PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.11.2009**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.06.2011**
(Věstník č. 22/2011)

(21) Číslo dokumentu:
2009-791

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:
C07D 217/18 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k. s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Rádl Stanislav Ing. CSc., Květnice, CZ
Černý Josef Ing., Slaný, CZ
Brusová Hana Ing. Ph.D., Praha 9- Kbely, CZ

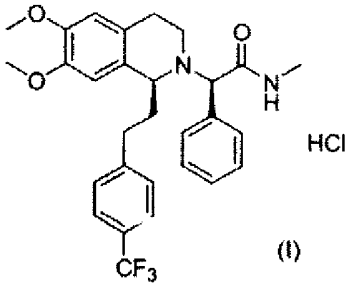
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttmann Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Krystalická a amorfní forma hydrochloridu (2R)-2-{(1S)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-N-methyl-2-fenyl-acetamidu (almorexantu) a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:

Řešení se týká krystalické a amorfní formy hydrochloridu (2R)-2-{(1S)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-N-methyl-2-fenyl-acetamidu I (almorexantu) a způsobu jejich přípravy.



(I)

CZ 2009 - 791 A3

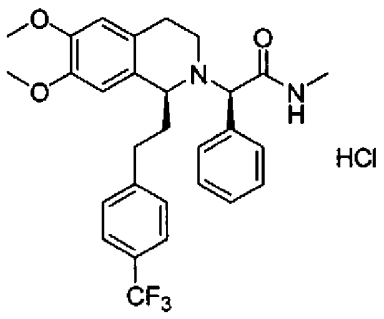
PV 2009-791

25.1.09

Krystalická a amorfní forma hydrochloridu (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (almorexantu) a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká krystalické a amorfní formy hydrochloridu (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) (almorexantu) a způsobu jejich přípravy.



(I)

Sloučenina vzorce (**I**), působí jako selektivní antagonista orexetinových OX1 a OX2 receptorů a je efektivní při léčbě poruch spánku. Almorexant se nyní nachází ve III fázi klinických testů (RESTORA 1). Projekt je vyvíjen firmou Actelion ve spolupráci s firmou GlaxoSmithKline

Dosavadní stav techniky

V základním patentu WO2005/118548 A1 byla popsána příprava almorexantu několika způsoby. Ten byl izolován ve formě volné báze nebo hydrochloridu. Dále byla příprava almorexantu hydrochloridu popsána v patentové přihlášce WO2009/083899 A2. Ani v jednom ze zmíněných patentů není forma hydrochloridu blíže specifikována.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je krystalická a amorfní forma hydrochloridu (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-

2-fenyl-acetamidu (almorexantu) (**I**) a způsob jejich přípravy. Výhodou takto získané formy A je snadný způsob přípravy spočívající v krystalizaci z vhodných rozpouštědel či směsí rozpouštědel. Takto získaná forma vykazuje velkou stabilitu, vysokou čistotu jak chemickou, tak polymorfní a nízké obsahy zbytkových rozpouštědel. Výhodou amorfní formy je velmi dobrá rozpustnost, což je vhodné pro tvorbu lékových forem.

Podrobný popis vynálezu

Při vývoji substance (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu hydrochloridu (almorexantu) (**I**) jsme se snažili vyvinout vhodné formy, které by bylo možné použít na formulaci pevných lékových forem. Ve výsledku jsme získali dvě vhodné formy almorexantu hydrochloridu (I) a to krystalovou formu A a amorfní formu.

Námi vyvinutý způsob přípravy hydrochloridu almorexantu (**I**) formy A spočívá v rozpuštění báze almorexantu ve vhodném rozpouštědle, jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, uhlovodíky například heptan, cyklohexan, methylcyklohexan či (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody. K takto připravenému roztoku byl přidán bezvodý roztok plynného chlorovodíku ve vhodném rozpouštědle jako jsou (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol, ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan nebo v esterech kyseliny octové, jako jsou například ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát či butylacetát. K připravenému roztoku almorexantu báze (**I**) je také možné přidat vodnou kyselinu chlorovodíkovou o koncentraci 1 až 37% a tímto způsobem získáme almorexant hydrochlorid (**I**).

Zvláště výhodné se ukázalo rozpuštění báze almorexantu v ethylacetátu a následnému přikapání ekvivalentu roztoku plynného chlorovodíku v ethylacetátu o koncentraci od 1 % do

30 % hmotn. při teplotě 20 až 60 °C po dobu 5 až 30 minut. Po přidání roztoku plynného chlorovodíku byla reakční směs míchána po dobu 10 minut až 2 hodin při teplotě 25 až 80 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu -10 až 30 °C byl produkt odsát, promyt ethylacetátem a vysušen ve vakuové sušárně.

Velmi vhodný způsob přípravy almorexantu hydrochloridu formy A představuje také krystalizace jiných forem (i amorfu) z (C1-C6) alkoholů například methanolu, ethanolu, 2-propanolu, 1 propanolu, 1-butanolu, 2-butanolu či jejich směsí jak v bezvodých rozpouštědlech tak v rozpouštědlech s obsahem vody od 0,01 % do 15 % hmotn.

Takto připravená forma A obsahuje méně než 5 % hmotn. ostatních polymorfních forem, obvykle obsahuje méně než 1 % jiných polymorfních forem. Krystalová forma A vykazuje v RTG práškovém záznamu charakteristické píky v pozicích 4,69; 9,40; 9,81; 14,50; 15,01; 16,26; 18,89; 22,22; 22,51; 23,18; 25,24; 26,05; 29,41; 29,83; 38,85 ° 2θ ± 0,1° 2θ, což odpovídá RTG záznamu (obrázek 1). Dále bylo měřeno DSC pro formu A. Použitý teplotní program byl 50 až 250 °C, rychlostí zahřívání 10 °C/min. v atmosféře dusíku. Získaný termogram má jednu výraznou endotermu, která odpovídá tání látky. Endoterma je charakterizována hodnotami onset 206 °C a peak 213 °C (průměrné hodnoty získané z více měření), což odpovídá záznamu (obrázek 3). Forma A vykazuje vysokou stabilitu, nedochází k rozkladu ani při poměrně vysoké teplotě (90 °C) a je stálá i na světle. Velkou výhodou jsou také dobré fyzikální vlastnosti formy A. Velmi dobře se filtruje, promývá a suší. Po 6 hodinách sušení ve vakuové sušárně při 30 °C jsou obsahy zbytkových rozpouštědel v povoleném limitu.

Druhou vhodnou formu almorexantu hydrochloridu představuje amorf. Námi vyvinutý způsob přípravy amorfního hydrochloridu almorexantu (I) spočívá v rozpuštění hydrochloridu almorexantu ve vhodném rozpouštědle, jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol či jejich směsi a takto připravený roztok byl nastříkám do horkého proudu inertního plynu, načež byly amorfní částice sedimentovány a isolovány (sprejové sušení).

Dalším způsobem přípravy amorfního almorexantu hydrochloridu je rozpuštění rozpuštění hydrochloridu almorexantu ve vhodném rozpouštědle jako jsou chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan , ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril či jejich směsi a následném odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku.

Amorfní almorexant hydrochlorid je také možné připravit rozpuštěním hydrochloridu almorexantu ve vhodném rozpouštědle jako jsou chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan , ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril či jejich směsi a jeho vysrážení přidáním dalšího rozpouštědla do roztoku. Vhodnými rozpouštědly pro srážení jsou hlavně aromatické uhlovodíky, jako jsou pentan, hexan heptan, cyklohexan methylcyklohexan a další.

Takto připravený amorf obsahuje méně než 5 % hmotn. ostatních polymorfních forem, obvykle obsahuje méně než 1 % hmotn. jiných polymorfních forem. RTG záznam potvrzuje že se jedná o amorfní formu almorexantu hydrochloridu (obrázek 2). Dále bylo měřeno DSC pro amorf. Použitý teplotní program byl 50 až 250 °C, rychlostí zahřívání 10 °C/min. v atmosféře dusíku. Získaný termogram má jednu výraznou exodemu a jednu výraznou endotermu. Exoterma je charakterizována hodnotami onset 153 °C a peak 160 °C a endoterma hodnotami onset 212 °C a peak 215 °C (průměrné hodnoty získané z více měření), což odpovídá záznamu (obrázek 4). Kromě těchto výrazných energetických projevů je zde vidět i skelný přechod (Tg) okolo teploty 114 °C (obrázek 5). Amorfní almorexant hydrochlorid vykazuje velmi dobrou rozpustnost a z dříve publikovaných prací (Konno T., Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2003-2007) je známo, že amofní formy vykazují vysokou biodostupnost, což ho činí vhodným pro farmaceutické formulace.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 - RTG práškový záznam almorexantu hydrochloridu forma A
Obrázek 2 – RTG práškový záznam amorfního Almorexantu hydrochloridu
Obrázek 3 - DSC almorexantu hydrochloridu forma A
Obrázek 4 - DSC amorfního Almorexantu hydrochloridu
Obrázek 5 – Tg (skelný přechod) amorfního Almorexantu hydrochloridu

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - almorexant forma A

(1*S*)-6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin hydrochlorid (50 g) byl za míchání suspendován za laboratorní teploty v 2-butanonu (250 ml). Po 5 minutách byl přisypán Na_2CO_3 (30,3 g) a suspenze byla míchána dalších 10 minut za laboratorní teploty. Po přidání (*S*)-methylcarbamoyl-fenyl-methylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (51,7 g) byla reakční směs zahřáta k refluxu a za míchání refluxována po dobu 16 hodin. Poté bylo oddestilována většina rozpouštědla (cca 200 ml) a zbytek byl kodestilován s ethylacetátem (3 x 50 ml). Poté byla směs zředěna 150 ml ethylacetátu a pevný podíl byl odsát a promyt 100 ml ethylacetátu. Roztok byl promyt vodou (2 x 100 ml) a solankou (50 ml). Po vysušení $MgSO_4$ byl roztok ohřát na 60 °C. Během 30 minut byl přikapán roztok HCl(g) v ethylacetátu (8,9 %, 51 g). Po ohřátí k refluxu a míchání po dobu 30 minut byl roztok ochlazen na 0°C a odsát. Bylo získáno 63 g (92 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

25.11.09

Příklad 2

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) - almorexant forma A

(1*S*)-6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin hydrochlorid (15 g) byl za míchání suspendován za laboratorní teploty v 2-butanonu (75 ml). Po 5 minutách byl přisypán Na_2CO_3 (9,1 g) a suspenze byla míchána dalších 10 minut za laboratorní teploty. Po přidání (*S*)-methylcarbamoyl-fenyl-methylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (15,5 g) byla reakční směs zahřáta k refluxu a za míchání refluxována po dobu 16 hodin. Poté byl pevný podíl odsát a roztok byl odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 100 ml ethylacetátu, promyt vodou (2 x 50 ml) a solankou (50 ml). Po vysušení $MgSO_4$ byl roztok odpařed do sucha. Odparek krystalizován z isopropyl alkoholu (150 ml). Bylo získáno 17,8 g (87 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 3

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) - almorexant forma A

(1*S*)-6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin hydrochlorid (5 g) byl za míchání suspendován za laboratorní teploty v 2-butanonu (30 ml). Po 5 minutách byl přisypán Na_2CO_3 (3 g) a suspenze byla míchána dalších 10 minut za laboratorní teploty. Po přidání (*S*)-methylcarbamoyl-fenyl-methylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (5,1 g) byla reakční směs zahřáta k refluxu a za míchání refluxována po dobu 16 hodin. Poté byl pevný podíl odsát a roztok byl odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 100 ml ethylacetátu, promyt vodou (2 x 50 ml) a solankou (50 ml). Po vysušení $MgSO_4$ bylo k roztoku přidáno 1,5 ml 35 % kyseliny chlorovodíkové. Po azeotropním oddestilování vody byla reakční směs ochlazena na 0°C a odsáta. Po vysušení bylo získáno 6,0 g (88 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

25.11.09

Příklad 4

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - almorexant forma A

Almorexant hydrochlorid (50 g) byl za varu rozpuštěn v 400 ml isopropylalkoholu. Za intenzivního míchání byl roztok ochlazen na 60 °C. Po naočkování 0,5 g formy A začne produkt vypadávat. Za míchání byla suspenze ochlazena na 0 °C, a míchána po dobu 1 hodiny. Poté byl produkt odsát, promyt 50 ml ledového isopropylalkoholu a vysušen ve vakuové sušárně při 30 °C. Bylo získáno 45 g (90 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 5

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - almorexant forma A

Almorexant hydrochlorid (5 g) byl za varu rozpuštěn ve směsi 20 ml isopropylalkoholu a 5 ml ethanolu. Za intenzivního míchání byl roztok ochlazen na 60 °C. Po naočkování 0,1 g formy A začne produkt vypadávat. Za míchání byla suspenze ochlazena na 0 °C, a míchána po dobu 1 hodiny. Poté byl produkt odsát, promyt 5 ml ledového isopropylalkoholu a vysušen ve vakuové sušárně při 30 °C. Bylo získáno 4,3 g (86 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 6

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - almorexant forma A

Almorexant hydrochlorid (3 g) byl za varu rozpuštěn ve 20 ml acetonu. Za intenzivního míchání byl roztok ochlazen na 60 °C. Po naočkování 0,1 g formy A začne produkt vypadávat. Za míchání byla suspenze ochlazena na 0 °C, a míchána po dobu 1 hodiny. Poté

byl produkt odsát, promyt 3 ml ledového acetonu a vysušen ve vakuové sušárně při 30 °C. Bylo získáno 2,5 g (82 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou)

Příklad 7

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - almorexant forma A

Almorexant hydrochlorid (5 g) byl za varu rozpuštěn ve směsi 10 ml 2-butanonu a 20 ml ethylacetátu. Za intenzivního míchání byl roztok ochlazen na 60 °C. Po naočkování 0,1 g formy A začne produkt vypadávat. Za míchání byla suspenze ochlazena na 0 °C, a míchána po dobu 1 hodiny. Poté byl produkt odsát, promyt 5 ml ledového ethylacetátu a vysušen ve vakuové sušárně při 30 °C. Bylo získáno 4,4 g (87 %) almorexantu hydrochloridu formy A. (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 8

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (I) - amorfní forma

(1*S*)-6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin hydrochlorid (15 g) byl za míchání suspendován za laboratorní teploty v 2-butanonu (75 ml). Po 5 minutách byl přisypán Na_2CO_3 (9,1 g) a suspenze byla míchána dalších 10 minut za laboratorní teploty. Po přidání (*S*)-methylcarbamoyl-fenyl-methylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (15,5 g) byla reakční směs zahřáta k refluxu a za míchání refluxována po dobu 16 hodin. Poté byl pevný podíl odsát a roztok byl odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 100 ml dichlormethanu, promyt vodou (2 x 50 ml) a solankou (50 ml). Po vysušení $MgSO_4$ byl roztok odpařed do sucha. Bylo získáno 19,38 g (94 %) almorexantu hydrochloridu amorfu. (potvrzeno XRPD analýzou).

25.11.09

Příklad 9

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) - amorfní forma

Almorexant hydrochlorid (50 g) byl rozpuštěn v 300 ml dichlormethanu. Roztok byl nastříkán do proudu horkého inertního plynu, načež byly amorfní částice sedimentovány a izolovány (sprejové sušení). Bylo získáno 48 g (96 %) amorfního almorexantu hydrochloridu (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 10

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) - amorfní forma

Almorexant hydrochlorid (5 g) byl rozpuštěn v 30 ml methanolu. Roztok byl nastříkán do proudu horkého inertního plynu, načež byly amorfní částice sedimentovány a izolovány (sprejové sušení). Bylo získáno 4,5 g (90 %) amorfního almorexantu hydrochloridu (potvrzeno XRPD analýzou).

Příklad 11

Hydrochlorid (2*R*)-2-{(1*S*)-6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl}-*N*-methyl-2-fenyl-acetamidu (**I**) - amorfní forma

Almorexant hydrochlorid (3 g) byl rozpuštěn v 10 ml dichlormethanu. Roztok byl nastříkán do intenzivně míchaného pentanu (100 ml). Sraženina byla odsáta, promyta 10 ml pentanu a vysušena ve vakuové sušárně. Bylo získáno 2,6 g (86 %) amorfního almorexantu hydrochloridu (potvrzeno XRPD analýzou).

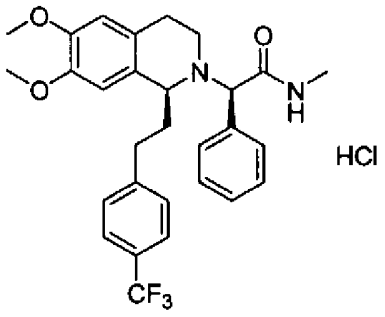
25.11.09

Experimentální část

RTG difrakční analýza: Difraktogram byl získán na difraktometru X´PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření CuKα (λ=1.542Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 4 - 40° 2θ, velikost kroku: 0,008° 2θ, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/ 0,5 mm. DSC analýza: termogram byl získán na přístroji Pyris 1 DSC Perkin Elmer. Vzorek byl měřen v rozsahu teplot 50 až 300 °C s rychlostí ohřevu 10 °C/min. v proudu dusíku. Měření bylo prováděno ve standardních Al pánvičkách.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polymorfní forma A almorexantu hydrochloridu vzorce (I) vykazující v RTG práškovém záznamu charakteristické píky : 4,69; 9,40; 15,01; 16,26; 18,89; 25,24° 2θ ± 0,1° 2θ.



(I)

2. Polymorfní forma A almorexantu hydrochloridu podle nároku 1 vykazuje v RTG práškovém záznamu charakteristické píky : 4,69; 9,40; 9,81; 14,50; 15,01; 16,26; 18,89; 22,22; 22,51; 23,18; 25,24; 26,05; 29,41; 29,83; 38,85 ° 2θ ± 0,1° 2θ.

3. Polymorfní forma A almorexant hydrochloridu, podle nároků 1 až 2, obsahující méně než 5 % hmotn. ostatních polymorfních forem.

4. Polymorfní forma A almorexant hydrochloridu, podle nároků 1 až 3, obsahující méně než 1 % hmotn. ostatních polymorfních forem.

5. Amorfní almorexant hydrochlorid.

6. Amorfní almorexant hydrochlorid, podle nároku 5, obsahující méně než 5 % hmotn. ostatních polymorfních forem.

7. Amorfní almorexant hydrochlorid, podle nároku 5 a 6, obsahující méně než 1 % hmotn. ostatních polymorfních forem.

8. Způsob výroby polymorfní formy A almorexant hydrochloridu vzorce I, podle nároků 1 až 4 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu báze ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové
c) odstranění vody, filtraci a odstranění rozpouštědla z produktu.

9. Způsob výroby polymorfní formy A almorexant hydrochloridu vzorce I, podle nároků 1 až 4 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu báze ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, I propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové
c) filtraci a odstranění rozpouštědla z produktu.

10. Způsob výroby polymorfní formy A almorexant hydrochloridu vzorce I, podle nároků 1 až 4 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu báze ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody

b) přidání roztoku plynného HCl ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol

c) filtraci a odstranění rozpouštědla z produktu.

11. Způsob výroby polymorfní formy A almorexant hydrochloridu vzorce I, podle nároků 1 až 4 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

krystalizaci almorexantu hydrochloridu ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody

12. Způsob výroby amorfního almorexantu hydrochloridu podle nároků 5 až 7 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu báze ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové
c) odstranění rozpouštědla a získání amorfního produktu.

13. Způsob výroby amorfního almorexantu hydrochloridu podle nároků 5 až 7 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu báze ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) přidání roztoku plynného HCl ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol
c) odstranění rozpouštědla a získání amorfního produktu.

14. Způsob výroby přípravy amorfního almorexantu hydrochloridu podle nároků 5 až 7 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:

a) rozpuštění almorexantu hydrochloridu ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) nastříkání roztoku do proudu horkého inertního plynu, sedimentaci a izolaci amorfních částic (sprejové sušení).

15. Způsob výroby přípravy amorfního almorexantu hydrochloridu podle nároků 5 až 7 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:
a) rozpuštění almorexantu hydrochloridu ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody
b) odpaření rozpouštědla a izolací amorfního produktu.

16. Způsob výroby amorfního almorexantu hydrochloridu podle nároků 5 až 7 ***vyznačující se tím, že*** sestává z následujících kroků:
a) rozpuštění almorexantu hydrochloridu ve vhodném rozpouštědle jako jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, dále v rozpouštědlech jako jsou aceton, 2-butanon, methylisobutylketon, ethylacetát,

isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, (C1-C6) alkoholy například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol a to jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpuštědlech či jejich směsích s přídavkem vody

b) vysrážení přídavkem dalšího vhodného rozpouštědla jako jsou například pentan, hexan, heptan, cyklohexan bebo methylcykohexan

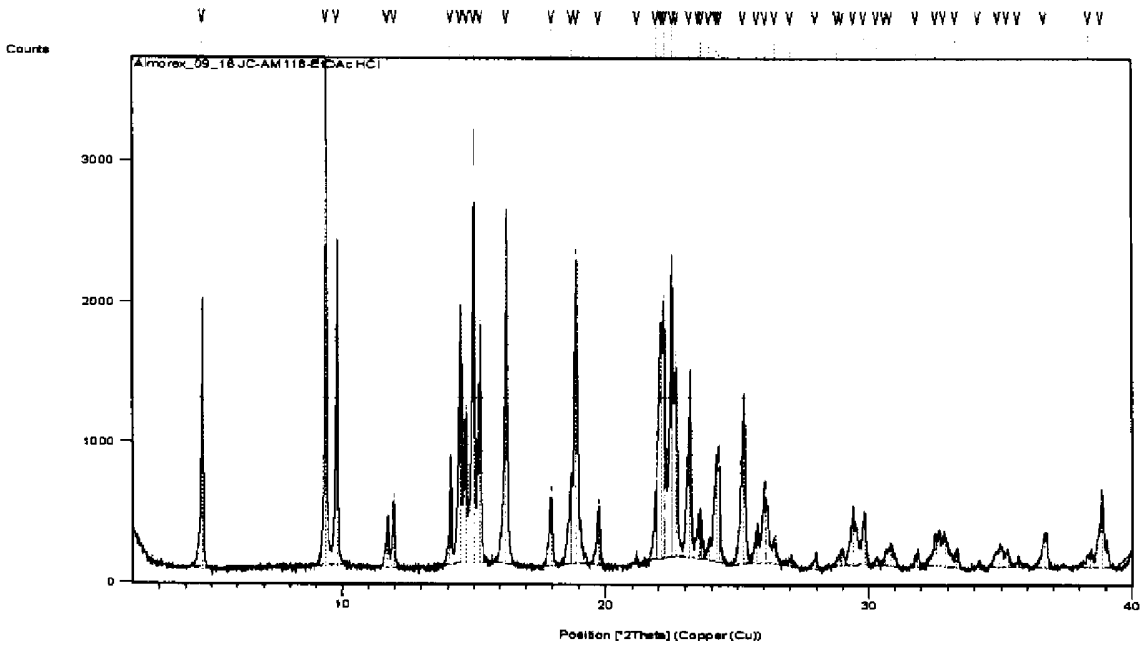
c) filtraci a odstranění rozpouštědla za získání amorfního produktu.

17. Léková forma ***vyznačující se tím, že*** obsahuje polymorfní formu A almorexant hydrochloridu vzorce I, podle nároků 1 až 4 a farmaceuticky akceptovatelné excipienty.

18. Léková forma ***vyznačující se tím, že*** obsahuje amorfní formu almorexant hydrochlorid, podle nároků 5 až 7 a farmaceuticky akceptovatelné excipienty.

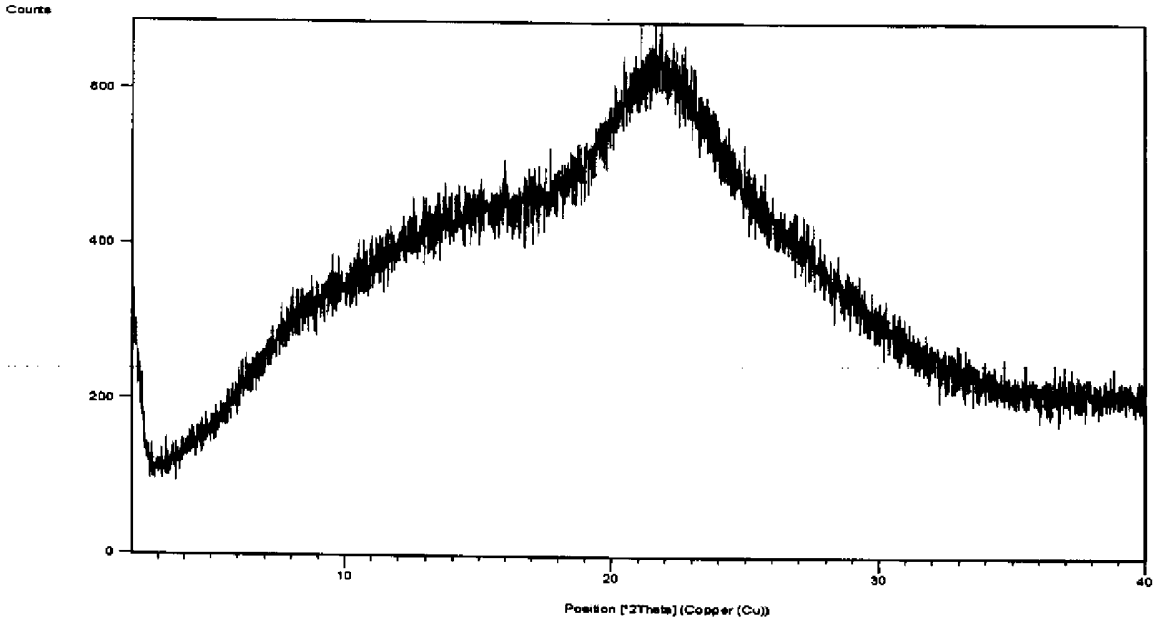
PV 2009-791

25.11.09

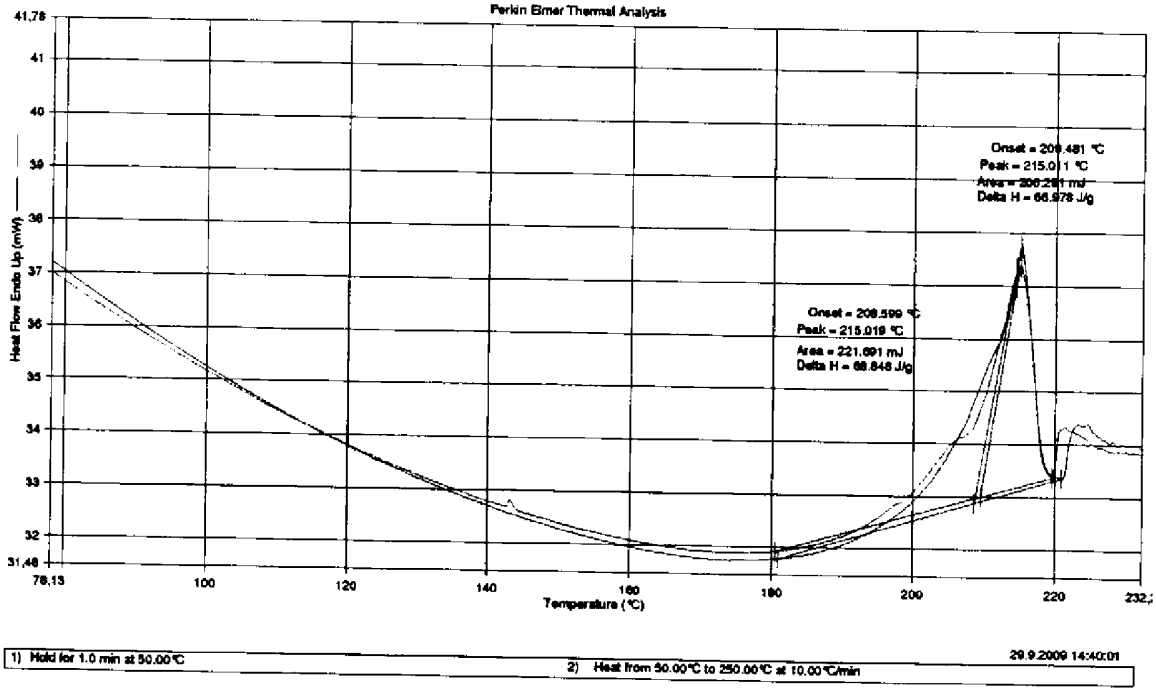


PV 2009-791

25.11.09

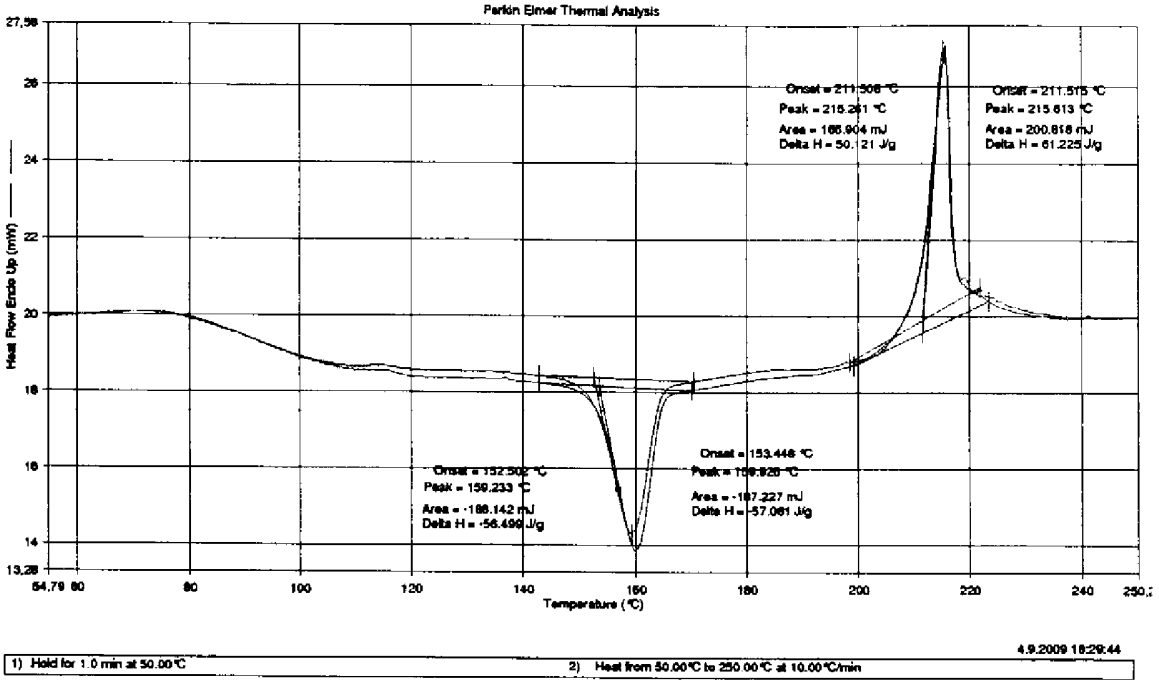


25.11.09


Perkin Elmer Thermal Analysis
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
Onset = 209.481 °C
Peak = 215.011 °C
Area = 200.281 mJ
Delta H = 66.978 J/g
Onset = 208.599 °C
Peak = 215.019 °C
Area = 221.691 mJ
Delta H = 66.848 J/g
1) Hold for 1.0 min at 50.00°C
2) Heat from 50.00°C to 250.00°C at 10.00°C/min
29.9.2009 14:40:01

PV 2009-791

25.1.09



PV 2009-791

25.11.09

