100,00	100,00

* ustreza 3,34 mg perindoprila

Primer F3: Formulacija je pripravljena z vlažno granulacijo. Zmes mikrokristalne celuloze, laktoze in krospovidona granuliramo z vodno ali etanolno-vodno raztopino kalcijeve soli perindoprila hidroklorida in natrijevega hidrogenkarbonata v molskem razmerju 1 : 4.

Primer F4: Formulacija je pripravljena z direktnim tabletiranjem. Homogeno zmešamo kalcijevo sol perindoprila hidroklorida, mikrokristalno celulozo, laktozo, natrijev hidrogenkarbonat, koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat.

Formulacije s kalcijevo soljo perindoprila

	F5
	Količina (mg/tableto)
Kalcijeva sol perindoprila	3,52*

Mikrokristalna celuloza	22,50
Laktoza monohidrat	73,26
Koloidni silicijev dioksid, brezvodni	0,27
Magnezijev stearat	0,45
Masa tablete	100,00

* ustreza 3,34 mg perindoprila

Primer F5: Formulacija je pripravljena z direktnim tabletiranjem. Homogeno zmešamo kalcijeva sol perindoprila, mikrokristalno celulozo, laktozo monohidrat, koloidni silicijev dioksid, brezvodni in magnezijev stearat.

Formulacija s cikloheksilaminsko soljo perindoprila

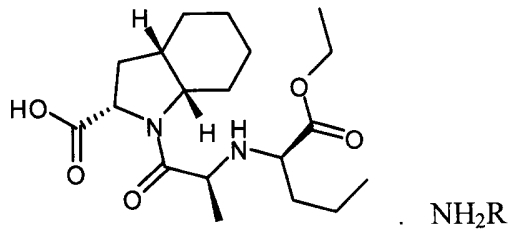
	F6
	Količina (mg/tableto)
Cikloheksilaminska sol perindoprila	4,24*
Mikrokristalna celuloza	22,50
Laktoza monohidrat	70,05
Natrijev hidrogenkarbonat	0,76
Smukec	2,00
Magnezijev stearat	0,45
Masa tablete	100,00

* ustreza 3,34 mg perindoprila; kot aminska sol perindoprila lahko uporabimo katerokoli sol po predloženem izumu v količini, ki ustreza 3,34mg perindoprila.

Primer F6: Formulacija je pripravljena z direktnim tabletiranjem. Homogeno zmešamo cikloheksilaminsko sol perindoprila, ekvimolarno količino natrijevega hidrogenkarbonata, mikrokristalno celulozo, laktozo, smukec in magnezijev stearat.

Patentni zahtevki

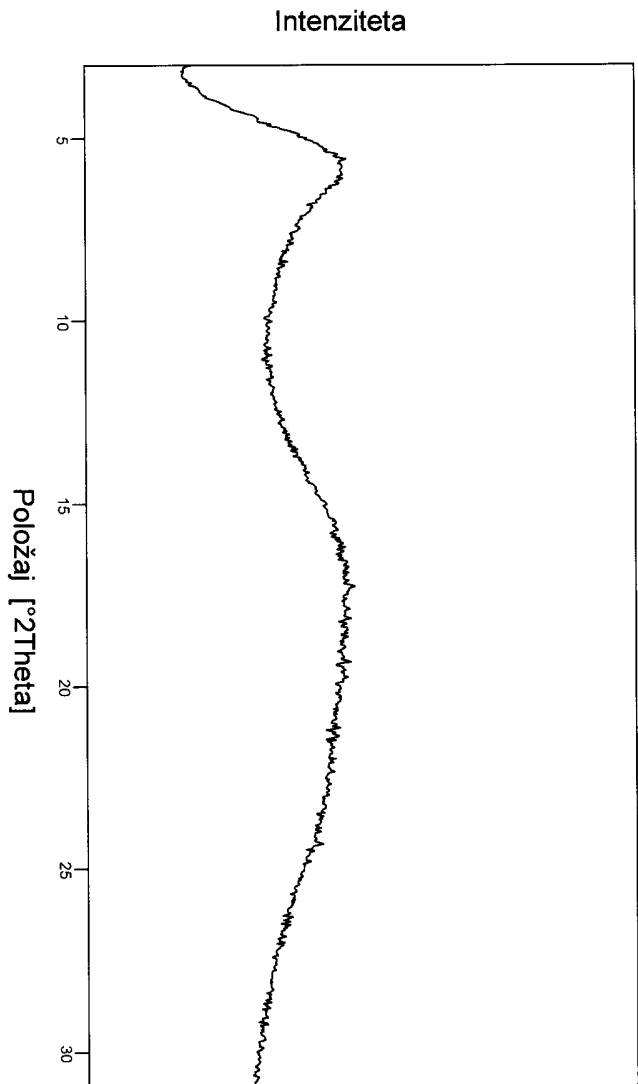
1. Ca sol perindopрила
2. Alkilaminske soli perindopрила, ki so prikazane s strukturno formulo



kjer je R C₅-C₇ cikloalkil ali sec-butil

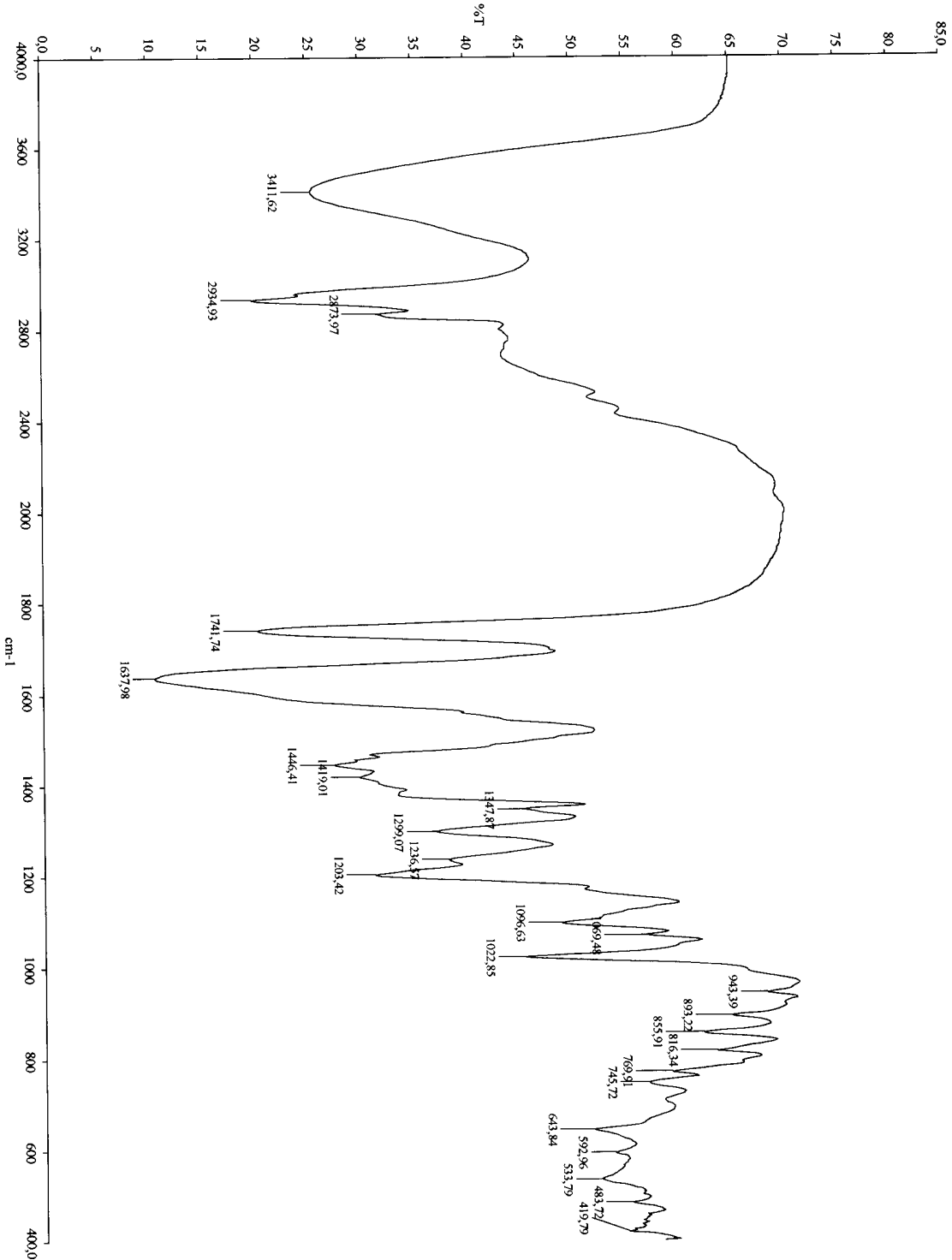
3. Farmacevtska formulacija, ki vsebuje nove soli po zahtevkih od 1 do 2.
4. Uporaba soli kot so definirane v zahtevkih 1 do 2. za pripravo zdravila za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj.

1117



Slika 1

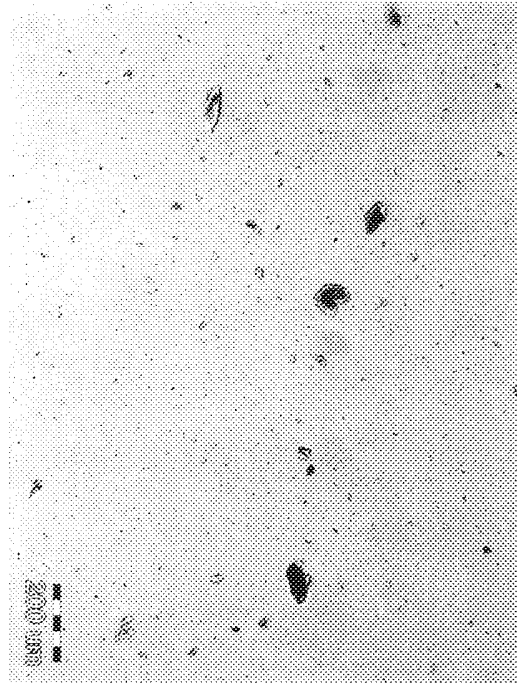
2117



Slitka 2

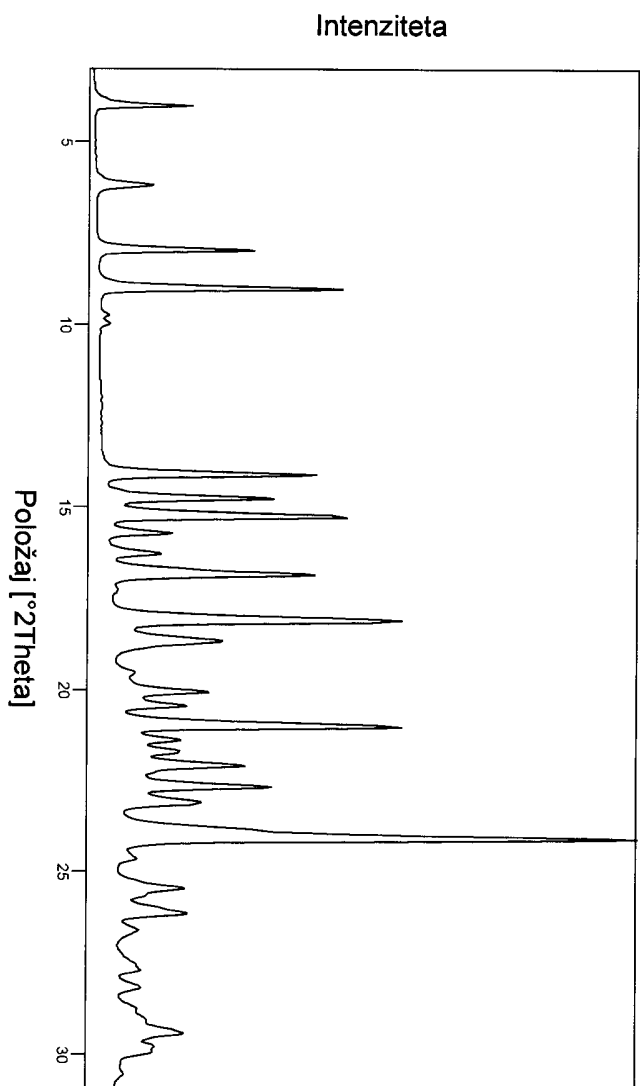
3/A

3/17/2008



Sika 3

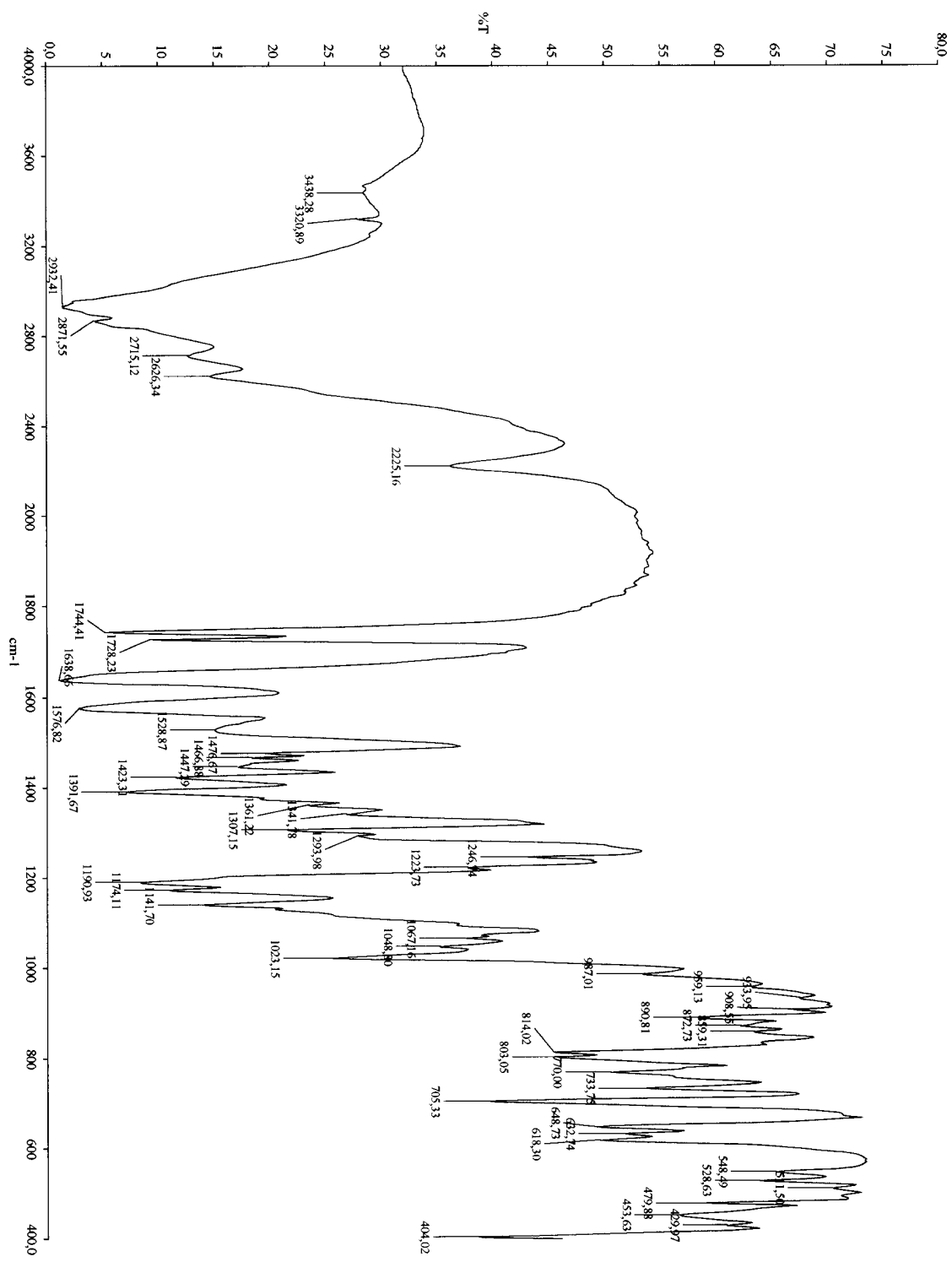
4117



Slika 4

5/17

Sluka 5

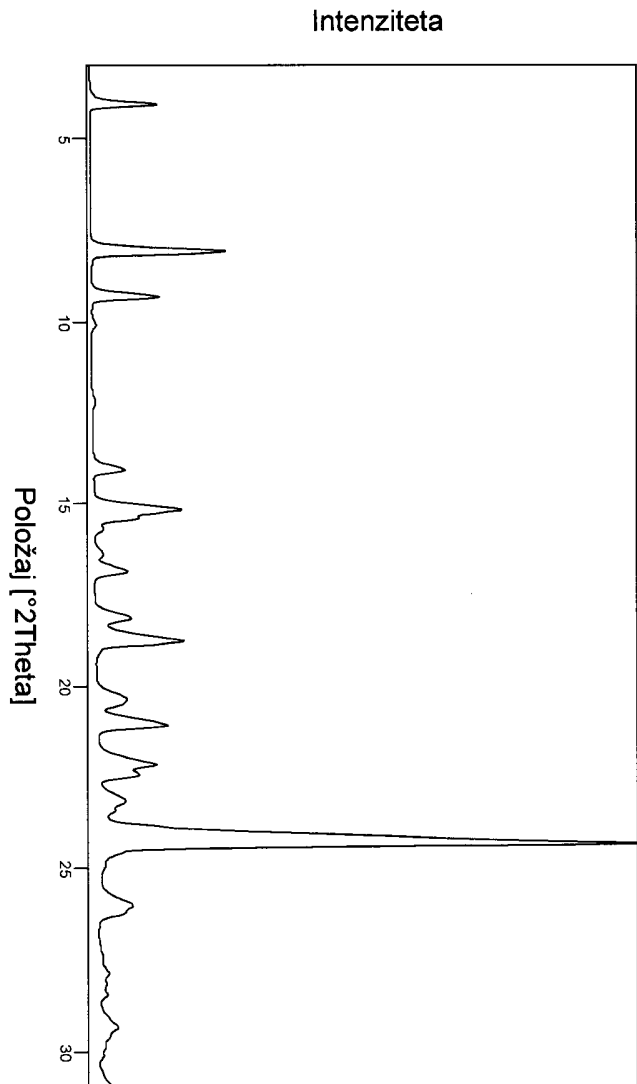


61A



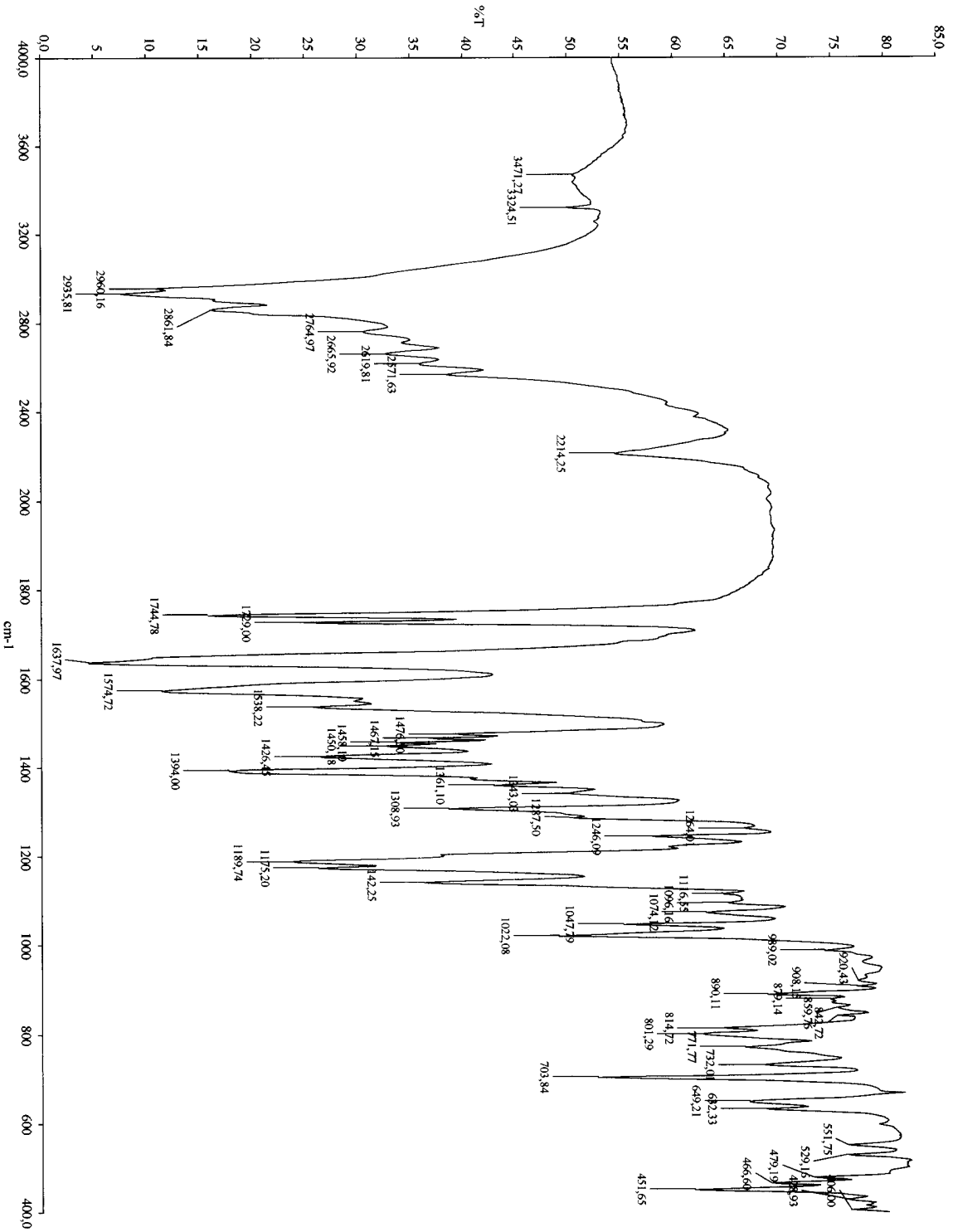
Sika 6

7(17)



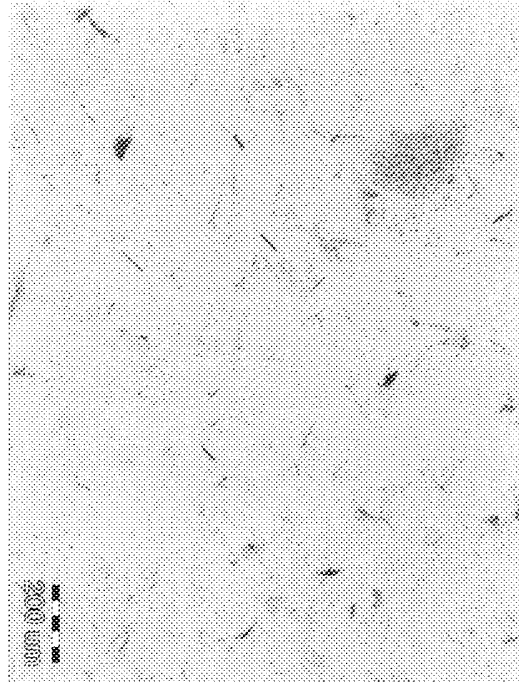
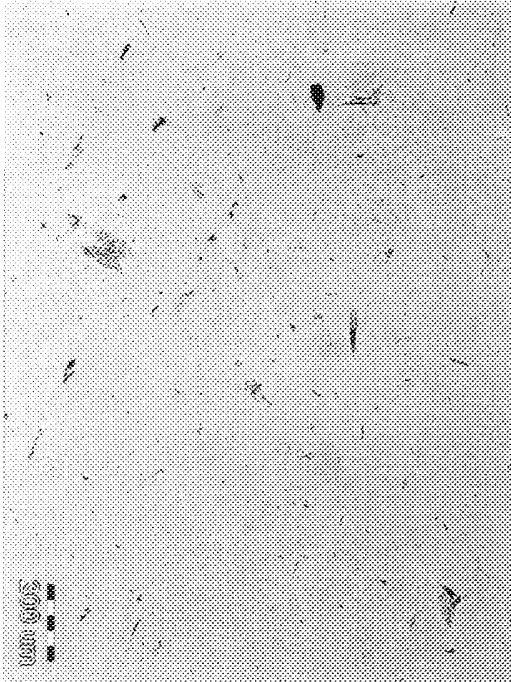
Slika 7

8117



Slika 8

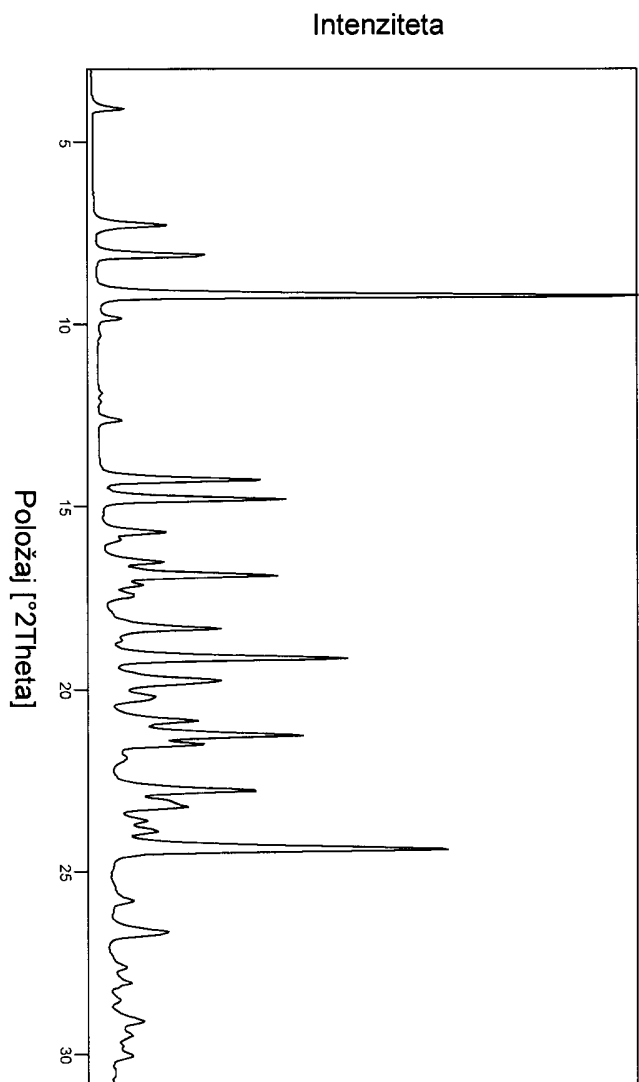
0117



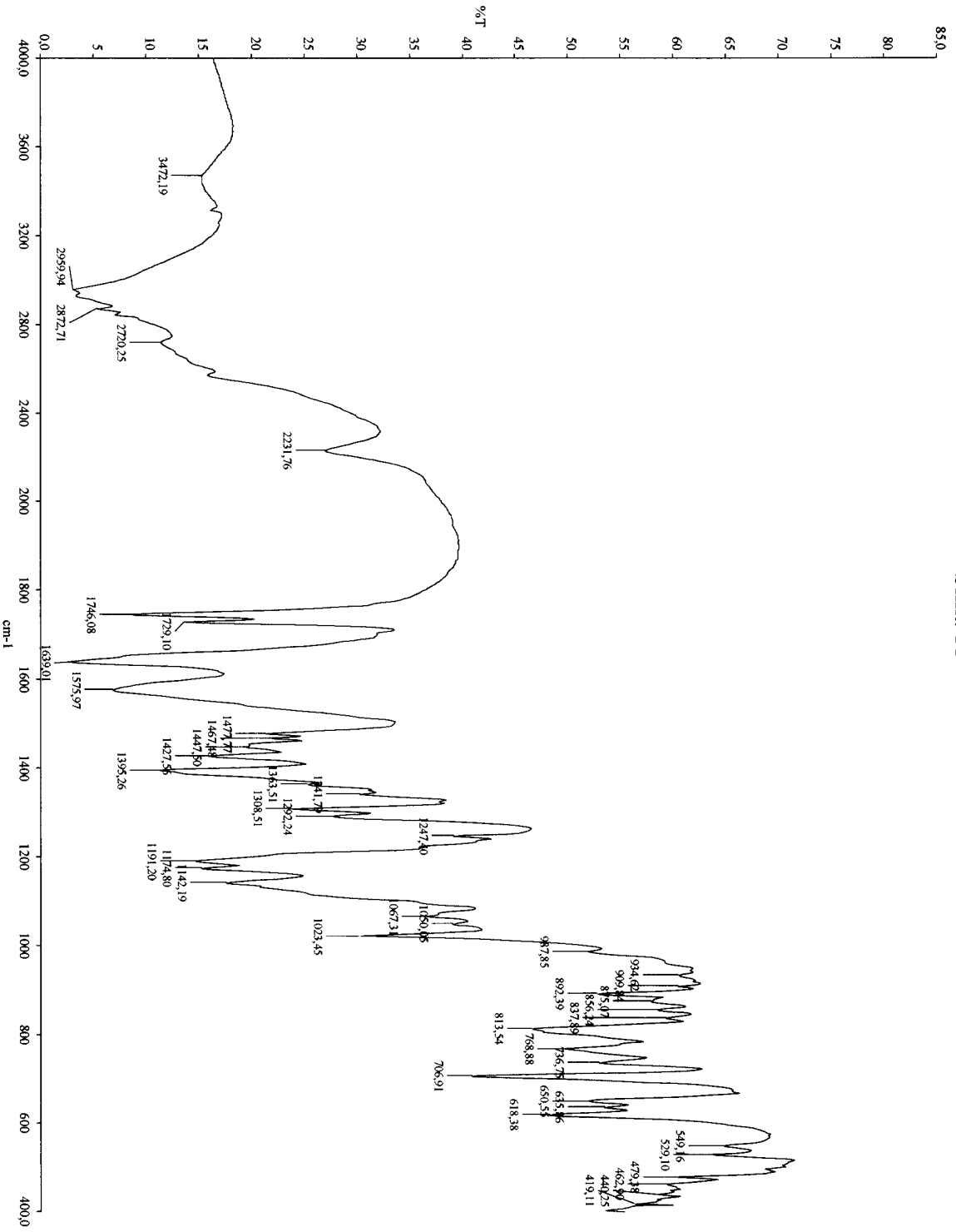
Sika 9

10/17

Silika 10



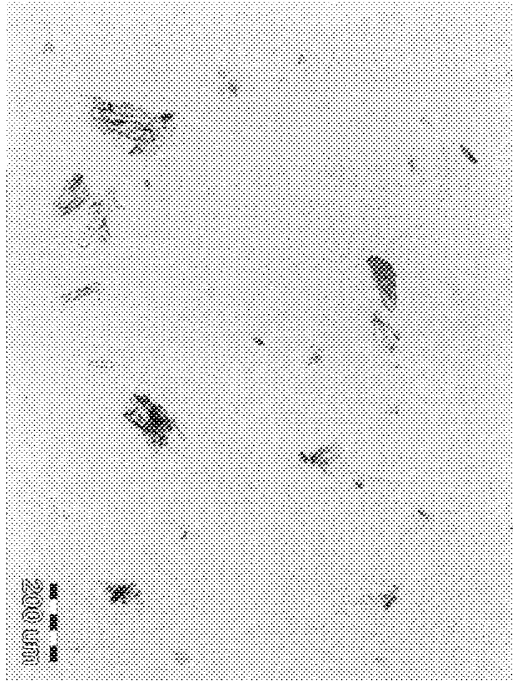
Sitka 11



11/17

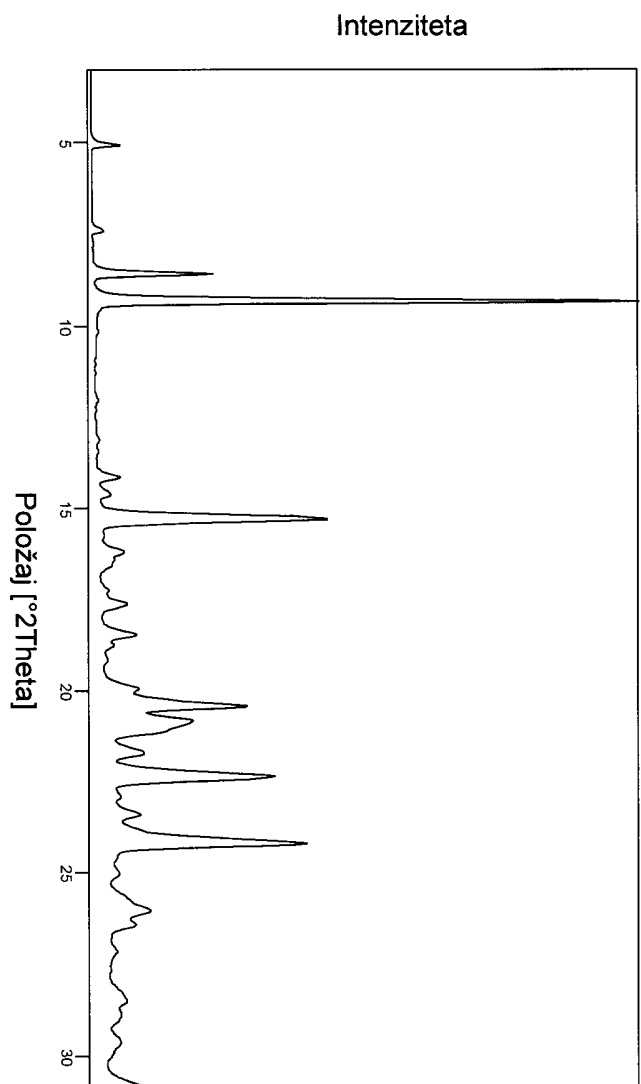
12/17

12/17/17



Sika 12

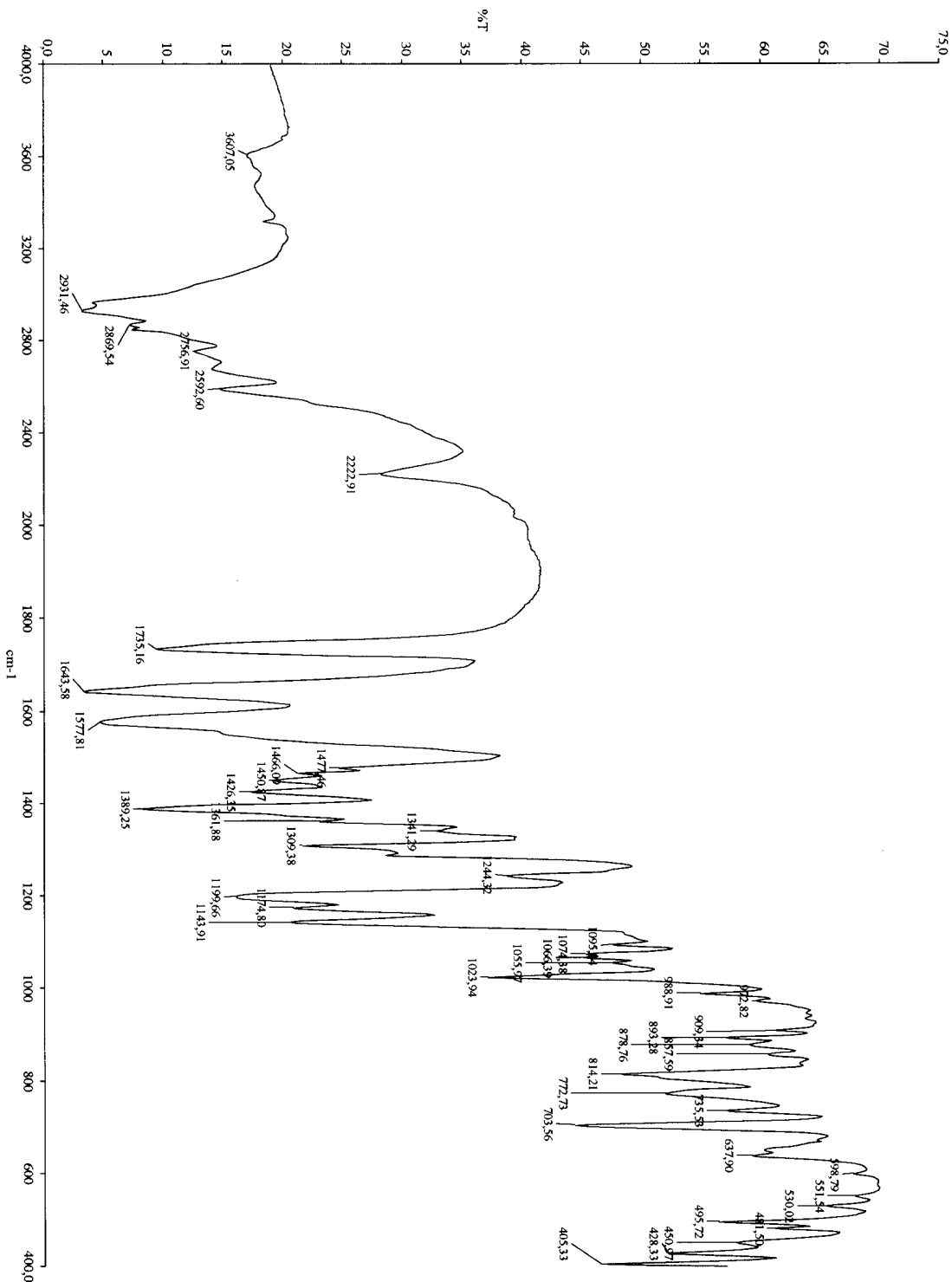
13/17

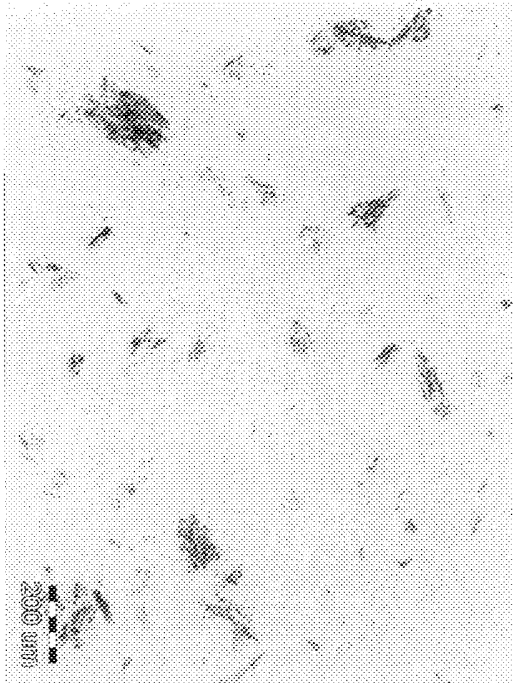


Slika 13

14117

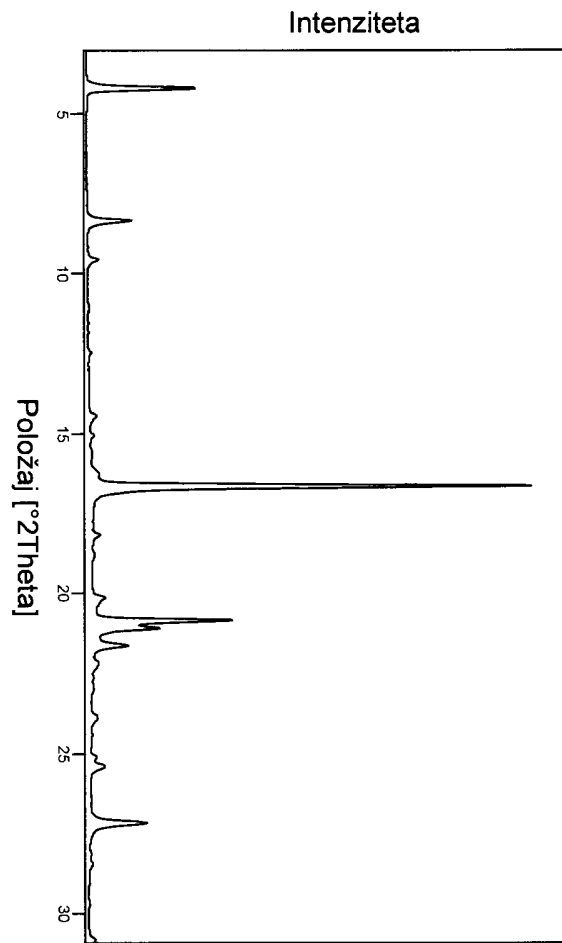
Slika 14





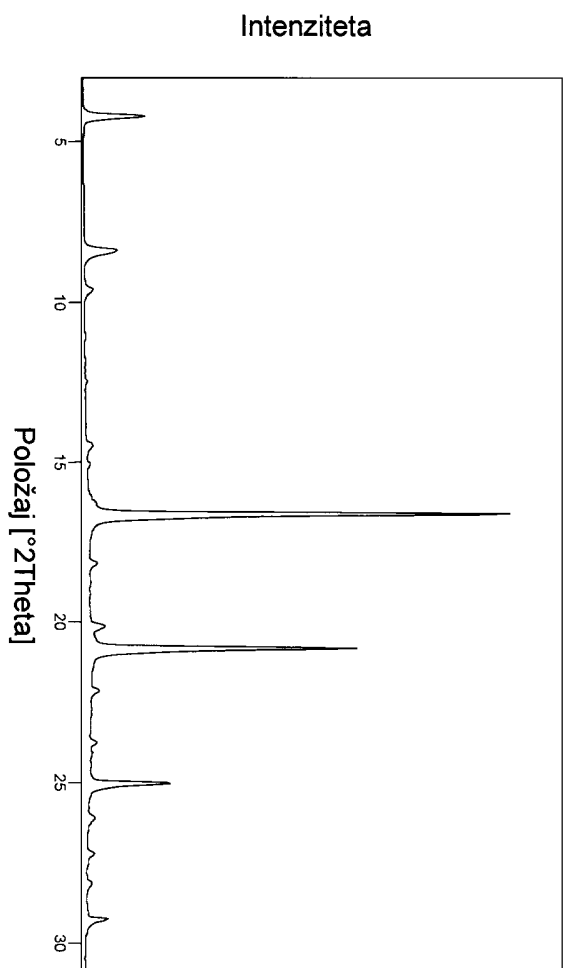
Sika IS

16/17



Slika 16

7/1/17



Slika 17