



(51) МПК
C07C 233/63 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004129288/04, 29.04.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.04.2002

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 20.05.2008 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 5463116 A, 31.10.1995. EP 0526171
 A2, 03.02.1993. RU 2140903 C1, 10.11.1999. US
 4816484 A, 28.03.1989.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
 27.09.2004

(86) Заявка РСТ:
 IN 02/00114 (29.04.2002)

(87) Публикация РСТ:
 WO 03/093222 (13.11.2003)

Адрес для переписки:
 127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
 Н.К.Попеленскому, рег. № 31

(72) Автор(ы):

АСУАТХАНАРАЯНАППА Чандрашекер (IN),
 ПУТИАПАРМПИЛ Том Томас (IN),
 РАДЖАМАХЕНДРА Шанмугхасами (IN),
 САМБАСИВАМ Ганеш (IN),
 СРИДХАРАН Мадхаван (IN)

(73) Патентообладатель(и):

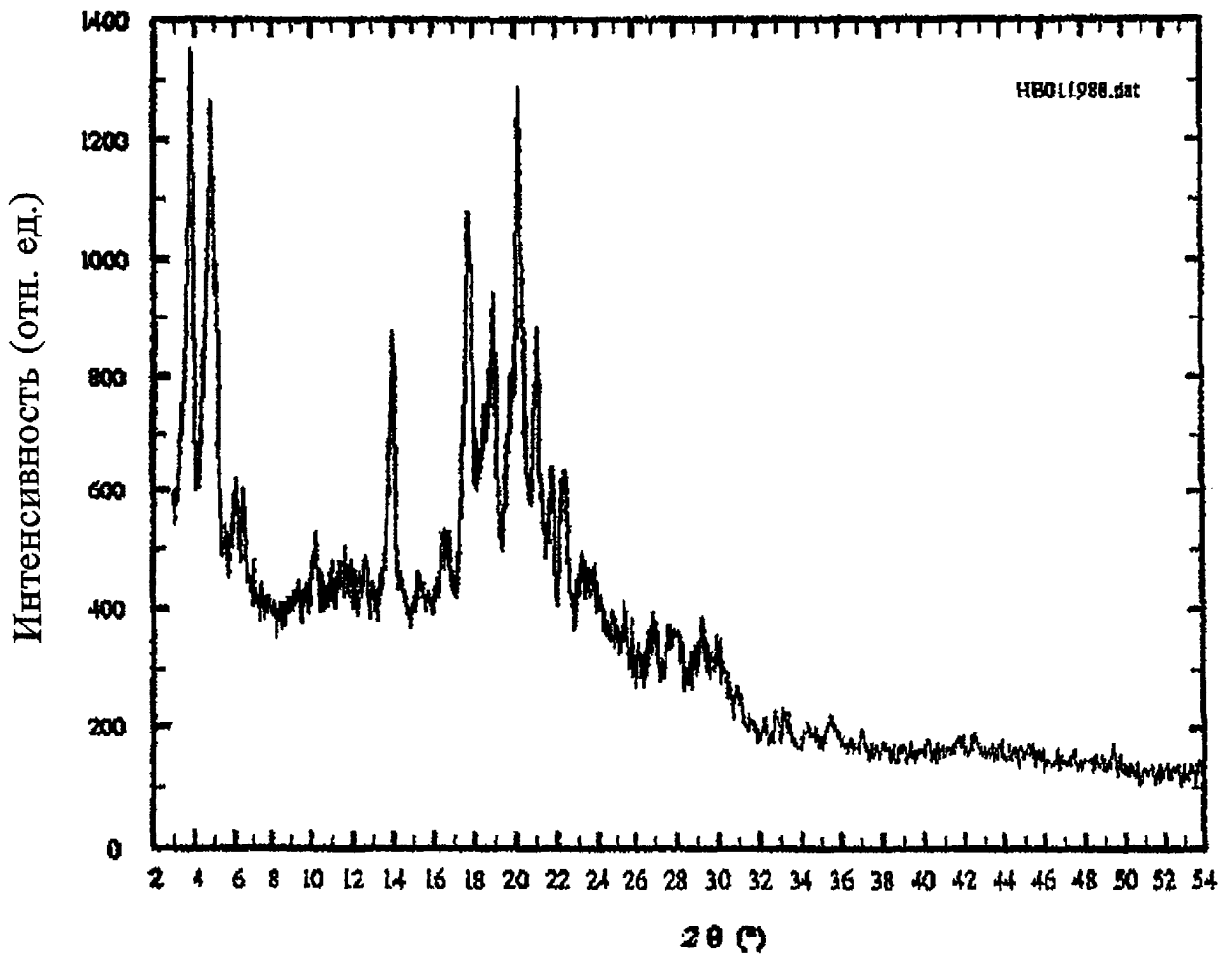
Байокон Лимитид (IN)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ N-(ТРАНС-4-ИЗОПРОПИЛЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОНИЛ)-D-ФЕНИЛАЛАНИН ФОРМЫ С ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Получена новая кристаллическая форма С соединения N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина (натеглинида), обладающая инфракрасным спектром и дифракционной рентгенограммой, отличающимися от имеющихся у известных форм В и Н данного соединения. Получение заявленной кристаллической формы С натеглинида осуществляется путем суспендирования метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина в воде или в смешивающемся с водой

растворителе, затем полученную суспензию обрабатывают основанием, добавляют воду с последующим доведением рН до 1,0-4,0 с использованием минеральной кислоты; экстрагируют с использованием этилацетата, далее фильтруют и высушивают полученный осадок. Целью настоящего изобретения является получение кристаллической формы С соединения N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина для применения в качестве средства для лечения сахарного диабета типа 2. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 2 ил.



Фиг. 1

RU 2 3 2 4 6 7 6 C 2
2 3 2 4 6 7 6 C 2

RU 2 3 2 4 6 7 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 233/63 (2006.01)*A61K 31/198* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004129288/04, 29.04.2002**(24) Effective date for property rights: **29.04.2002**(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **20.05.2008 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **27.09.2004**(86) PCT application:
IN 02/00114 (29.04.2002)(87) PCT publication:
WO 03/093222 (13.11.2003)Mail address:
**127055, Moskva, a/ja 11, pat.pov.
N.K.Popelenskomu, reg. № 31**

(72) Inventor(s):

**ASUATKhANARAJaNAPPA Chandrashekar (IN),
PUTIAPARAMPIL Tom Tomas (IN),
RADZhAMAKhENDRA Shanmugkhasami (IN),
SAMBASIVAM Ganesh (IN),
SRIDKhARAN Madkhavan (IN)**

(73) Proprietor(s):

Bajokon Limitid (IN)(54) **FORM C OF CRYSTALLINE M-(TRANS-4-ISO-PROPYL CYCLOHEXIL CARBOXYL)-B-PHENYLALANINE FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS THERAPY AND MODE OF OBTAINING IT**

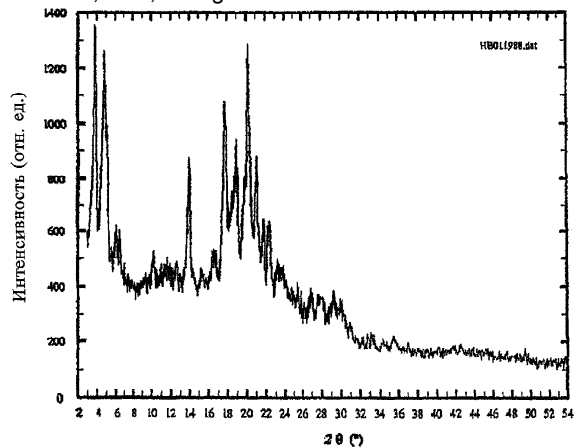
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: novel crystalline form C of compound N-(trans-4-iso-propyl cyclohexil carbonyl)-D-phenylalanine (nateglynide) has been obtained, the form possessing infrared spectrum and diffraction X-ray imaging differing from those present in known forms B and H of this compound. Obtaining of the applied for crystalline form C of nateglynide will be performed by means of slurring methyl ether N-(trans-4-iso-propyl cyclohexil carbonyl)-D-phenylalanine in water or in miscible with water solvent, then the obtained suspension will be treated with a base and water will be added with subsequent reduction of pH to 1.0 - 4.0 using a mineral acid; then extraction will be performed using ethyl acetate with subsequent filtering and drying of the obtained sediment.

EFFECT: obtaining of crystalline form for use as a means of diabetes mellitus therapy.

16 cl, 4 ex, 2 dwg



Фиг. 1

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение касается новой кристаллической формы N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина и способа ее получения.

Уровень техники

5 N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланин используется в терапии для понижения уровней глюкозы в крови при лечении сахарного диабета типа 2.

N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина раскрывается в японской патентной заявке номер 63-54321 (эквивалент EP-A-196222 и US 4816484). Японская заявка описывает, как данное соединение может быть выкристаллизовано из водно-метанольного раствора, давая кристаллы, имеющие точку плавления от 129 до 130°C. Эти кристаллы называются "В-типом". Данные кристаллы В-типа нестабильны, особенно когда они подвергаются механическому размельчению.

В J. Med. Chem. 32, 1436 (1989) обсуждается приготовление N-(циклогексилкарбонил)-D-фенилаланинов и родственных соединений, которые включают N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланин.

Патенты US 5463116 и 5488150 раскрывают приготовление новой кристаллической формы N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина, обозначенной как "Н-тип". В этих патентах также раскрыты способы обработки кристаллов формы "В" подводными смесями растворителей для получения кристаллов формы "Н" и наоборот. Кристаллы Н-типа более стабильны по сравнению с кристаллами В-типа.

Yaowu Fenxi Zazhi 2001, 21, 342 обсуждает "S" форму натеглинида, которая отличается от формы "В" и формы "Н".

Раскрытие изобретения

Согласно первому аспекту изобретения предложен новый способ получения новой кристаллической формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина посредством реакции гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина с транс-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислотой в присутствии ангидрида пропанфосфоновой кислоты или LiOH-Al₂O₃ в галогенированных углеводородных растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, при температуре между -10 и 90°C с последующим основным гидролизом.

Альтернативно продукт может быть получен посредством реакции транс-4-изопропилциклогексанкарбонилхлорида с гидрохлоридом метилового эфира D-фенилаланина в галогенированных углеводородных растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин, при температуре между -10 и 90°C с последующим основным гидролизом.

Согласно дальнейшему аспекту данного изобретения новая кристаллическая форма "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина, произведенная таким образом, имеет по меньшей мере одно, а предпочтительно все из следующих свойств:

- (а) температура плавления в диапазоне от 126 до 132°C;
- 40 (б) порошковая дифракционная рентгенограмма, включающая в себя характеристические пики при 14,0, 17,8, 19,0, 20,2 и 21,2±0,2 градусах, измеренная под углом отражения 2θ;
- (с) инфракрасный спектр поглощения, включающий в себя полосы поглощения в области 1742, 1648, 1599, 1540 и 1191±2 см⁻¹.

Другой аспект изобретения включает применение формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина в приготовлении лекарственных средств для лечения сахарного диабета типа 2.

Данное изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество кристаллов формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Следующий аспект изобретения касается способа лечения пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2, посредством введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции формы "С" N-(транс-4-

изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 показана порошковая дифракционная рентгенограмма кристаллов формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина;

5 На фиг.2 показаны инфракрасные спектры поглощения кристаллов формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Осуществление изобретения

Предлагаемый способ получения формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина включает в себя:

10 (а) суспендирование метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина в воде или в смешивающемся с водой растворителе;

(b) обработку суспензии основанием;

(с) добавление воды с последующим доведением рН до 1,0-4,0 с использованием минеральной кислоты;

15 (d) экстракцию с использованием этилацетата;

(е) концентрирование этилацетатного экстракта;

(f) добавление петролейного эфира к этилацетатному концентрату и

(g) фильтрацию и высушивание полученного осадка с получением формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

20 Смешивающийся с водой растворитель на стадии (а) выбирают из метанола, этанола, изопропанола или их смеси (предпочтительно метанол). Основание на стадии (b) выбирается из карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития или их смеси (предпочтительно карбонат калия).

25 Осадок, полученный на стадии (д), суспендируется в воде перед фильтрацией и высушиванием для получения формы "С" N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Метилловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенил-аланина готовится путем:

30 - реакции гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина с транс-4-изопропилциклогексанкарбонической кислотой в галогенированных углеводородных растворителях;

- фильтрации реакционной смеси;

- концентрирования с получением метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

35 Первая стадия вышеуказанного способа приготовления метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина проводится в присутствии ангидрида пропанфосфоновой кислоты, LiOH, адсорбированного на оксиде алюминия, или триэтиламина.

40 Альтернативный способ получения метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина включает стадии:

- реакции гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина с транс-4-изопропилциклогексанкарбонилхлоридом в галогенированных углеводородных растворителях и в присутствии основания;

- фильтрации реакционной смеси;

45 - концентрирования с получением метилового эфира)N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Галогенированные углеводородные растворители выбраны из дихлорметана или дихлорэтана.

50 Основание выбрано из триэтиламина или пиридина. Реакционная температура равна от -10 до 90°C.

Варианты осуществления изобретения иллюстрируются посредством следующих примеров, не рассматриваемых как ограничения.

ПРИМЕР 1

Метилловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина:

Гидрохлорид метилового эфира D-фенилаланина (10 г, 0,046 моль) был суспендирован в растворе триэтиламина (33 мл) в дихлорметане (50 мл); смесь охлаждена до 0-5°C, после чего к ней добавлена транс-4-изопропилциклогексанкарбоновая кислота (7,9 г, 0,046 моль). Раствор ангидрида пропанфосфоновой кислоты (46,4 мл, 0,046 моль) в этилацетате добавлялся по каплям в течение 30 минут, выдерживая температуру 0-5°C, и после этого смесь перемешивалась в течение 14 часов при температуре окружающей среды. Затем реакционная смесь была промыта 1,5 н. HCl, 5% раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой был сконцентрирован, давая на выходе 12,5 г метилового эфира)N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

ПРИМЕР 2

Метилловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенил-аланина:

Гидрохлорид метилового эфира D-фенилаланина (20 г, 0,092 моль) был суспендирован в растворе триэтиламина (66 мл) в дихлорэтано (100 мл) и смесь перемешивалась в течение 1 часа при комнатной температуре. Органический слой был отделен после промывки водой и высушен над обезвоженным сульфатом натрия. Транс-4-изопропилциклогексанкарбоновая кислота (15,8 г, 0,092 моль) была добавлена к органическому слою, далее LiOH-Al₂O₃ (5,5 г LiOH адсорбированного на 40,5 г оксида алюминия) и смесь нагревалась под дефлегматором в течение 24 часов. Реакционная смесь была отфильтрована через целитовый фильтр и промыта 1,5 н. HCl, 5% раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой был сконцентрирован, давая на выходе 15,5 г метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

ПРИМЕР 3

Метилловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина:

Гидрохлорид метилового эфира D-фенилаланина (26 г, 0,12 моль) был суспендирован в растворе триэтиламина (85 мл) в дихлорметане (125 мл); смесь была охлаждена до 0-5°C. Раствор транс-4-изопропилциклогексанкарбонилхлорида (25 г, 0,13 моль) в дихлорметане (75 мл) добавлялся по каплям в течение 10 минут, выдерживая температуру 0-5°C, и после этого смесь перемешивалась в течение 12 часов при температуре окружающей среды. Затем реакционная смесь была промыта 1,5 н. HCl, 5% раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой был сконцентрирован, давая на выходе 38 г метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

ПРИМЕР 4

N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланин:

К суспензии метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина (38 г, 0,11 моль) в метаноле (600 мл) был добавлен раствор карбоната калия (80 г, 0,57 моль) в воде (400 мл) и реакционная смесь перемешивалась в течение 12 часов при температуре окружающей среды. Затем была добавлена вода (1500 мл) и посредством добавления 6 н. HCl pH была доведена до 2,0. Смесь была проэкстрагирована этилацетатом (3 × 400 мл) и объединенный экстракт был промыт соляным раствором. Органический слой был сконцентрирован до примерно 150 мл и затем смешан с петролевым эфиром (300 мл). Продукт был отфильтрован, суспендирован в воде (600 мл) и перемешивался в течение 12 часов при температуре окружающей среды. Пульпа была отфильтрована и высушена, давая на выходе 35 г титульного соединения. Это соединение показало точную температуру плавления 128-129°C. Были записаны дифракционная рентгенограмма и инфракрасный спектр поглощения конечного соединения, идентифицированного как кристаллическая форма C N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

Формула изобретения

1. Кристаллический N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланин формы C, имеющий по крайней мере одно из следующих свойств:

порошковая дифракционная рентгенограмма, измеренная под углом отражения 2θ , содержит характеристические пики при 14,0, 17,8, 19,0, 20,2 и $21,2 \pm 0,2^\circ$;

инфракрасный спектр поглощения содержит полосы поглощения в области 1742, 1648, 1599, 1540 и 1191 ± 2 см^{-1} .

5 2. Кристаллическая форма С N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, измеренной под углом отражения 2θ , содержащей характеристические пики при 14,0, 17,8, 19,0, 20,2 и $21,2 \pm 0,2^\circ$.

10 3. Применение кристаллической формы С N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина в качестве средства для лечения сахарного диабета типа 2.

4. Способ получения кристаллической формы С N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина, отличающийся тем, что суспендируют метиловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина в воде или
15 смешивающемся с водой растворителе, обрабатывают суспензию основанием, добавляют воду с последующим доведением рН до 1,0-4,0 с использованием минеральной кислоты, проводят экстракцию с использованием этилацетата, проводят концентрирование этилацетатного экстракта, добавляют петролейный эфир к этилацетатному концентрату, фильтруют и высушивают полученный осадок, с получением кристаллической формы С N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

20 5. Способ по п.4, отличающийся тем, что смешивающийся с водой растворитель выбирают из метанола, этанола, изопропанола или их смеси.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что смешивающийся с водой растворитель представляет собой метанол.

25 7. Способ по п.4, отличающийся тем, что основание для обработки суспензии выбирают из карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития или их смеси.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что основание для обработки суспензии представляет собой карбонат калия.

30 9. Способ по любому из пп.4-8, отличающийся тем, что осадок суспендируют в воде перед фильтрацией и высушиванием с получением формы С N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

10. Способ по п.4, отличающийся тем, что метиловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина получают посредством реакции
35 гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина с транс-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислотой в галогенированных углеводородных растворителях, фильтрации реакционной смеси и концентрирования с получением метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

40 11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанные галогенированные углеводородные растворители выбирают из дихлорметана или дихлорэтана.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что реакцию получения метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина проводят в присутствии ангидрида пропанфосфоновой кислоты или LiOH, адсорбированного на оксиде алюминия, или триэтиламина.

45 13. Способ по п.4, отличающийся тем, что метиловый эфир N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина получают посредством реакции гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина с транс-4-изопропилциклогексанкарбонилхлоридом в галогенированных углеводородных растворителях и в присутствии основания, фильтрации реакционной смеси и
50 концентрирования с получением метилового эфира N-(транс-4-изопропилциклогексилкарбонил)-D-фенилаланина.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанные галогенированные углеводородные растворители выбирают из дихлорметана или дихлорэтана.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанное основание выбирают из

триэтиламина или пиридина.

16. Способ по п.10 или 13, отличающийся тем, что реакционная температура равна от -10 до 90°C.

5

10

15

20

25

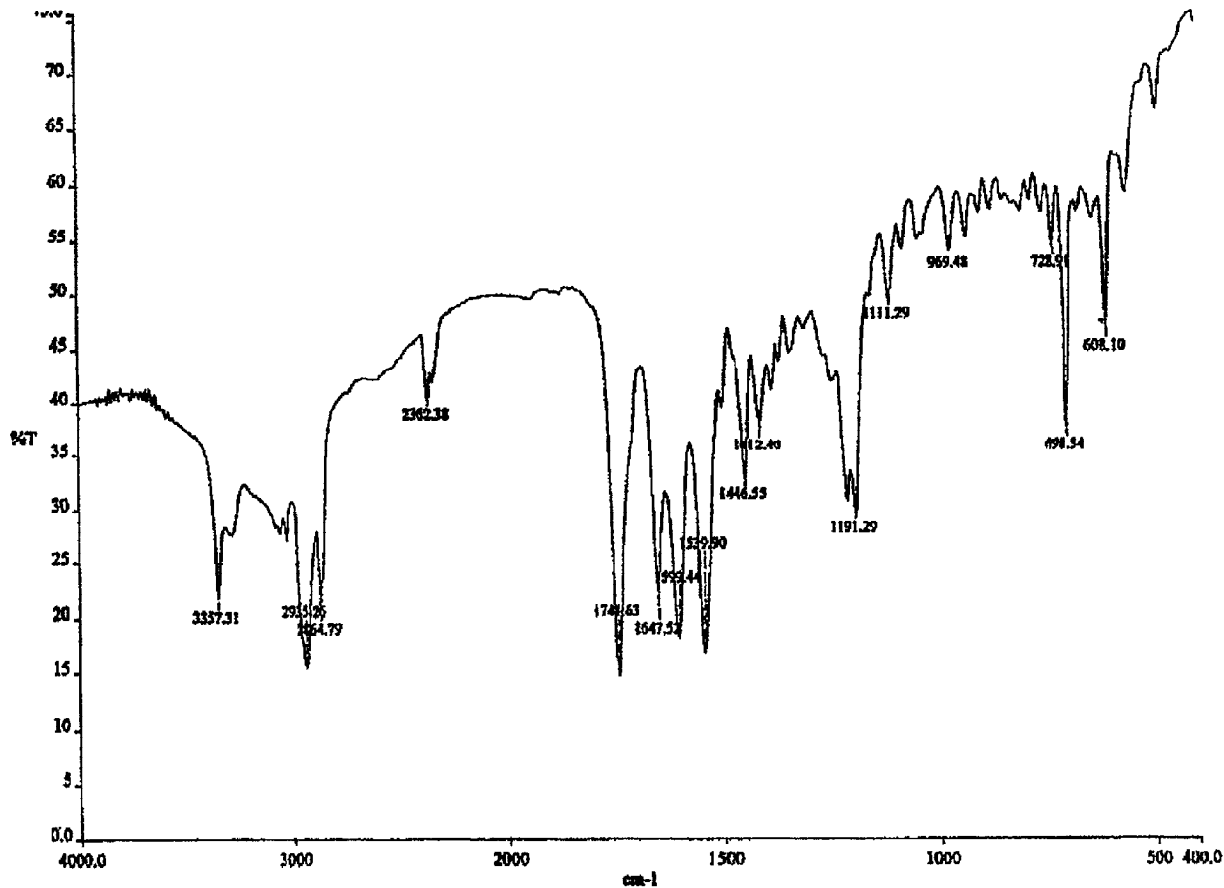
30

35

40

45

50



Фиг. 2