

206237

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| 申請日期 | 80年4月22日                           |
| 案 號  | 80103132                           |
| 類 別  | C-7K <sup>5</sup> / <sub>6</sub> U |

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明  
新型 專利說明書

|              |               |                                                                                   |
|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>創作名稱 | 中 文           | 福星諾普里之多晶型鹽類的選擇性製法                                                                 |
|              | 英 文           | Selective processes for fosinopril polymorphs                                     |
| 二、發明<br>創作人  | 姓 名           | 約翰·安東尼·葛羅素Grosso John A                                                           |
|              | 籍 貫<br>(國籍)   | 美國                                                                                |
|              | 住、居所          | 美國紐澤西州普林斯敦傑克遜市潘布魯克廣場7號<br>7 Penbrook Court, Princeton Junction, NJ, USA           |
| 三、申請人        | 姓 名<br>(名稱)   | 施貴寶父子公司<br>E. R. Squibb & Sons, Inc                                               |
|              | 籍 貫<br>(國籍)   | 美國                                                                                |
|              | 住、居所<br>(事務所) | 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／普林斯頓路<br>Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ.U.S.<br>A. |
|              | 代表人<br>姓 名    | 尼可拉斯·皮·馬拉提斯提尼克<br>Malatestinic Nicholas P.                                        |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

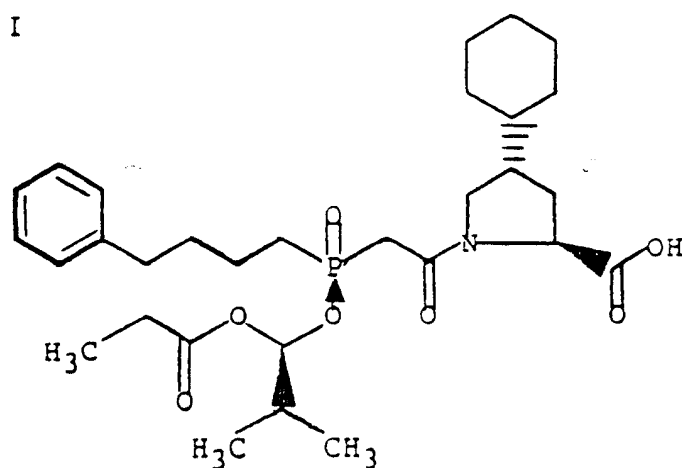
訂

線

## 五、發明說明 (1)

本發明是有關福星諾普里多晶型製備及互換之方法，其係血管收縮素轉化酶 (ACE) 之抑制劑，可當降血壓劑。

美國專利第 4, 337, 201 (公告於 1982 年 6 月 29 日) 號特別描述式 I 化合物



其具有一般名稱福星諾普里 (fosinopril) 且形成鹼金屬鹽 [1 [S\* (R\*)], 2  $\alpha$ , 4  $\beta$ ] - 4 - 環己基 - 1 - [ [ [  $\alpha$  - 甲基 - 1 - (1 - 氧基丙氧基) 丙氧基 ] (4 - 苯基丁基) 磷基 ] 乙醯基 ] - L - 脯胺酸，單鈉鹽。福星諾普里及相關的化合物為 ACE 抑制劑，具有抗高血壓活性，且其他利用性述於美國專利第 4, 337, 201 號中。

量熱法，分光法，及其他分析法已確立福星諾普里鈉鹽以二種晶型 - A 及 B 存在 (見圖 1 至 4)。圖 1 示出二種晶型差別掃描的量熱溫度記錄圖。圖 2 示出二種晶型的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

206237

8/12月8日 修正  
無

A6

B6

民國 81 年 12 月修正

五、發明說明 (2)  
粉末 X 射線衍射光譜。圖 3 A 及 3 B 示出多晶型的紅外線漫反射光譜。圖 4 示出二種晶型之碳 - 13 NMR 光譜。B 晶型經發現於溶解時較 A 晶型更為放熱，因此咸信 A 晶型為較熱力學上安定的（見下表 1）。

表 1  
福星諾普里鈉鹽二種  
不同晶型溶液之熱量

A 型： $\Delta H_s = -0.90$  仟卡 / 莫耳

B 型： $\Delta H_s = -2.46$  仟卡 / 莫耳

當福星諾普里鹽或福星諾普里及鹼金屬載體置於酮基或羟基溶劑或其混合物中，所存在的水量可決定所形成之晶型。當水含量在水及溶劑總和劑量的約 0.2% 以上時，主要形成 A 晶型。於形成 B 晶型時勿須有水之存在。當水含量在水及溶劑總和量的約 0.2% 以下時，主要形成 B 晶型。不論何種情況，所形成的晶型會結晶，並自溶液中互換地分離。

依據本發明，提出一種方法用以自福星諾普里（結構式 I）或 B 晶型中製備福星諾普里一鹼金屬鹽 A 晶型。於此製法中，將 B 晶型或福星諾普里及鹼金屬載體混合於水及酮基或羟基溶劑或其混合液中，之後可自混合物中分離 A 晶型。存在的水量應該占水及所加溶劑總量的約 0.2% 以上。然而最好可限制存在的水量，以減少喪失於母液中之產物量。因此，最好水占水及溶劑總量的約 1 至 3%

## 五、發明說明 ( 3 )

。

同時依據本發明，提出自福星諾普里或 A 晶型中製備福星諾普里—鹼金屬鹽 B 晶型的方法。於此製法中，A 晶型或福星諾普里及鹼金屬載體，混合於水約 0.2—0% 的酮基或羥基溶劑或其混合液中（0% 表示無水），之後可自混合物中分離乃晶型。

再者依據本發明，提出製備 B 晶型的方法，其中水自（1）A 晶型或（2）福星諾普里及鹼金屬載體於酮基或羥基溶劑或其混合液中除去，且 B 晶型自溶液中分離。水之除去可達成，因此水量在水及溶劑總量的約 0.2% 以下。以真空濃縮除去為較佳。

在本申請案前後文中，“鹼金屬”一詞表示鈉（此為較佳）、鋰、及鉀。供示例之鹼金屬載體有乙基己酸鈉（此為較佳）、乙基己酸鉀、乙基己酸鋰，等。

供示例之酮基溶劑為丙酮（此為較佳）、甲基乙基酮、甲基異丁基酮，等。供示例的羥基溶劑有甲醇（此為較佳）、乙醇、異丙醇等。其他溶劑也可存在但非必要。

本發明方法之混合步驟可以如淤漿法或攪拌法完成。分離可以如將反應混合物過濾而完成。

本發明以下列之操作實例可進一步的說明，其為較佳的具體實例，且供說明而非予以限制。所有的溫度均按攝氏度數計。

實例 1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明 (4)

製備福星諾普里鈉鹽 A 晶型

20.0 克的辛可尼可鹽溶液 (cinchonidine), [R' - (R\*, S\*)] - [[2 - 甲基 - 1 - (1 - 氧基丙氧基) 丙氧基] - (4 - 苯基丁基), 麟基] 醋酸, 辛可尼可鹽 (1 : 1) 於 200 毫升二氯甲烷以三份名 200 毫升的蒸餾水洗滌, 每次以 6 N 鹽酸將雙相混合物的 pH 調整至 2.0。於加入 0.06 克的吡啶及 2.98 克三乙胺後, 溶液冷卻至 -10℃。對冷卻的溶液加入 3.62 克的三甲基乙醯氯。反應混合物攪拌 1 小時, 再加 6.88 克的 (反式) - 4 - 環己基 - L - 脯胺酸單鹽酸鹽及 2.98 克的三乙胺。混合物再加熱至 25℃ 並於此溫度下攪拌 90 分鐘。富含產物的溶液以每份 200 毫升的水三份洗滌, 每次並以 6 N 鹽酸將雙相混合物的 pH 值調整成 2.0。有機層於真空下濃縮使成為 21 克的福色油狀物。

油溶於 200 毫升丙酮及 30.0 毫升 1 N 乙基己酸鈉 / 丙酮中, 其中含 13.56% (按體積計) 的水。於室溫下攪拌晶體淤漿 6 小時後, 產物以過濾收集, 並於濾紙上以 70 毫升丙酮洗滌。濕的塊狀物於真空下乾燥, 可得 15.2 克 (87.8 M%) 的福星諾普里鈉鹽 A 晶型。

實例 2B 晶型至 A 晶型之轉化作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(5)

對490毫升丙酮及10毫升水的混合物，加入50.1克的福星諾普里鈉鹽B晶型。淤漿於室溫下攪拌2小時，產物再過濾分離。經真空乾燥後可得49.5克(99M%)的福星諾普里鈉鹽A晶型。

實例A晶型至B晶型之轉化作用

對15毫升的甲醇加入1.0克的福星諾普里鈉鹽A晶型。生成的溶液於35℃下真空濃縮至乾，可生成1.0克的福星諾普里鈉鹽B晶型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝

訂

線

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：福星諾普里之多晶型塩類的選擇性製法)

本發明是有關福星諾普里(fosinopril)多晶型塩類選擇性製備及互變的方法，其係一種抑制血管收縮素轉化酶的降血壓劑。每一多晶型之製備係將鹼金屬載體，福星諾普里，水及酮及／或羟基的溶劑混合，並自反應混合物中分離所形成的多晶型。當水組成為水及溶劑的0.2%以上時，可形成較不放熱的A晶型；於約0.2%或較少時，形成較放熱的B晶型。

## 英文發明摘要(發明之名稱： Selective processes for fosinopril polymorphs)

Described herein is a process for selectively preparing and interconverting polymorph salts of fosinopril, an antihypertensive agent that inhibits angiotensin converting enzyme. Each polymorph is prepared by mixing an alkali metal carrier, fosinopril, water and a keto and/or hydroxylic solvent and isolating the polymorph formed from the reaction mixture. The less exothermic polymorph A is formed when the water makes up more than about 0.2% of the water and solvents; at about 0.2% or less, the more exothermic polymorph B is formed.

附註：本案已向

美國

國(地區) 申請專利，申請日期：

1990.2.16

案號：

481,009

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

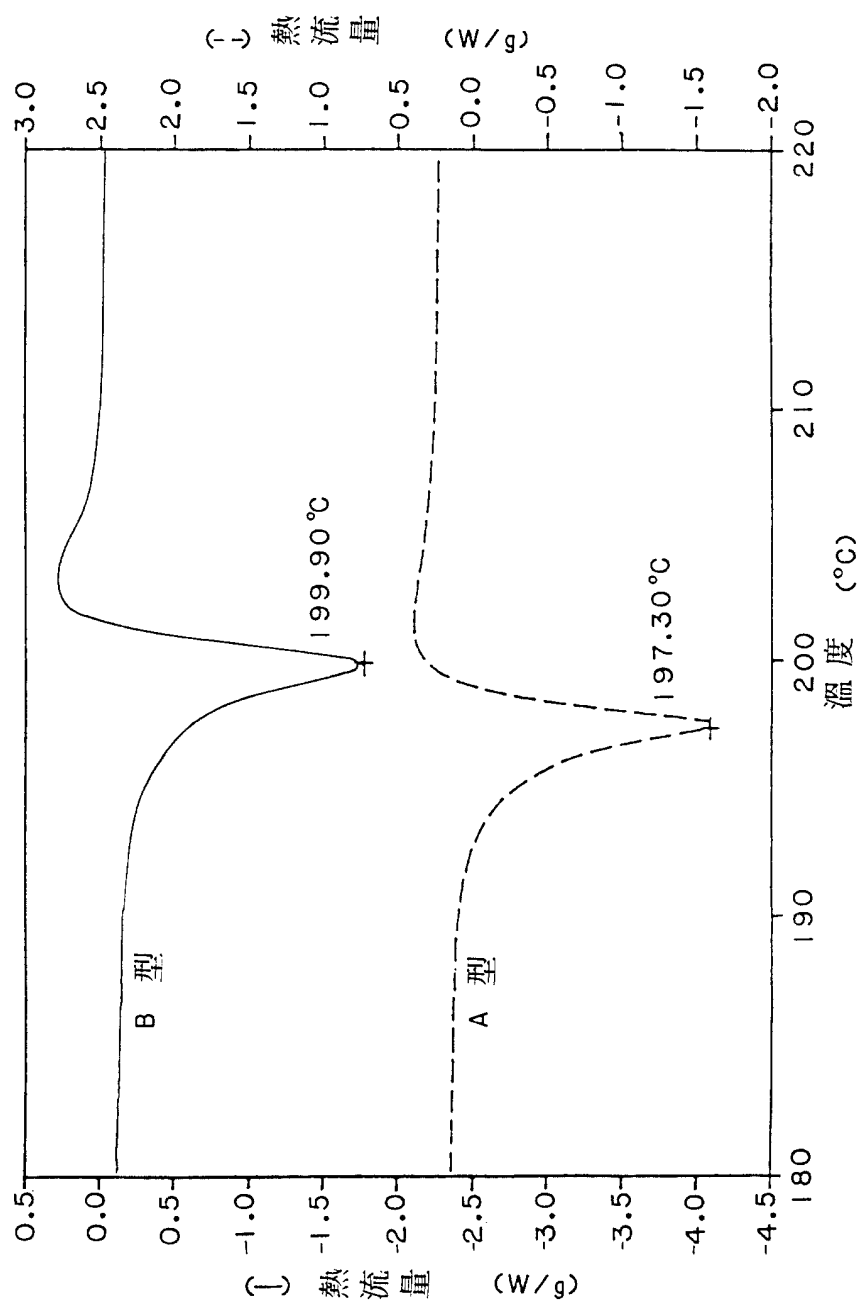
裝

訂

線

福星諾普里鈉塩 A 及 B 晶型的差別掃描量熱法溫度記錄圖

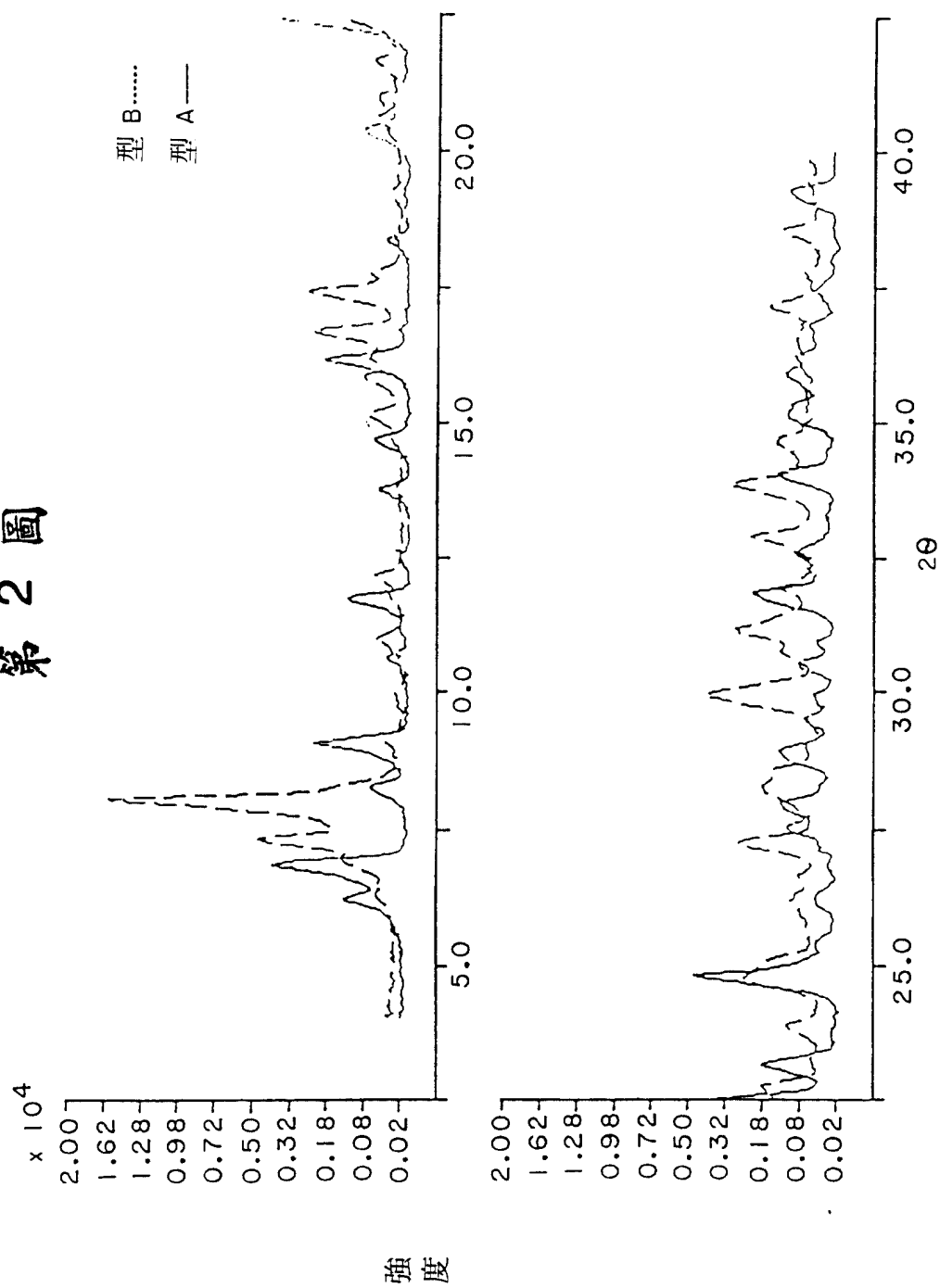
## 第 1 圖





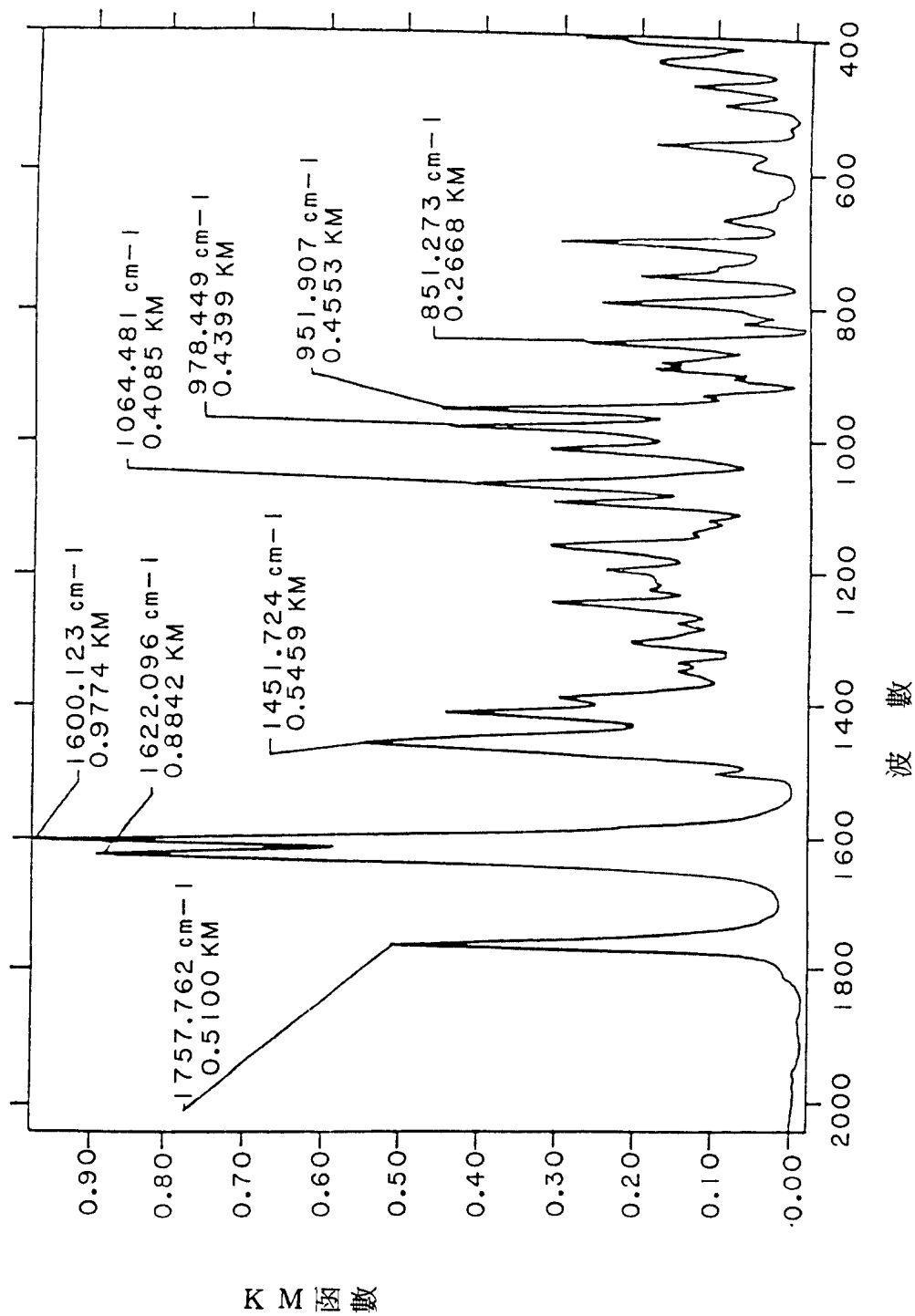
福星諾普星鈉塩 A 及 B 晶型的粉末 X-射線衍射光譜

## 第 2 圖



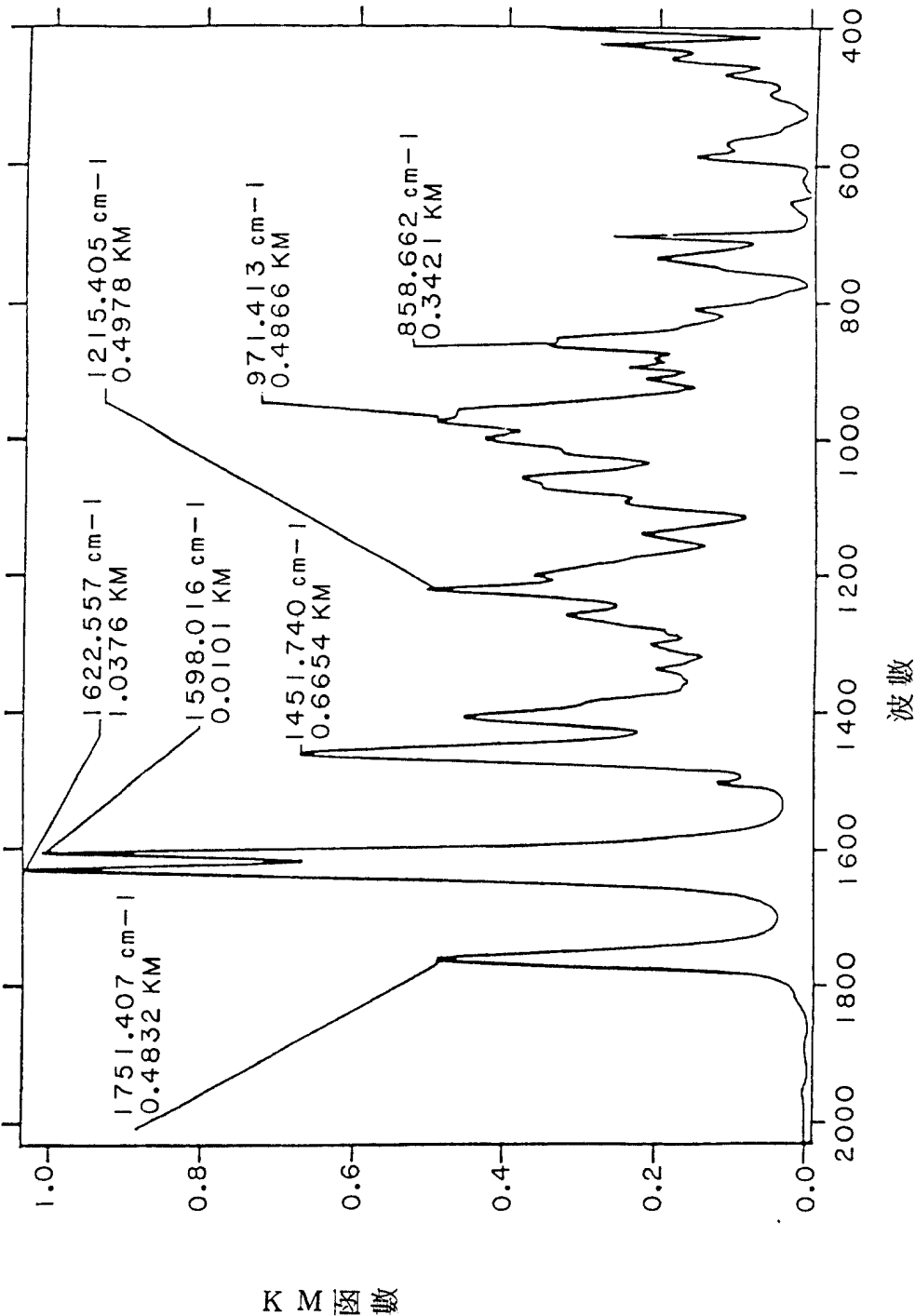
A 晶型的紅外線漫反射光譜注意於羰基區之位移 ( 1600-1760 )

## 第 3A 圖



B 晶型的紅外線漫反射光譜注意於羰基區中之位移 ( 1600-1760 )

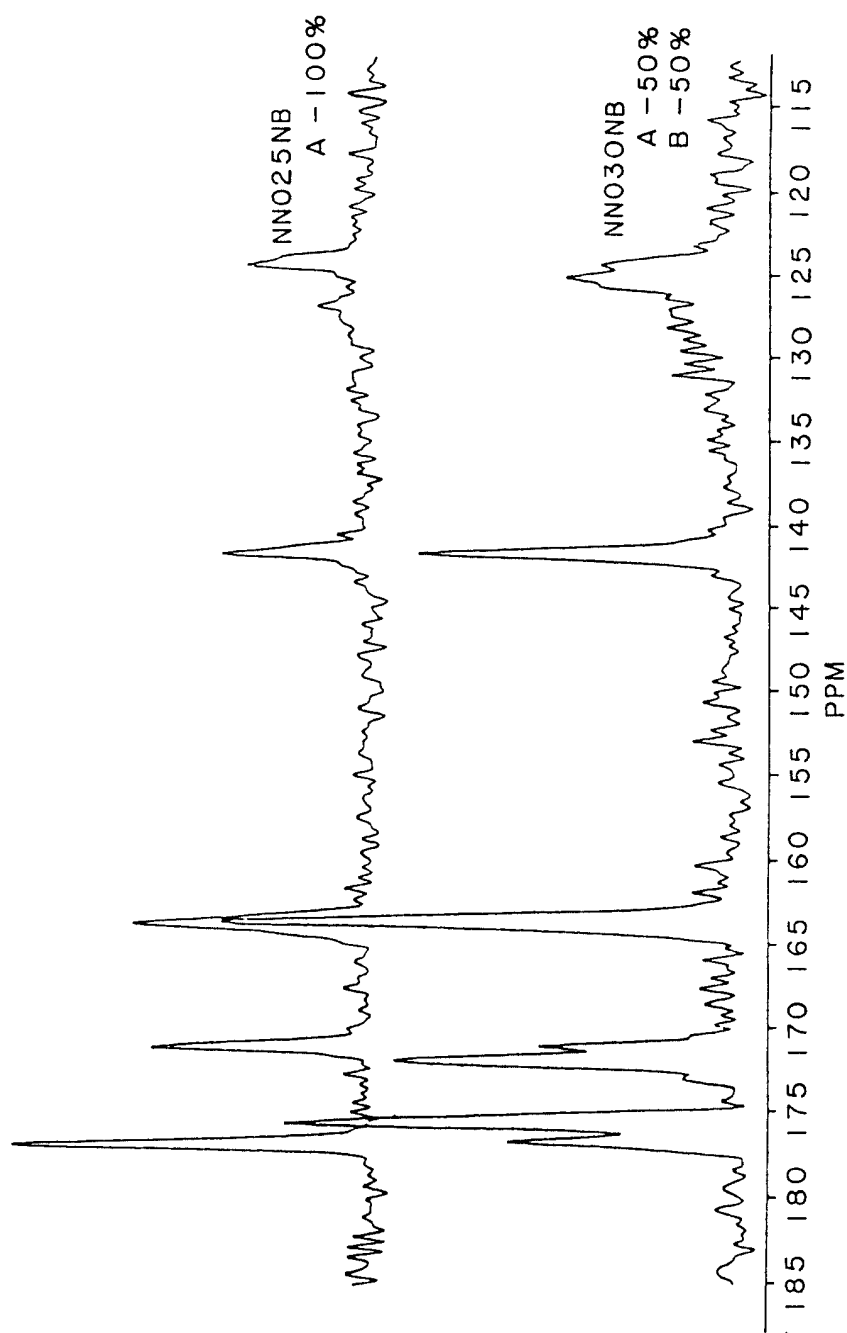
第3B圖



二批福星諾普里鈉鹽NNO25NB 及 NNO30NB 的固態碳-13 NMR 光

譜，注意於羰基區之位移(160-180 ppm)

#### 第 4 圖



206237

六、申請專利範圍

81年12月8日

修正  
補充

公 告 本

附件 2 A

第 80103132 號 專 利 申 請 案

中 文 申 請 專 利 範 圍 修 正 本

民 國 8 1 年 1 2 月 呈

1. 一種用以選擇性製備福星諾普里塩多晶型之方法  
此方法包括：

(a) 將下列混合

(i) (1) 福星諾普里塩或 (2) 莫耳比例為  
約 1 : 1 之福星諾普里與鹼金屬載體，

(i i) 酮基溶劑或羥基溶劑或其混合物，及

(i i i) 水；

(b) 調整水量使水占水及溶劑的 0.2% 以上以形  
成 A 晶型，或 0.2% 以下以形成 B 晶型；及

(c) 自混合物中分離出所形成的晶型。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中的鹼金屬  
是鈉。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中使用酮基  
溶劑來製備 A 晶型。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中的酮基溶  
劑是丙酮。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中使用羥基  
溶劑來製備 B 晶型。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中的羥基溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

劑是甲醇。

7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中的鹼金屬載體是乙基己酸鈉。

8. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中的水量為水及溶劑的約1至3%，如此形成A晶型。

9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中以除去水份來調整水量，如此水量占水及溶劑混合液的約0.2%以下，且形成B晶型。

10. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中水以真空濃縮法除去。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線