[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610168603.8

[43] 公开日 2007 年 5 月 23 日

[11] 公开号 CN 1966519A

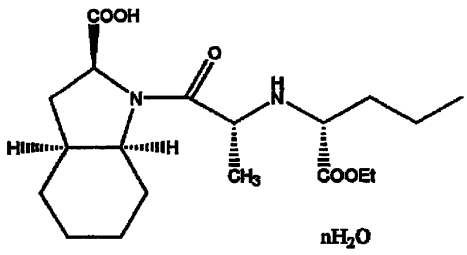
[22] 申请日 2003.11.18
[21] 申请号 200610168603.8
分案原申请号 200380108700.2
[30] 优先权
[32] 2002.11.18 [33] GB [31] 0226885.2
[71] 申请人 希普拉有限公司
地址 印度孟买
[72] 发明人 达尔迈拉杰·拉马钱德拉·拉奥
拉金德拉·纳拉扬拉奥·坎坎
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威
权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称

水合培哚普利的盐、其制备方法与用途及含有其的组合物

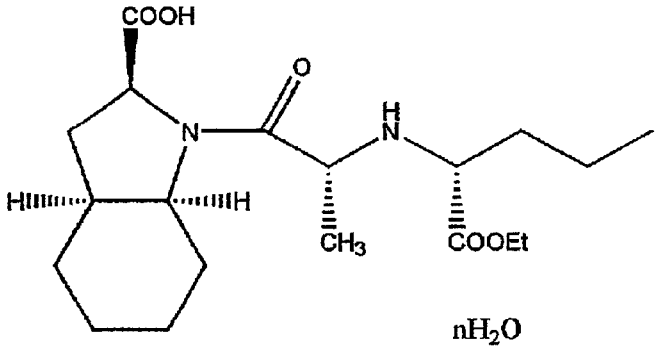
[57] 摘要

本发明涉及式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐，其中 n 为 1－5 的整数，或者为整数 2－5 的倒数。 本发明还涉及所述盐的制备方法与用途以及含有其的药物组合物。



(Ia)

1．式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐，



(Ia)

其中 n 为 1-5 的整数，或者为整数 2-5 的倒数。

2．根据权利要求 1 的药学可接受的盐，其中 n 为 1。

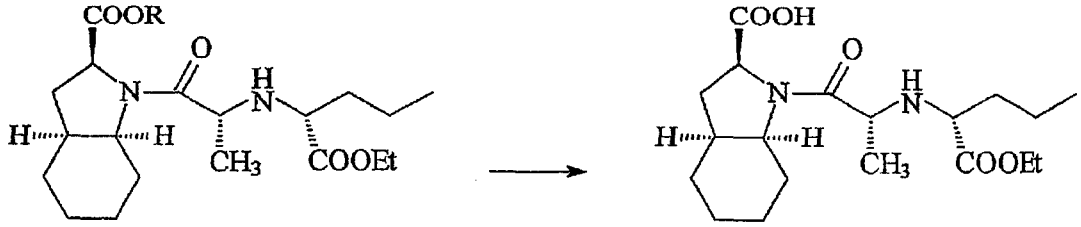
3．根据权利要求 1 或 2 的药学可接受的盐，其为叔丁胺盐。

4．培哚普利叔丁胺一水合物。

5．培哚普利叔丁胺一水合物，其具有图 1 所示的 X-射线衍射图或基本上相同的 X-射线衍射图。

6．培哚普利叔丁胺一水合物，其特征在于具有特征峰(2θ)如下的 X-射线粉末衍射图样：9.5504，14.8600，15.7486，16.5400，20.0400，21.0499，22.0600，24.1744，26.3300 和 27.1600。

7. 由一种方法制备的水合形式的培哚普利的药学可接受的盐，所述方法包括：由式(II)的被保护的前体化合物制备式(I)的培哚普利的药学可接受的盐



(II) (I)

其中 R 代表羧基保护基，所述方法包括使式(II)的化合物连接在杂环上的羧基 COOR 脱保护，从而产生相应的游离酸，所述脱保护在碱存在下进行，所述碱和由所述脱保护形成的所述游离酸形成药学可接受的盐，以及水合式(I)的化合物，从而产生式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐。

8．根据权利要求 7 的盐，其中 R 代表任选取代的芳烷基。

9．根据权利要求 8 的盐，其中 R 代表未取代的苄基。

10．根据权利要求 8 的盐，其中 R 代表 4-卤代或 4-C_{1-4}烷氧基取代的苄基。

11．根据权利要求 10 的盐，其中 R 代表 4-氯苄基或 4-甲氧基苄基。

12．根据权利要求 7-11 之任一项的盐，其中所述脱保护包括在贵金属催化剂存在下的氢解。

13．根据权利要求 12 的盐，其中所述贵金属催化剂包括披钯木炭。

14．根据权利要求 7-13 之任一项的盐，其中所述碱包括叔丁胺。

15．根据权利要求 7 的盐，其中所述脱保护在叔丁胺存在下进行，从而形成培哚普利的叔丁胺盐。

16．根据权利要求 15 的盐，其中 R 代表未取代的苄基。

17. 根据权利要求 15 或 16 的盐，其中所述脱保护包括在披钯木炭存在下的氢解。

18. 培哚普利的药学可接受的盐的一水合物的制备方法，所述方法包括水合培哚普利的药学可接受的盐，从而产生所述一水合物。

19. 根据权利要求 18 的方法，其中水合培哚普利叔丁胺，以产生培哚普利叔丁胺一水合物。

20. 一种药物组合物，其包含 ACE 抑制有效量的权利要求 1-17 之任一项的培哚普利的药学可接受的盐以及一种或多种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

21. 权利要求 1-17 之任一项的培哚普利的药学可接受的盐在生产用于抑制 ACE 的药物中的用途。

水合培哚普利的盐、其制备方法与用途及含有其的组合物

本申请是2003年11月18日提交的，发明名称为“培哚普利”的中国专利申请200380108700.2的分案申请。

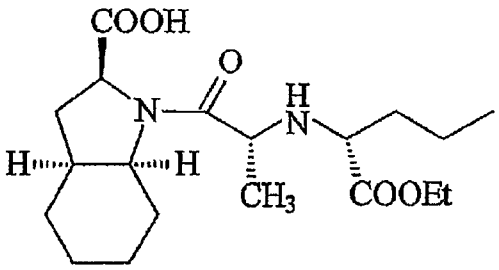
技术领域

本发明涉及培哚普利的药学可接受的盐的制备方法和它们的新的多晶形物。

背景技术

培哚普利的国际非专利商品明为(2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(乙氧羰基)-(S)-丁胺基]-(S)-丙酰基}-八氢吲哚-2-羧酸。已知培哚普利具有作为血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂的治疗应用。ACE为催化血管紧张素I转化成血管紧张素II，以及引起缓激肽降解的肽基二肽酶。血管紧张素II为还通过肾上腺皮质刺激醛固酮分泌的血管收缩药。因此，已证明ACE的抑制在患有诸如高血压和充血性心力衰竭的疾病的患者中具有治疗应用。另外，已发现ACE抑制剂在治疗认知障碍中有用。

培哚普利结构如下式(I)



(I)

美国专利 4508729 描述了培哚普利。该美国专利中描述的制备方法在含有乙醇的介质中，并且在中性脱水剂和有机或无机氰基硼氢化物存在下进行。当需要时，例如关于水解和/或氢解，可以进行脱保护处理。

美国专利 4914214 描述了培哚普利及其叔丁胺盐的制备方法。该方法包括使(2S,3aS,7aS)-2-羧基全氢化吲哚的被保护的酯和 N-[(S)-1-乙酯基丁基]-(S)-丙氨酸的(S,S)非对映异构体缩合，接着使用含有 5%钯的木炭和水脱保护。接着加入叔丁胺，产生培哚普利的叔丁胺盐。

PCT 专利申请 WO 01/87835 描述了培哚普利叔丁胺盐的新晶形，即α晶形，其制备方法以及含有其的药物制剂。

PCT 专利申请 WO 01/87836 描述了培哚普利叔丁胺盐的新晶形，即Ǝ晶形，其制备方法以及含有其的药物制剂。

PCT 专利申请 WO 01/87835 描述了培哚普利叔丁胺盐的新晶形，即γ晶形，其制备方法以及含有其的药物制剂。

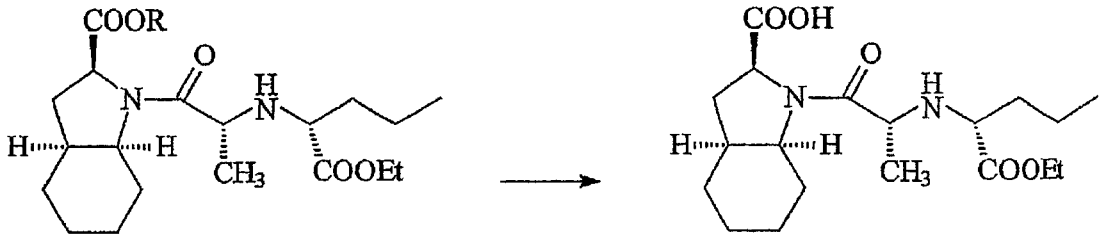
PCT 专利申请 WO 01/58868 描述了培哚普利或其药学可接受的盐的制备方法，所述方法提供纯度改善的培哚普利或其盐。更具体地说，称与根据 PCT 专利申请 WO 01/58868 制备的培哚普利或其盐相关的已知杂质水平为低于 0.2 重量%或 0.1 重量%。在 1-羟基苯并三唑、二环己基碳二亚胺和任选的三乙胺存在下，并于 20-77EC 的温度下进行中间体处理步骤，接着脱保护并且如果需要则进行盐转化。

培哚普利或其药学可接受的盐的现有技术制备方法一般趋向耗时，并且经常导致不需要的相关杂质，如哌嗪二酮类似物。因此，需要解决上述问题的培哚普利或其药学可接受的盐的改进制备方法。

我们现已开发了培哚普利的药学可接受的盐的制备方法，与已知的培哚普利的药学可接受的盐的制备方法相比，其优点为反应时间更短，并且还消除了不需要的杂质的产生，从而获得高纯度的产物。

发明内容

依据本发明的一个方面，提供了由式(II)的被保护的前体化合物制备式(I)的培哚普利的药学可接受的盐的方法，



(II) (I)

其中 R 代表羧基保护基，所述方法包括使式(II)的化合物连接在杂环上的羧基 COOR 脱保护，从而产生相应的游离酸，所述脱保护在碱存在下进行，所述碱和由所述脱保护形成的所述游离酸形成药学可接受的盐。

通常，R 可以代表通过本发明的方法可以被选择性去除的任何合适的羧基保护基。优选地，R 可以代表任选取代的芳烷基，特别是任选取代的苄基。因此，R 通常可以代表未取代的苄基；可使用的取代的苄基为如 4-卤代或 4-C_{1-4} 烷氧基取代的苄基，特别是 4-Cl 苄基或 4-甲氧基苄基。

合适地，在本发明的方法中使用的脱保护可以包括在贵金属催化剂，优选披钯木炭存在下的氢解。

本发明的方法的优点在于获得高纯度的产物。由本发明的方法制备的培哚普利的药学可接受的盐纯度优选高于约 99% w/w，更优选高于约 99.5% w/w。由本发明的方法制备的培哚普利的药学可接受的盐的纯度通过在合适的溶剂如乙酸乙酯、异丙醇等中的任选结晶步骤可以得到进一步提高，从而获得培哚普利的药学可接受的盐，其纯度优选约为 99.8% w/w。

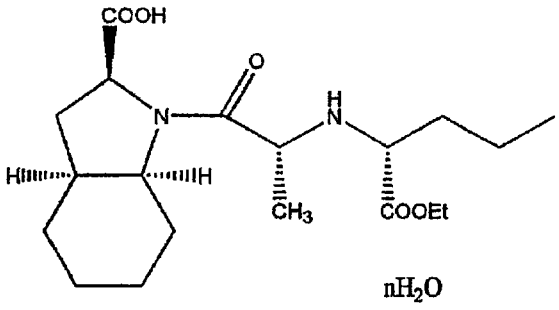
优选地，选择用于本发明的方法中的碱，从而和通过上述脱保护

形成的游离酸形成药学可接受的盐，由此可能从这种反应直接获得培哚普利的药学可接受的盐。在本发明的特别优选的实施方案中，所述碱包括叔丁胺，这样本发明的优选方法可以从反应方法直接提供高纯度的培哚普利叔丁胺盐。

根据以上本发明的优选实施方案，提供了由基本上如同上文描述的式(II)的被保护的前体化合物(优选式(II)的苄基保护的前体化合物，其中R代表苄基)制备培哚普利叔丁胺(本领域技术人员熟知其为哌道普利(perindopril erbumine))的方法，所述方法包括使式(II)的化合物连接在杂环上的羧基COOR脱保护(优选在贵金属催化剂如披钯木炭存在下氢解)，从而产生相应的游离酸，所述脱保护在叔丁胺存在下进行，从而形成培哚普利的叔丁胺盐。

合适地，首先将式(II)的前体化合物溶解在烷醇溶剂，如异丙醇等中，接着向其中加入碱。之后进一步合适地通过加入披把木炭并氢解几个小时使羧基 COOR 脱保护。合适地在真空下浓缩去除烷醇溶剂，并用与水不混溶的溶剂，如乙酸乙酯等取代。接着冷却所得固体并过滤，产生培哚普利的药学可接受的盐。

基本上如上文描述的本发明的方法可进一步包括水合由该方法获得的培哚普利的药学可接受的盐，从而产生式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐，



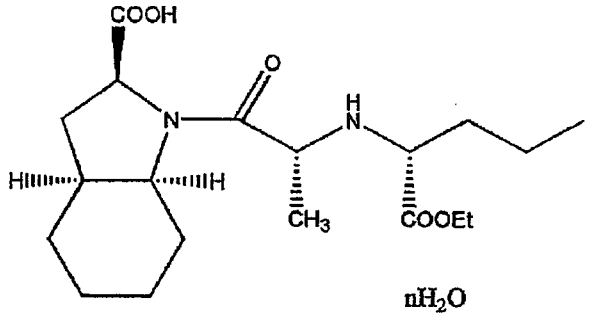
(Ia)

其中n为1-5的整数或整数2-5的倒数。水合可以通过加入水或通过在空气中干燥的方式进行。

n 优选为 1，其中通过本发明的方法形成培哚普利一水合物的药学可接受的盐。

本发明还提供培哚普利的药学可接受的盐的一水合物的制备方法，所述方法包括水合培哚普利的药学可接受的盐，从而产生所述一水合物。水合可以通过加入水或通过在空气中干燥的方式进行，优选使培哚普利叔丁胺水合，产生培哚普利叔丁胺一水合物。

本发明进一步提供通过基本上如上文描述的方法制备的任选为水合形式的培哚普利的药学可接受的盐。具体而言，提供了式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐，



(Ia)

其中 n 为 1-5 的整数或整数 2-5 的倒数。n 优选为 1。优选的式(Ia)的水合培哚普利的药学可接受的盐为叔丁胺盐。在特别优选的实施方案中，本发明提供培哚普利叔丁胺(或哌道普利)一水合物。

本发明还提供具有图 1 所示的 X-射线衍射图或基本上相同的 X-射线衍射图的培哚普利叔丁胺一水合物。更具体地说，本发明的培哚普利叔丁胺一水合物的特征可以为特征峰(2θ)如下的 X-射线粉末衍射图样：9.5504，14.8600，15.7486，16.5400，20.0400，21.0499，22.0600，24.1744，26.3300 和 27.1600。

本发明的培哚普利叔丁胺一水合物通过 X-射线衍射获得的进一步的特征数据列于下表 1 中。

表 1

峰号	2θ (度)	d(A)	I/II	FWHM (度)	强度(数)	积分的I (数)
1	8.6400	10.22611	10	0.57600	151	6899
2	9.5504	9.25324	73	0.50470	1090	28204
3	10.5940	8.34394	5	0.97200	79	4071
4	13.6000	6.50569	6	0.42860	91	2112
5	14.1400	6.25844	14	0.47120	215	5210
6	14.8600	5.95678	22	0.59000	332	10293
7	15.7486	5.62262	75	0.14270	1111	49244
8	16.5400	5.35533	30	0.72500	450	15749
9	17.5400	5.05220	16	0.67120	231	9128
10	18.6100	4.76406	17	0.56000	249	7981
11	20.0400	4.42722	31	0.51660	458	13471
12	21.0499	4.21704	100	0.90700	1488	63860
13	22.0600	4.02618	50	0.59480	747	23998
14	23.1600	3.83738	17	0.71720	253	12014
15	24.1744	3.67860	47	0.50030	705	17912
16	24.8000	3.58721	5	0.26000	73	1463
17	26.3300	3.38213	31	0.94000	468	19402
18	27.1600	3.28062	20	0.68500	292	9230
19	28.4444	3.13534	15	0.96890	223	11023
20	30.8000	2.90071	7	0.59340	99	3196
21	31.8000	2.81173	9	0.65600	130	4356
22	32.5600	2.74782	11	0.61340	163	4411
23	33.2400	2.69314	6	0.75000	95	3116
24	34.1800	2.62120	4	0.64000	61	2155
25	35.4728	2.52857	7	0.85430	104	4353
26	36.8838	2.43502	6	0.61900	93	2985
27	38.7340	2.32285	4	0.50800	55	1432

通过本发明提供的培哚普利具有作为 ACE 抑制剂的治疗应用。

另外，本发明进一步提供在有需要的患者中抑制 ACE 的方法，其包括给予所述患者 ACE 抑制有效量的本发明提供的培哚普利(优选培哚普利叔丁胺一水合物)。

本发明还提供本发明提供的培哚普利(优选培哚普利叔丁胺一水合物)在生产用于抑制 ACE 的药物中的用途。

例如，当患者患有高血压、慢性充血性心力衰竭等时，该患者可能需要治疗以抑制 ACE。ACE 的抑制降低血管紧张素 II 的水平，并因此抑制由其引起的血压加压、高血压和高醛固酮血症效应。ACE 的抑制还会加强内源缓激肽的水平。本发明提供的培哚普利的 ACE 抑制有效量为在有需要的患者中有效抑制 ACE，从而导致例如低血压效应的量。

在患者的治疗中，本发明提供的培哚普利可以以使有效量的化合物可生物利用的任何形式或方式给药，包括口服和非肠道途径。例如，本发明提供的培哚普利可以口服、皮下、肌内、静脉内、经皮、鼻内、直肠等给药。一般优选口服给药。制剂领域的技术人员根据要治疗的病症和疾病的发展阶段可以很容易地选择合适的给药形式和方式。

本发明提供的培哚普利可以以药物组合物或药物的形式给药，所述药物组合物或药物通过将本发明的培哚普利和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合来制备，所述药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的比例和种类取决于所选择的给药途径和标准药学实践。

在另一个实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其包含 ACE 抑制有效量的本发明提供的培哚普利(优选培哚普利叔丁胺一水合物)和一种或多种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“药学可接受的”指载体、稀释剂或赋形剂必须与本发明提供的培哚普利相容，并且对其受者无害。

药物组合物或药物以药学领域中熟知的方式制备。载体、稀释剂或赋形剂可以为固体、半固体或液体物质，它们可作为有效成分的载体或介质。合适的载体、稀释剂或赋形剂在本领域中是熟知的。根据本发明的药物组合物可以适于口服或非肠道使用，并且可以以片剂、胶囊剂、栓剂、溶液剂、混悬剂等形式给予患者。

药物组合物可以例如与惰性稀释剂或与可食用的载体一起口服给药。可以将它们包封在明胶胶囊中或者压成片剂。为了口服治疗给

药的目的，可以向本发明的一水合物中掺入赋形剂，并以片剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆等形式使用。

片剂、丸剂、胶囊剂等也可以含有一种或多种以下辅剂：粘合剂，如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，如淀粉或乳糖；崩解剂，如海藻酸、玉米淀粉等；润滑剂，如硬脂酸镁；助流剂，如胶态二氧化硅；甜味剂，如蔗糖或糖精。当单元剂型为胶囊剂时，除了以上类型的物质外，它可以含有液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其他单元剂型可以含有改变单元剂型的物理形式的其他各种物质，例如包衣。因此，片剂或丸剂可以用糖、虫胶或其它肠溶包衣剂包衣。除了有效成分外，糖浆剂可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂。在制备这些各种组合物中所用的材料应该为药学纯的并且在所使用的量下无毒。

为了非肠道给药，可将本发明提供的培哚普利掺入溶液或悬浮液中。溶液或悬浮液也可包含一种或多种以下辅剂：灭菌的稀释剂，如注射用水、盐溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗微生物剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。可以将非肠道制剂密封在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂瓶中。

现在将通过附图和实施例进一步描述本发明，这些实施例不以任何方式限制本发明的范围。

附图说明

图 1：本发明的哌道普利一水合物的 X-射线衍射图样。样品用 Shimadzu-6000 x-射线衍射仪分析。所用衍射源为 Cu 的 K_α单色光衍射，波长为 1.5406A°。所用发散狭缝为 1°。接收狭缝为 0.30 mm。将闪烁计数器用作检测器，范围为 3°至 40° (2θ)，扫描速度为 2°/分钟。

具体实施方式

实施例 1

将(2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(乙氧羰基)-(S)-丁胺基]-(S)-丙酰基}-八氢吲哚-2-羧酸的苄基酯，即苄基培哚普利(10 g)溶解在异丙醇(100 mL)中。向澄清溶液中加入叔丁胺(2.5 g)和 10% w/w 披钯木炭(2 g)。在 1 kg/cm^2 的压力下使反应混合物氢化 2 小时。

过滤反应物质去除催化剂。在真空下浓缩去除溶剂，并通过同时加入乙酸乙酯取代异丙醇。使获得的固体冷却到 0 EC 并过滤，获得哌道普利(7.8 g)。

实施例 2

将哌道普利(10 g)悬浮在丙酮(80 mL)中。向其中加入水(0.4 mL)，并将内容物加热至固体溶解，冷却至室温。过滤所得浆液，获得哌道普利一水合物(9.4 g)。

实施例 3

将哌道普利(20 g)悬浮在乙酸乙酯(300 mL)中。向其中加入水(1.5 mL)，并将内容物加热至固体溶解，冷却至 10 EC。过滤所得浆液，获得哌道普利一水合物(17 g)。

实施例 4

将哌道普利(5 g)悬浮在乙腈(75 mL)中。向其中加入水(0.4 mL)，并将内容物加热至固体溶解，冷却至 0 EC。过滤所得浆液，获得哌道普利一水合物(2.9 g)。

实施例 5

将哌道普利(20 g)悬浮在乙酸乙酯(300 mL)中。将内容物加热至固体溶解，并冷却至 10 EC。过滤所得浆液，并在相对湿度至少为 75%

的空气中干燥，获得哌道普利一水合物(17 g)。

实施例 6

哌道普利一水合物的制备

原料：

1. 无水哌道普利 =10gm

2. 异丙醇 =70 mL

3. 水 =2 mL

4. 乙酸乙酯 =85 mL

过程：

1. 将 10 g 哌道普利(无水)装入圆底烧瓶中。加入 70 mL 异丙醇。搅拌 0.5 小时(大约 95%的产物溶解)。

2. 加入 2 mL 水。搅拌 15 分钟(获得澄清溶液)。

3. 在 38-40℃下将反应物质搅拌 2 小时。

4. 在低于 40℃的真空(低于 600 mm)下彻底蒸除异丙醇(观察到凝胶状物质)。

5. 加入 30 mL 乙酸乙酯。在低于 40℃下搅拌 15 分钟(观察到澄清溶液)。在低于 40℃的真空下蒸馏(观察到半固体)。

6. 在 36-38℃下装入 40 mL 乙酸乙酯。搅拌 15 分钟(观察到自由固体)。

7. 在室温(25-30℃)下搅拌 1 小时(观察到纯结晶固体)。

8. 冷却到 10℃。搅拌 2 小时。

9. 过滤固体，并用 15 mL 乙酸乙酯洗涤。吸干 2 小时。

10. 在低于 40℃的真空下干燥 12 小时。

含水量 = 3.2-3.8%

熔点 = 145-150℃

实施例 7

制备以下片剂：

(a) 制剂 I：

	强度		
	2 mg	**4 mg**	**8 mg**
成分 哌道普利一水合物	2 mg	4 mg	8 mg
玉米淀粉	5 mg	10 mg	20 mg
无水乳糖	12.5 mg	25.0 mg	100.0 mg
微晶纤维素	25.10 mg	50.20 mg	100.40 mg
硬脂酸镁	0.4	0.8	1.6
总重量	45.0 mg	90.0 mg	180.0 mg

过程：通过不同的筛筛分以上成分。在合适的搅拌器中混合这些成分。在合适的装置中压片。

(b) 制剂 II：

	强度		
	2 mg	**4 mg**	**8 mg**
成分 哌道普利一水合物	2 mg	4 mg	8 mg
玉米淀粉	10 mg	10 mg	10 mg
无水乳糖	25 mg	25.0 mg	25.0 mg
微晶纤维素	52.2 mg	49.20 mg	45.20 mg
铁的黄色氧化物	-	1.0	-
铁的红色氧化物	-	-	1.0
氢化蓖麻油	0.8 mg	0.8 mg	0.8 mg
总重量	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg

过程：

1) 将哌道普利一水合物溶解在乙醇中。

2) 用以上溶液将除氢化蓖麻油外的以上成分造粒。干燥颗粒并确定其尺寸。

3) 用氢化蓖麻油在合适的搅拌器中润滑。在合适的装置中压片。

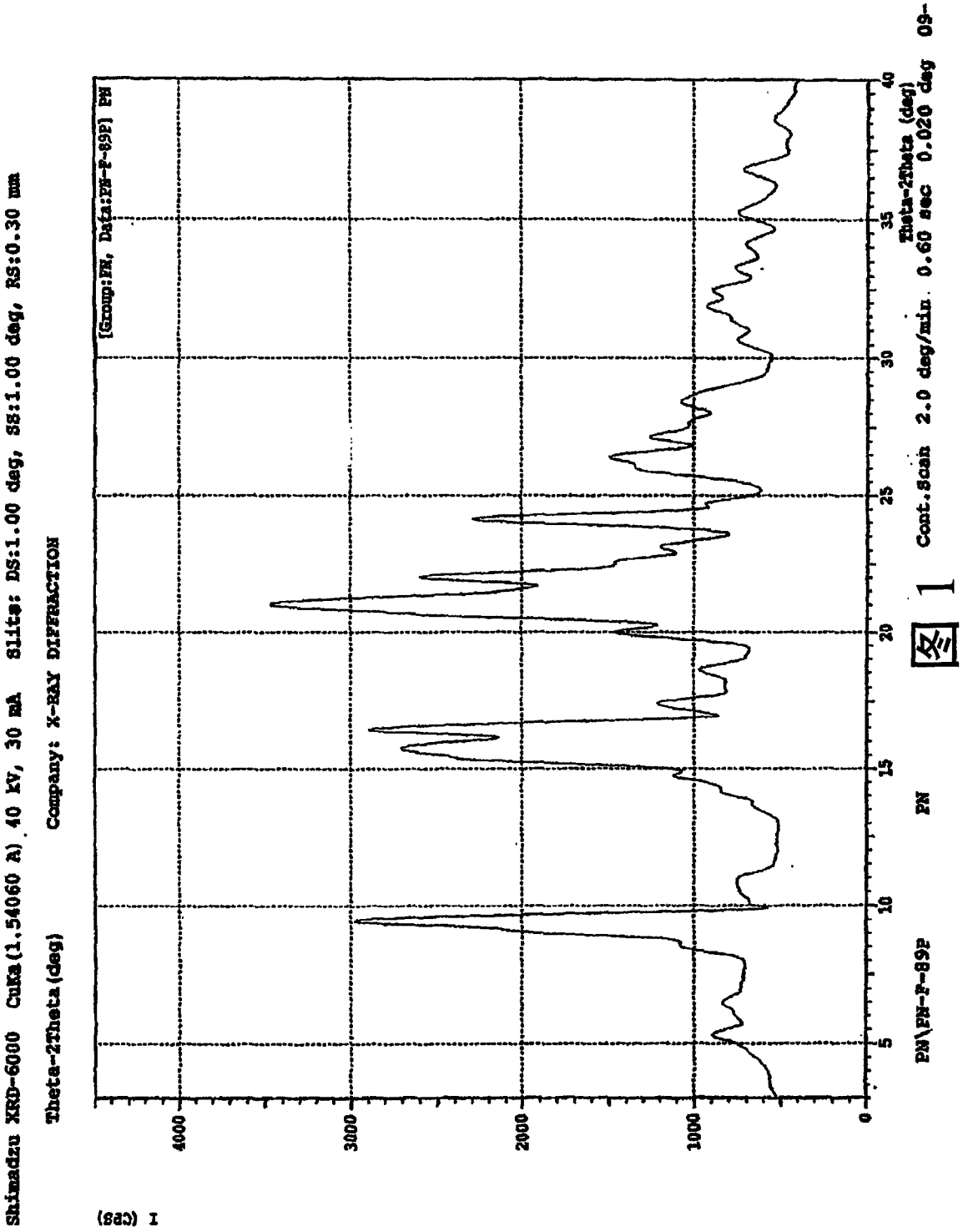

Shimadzu XRD-6000 CuKa(1.54060 A) 40 kV, 30 mA Slits: DS:1.00 deg, SS:1.00 deg, RS:0.30 mm
Theta-2Theta(deg) Company: X-RAY DIFFRACTION
[Group:PN, Data:PN-P-89P] PN
I (CPS)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Theta-2Theta (deg)
Cont.Scan 2.0 deg/min 0.60 sec 0.020 deg
PN\PN-P-89P PN
09-

图 1