



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82833 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 235/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА НАТРІЄВА СІЛЬ ТЕЛМІСАРТАНУ І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТА АНГІОТЕНЗИНУ

1

2

(21) 20040503959

(22) 11.10.2002

(24) 26.05.2008

(86) PCT/EP02/11394, 11.10.2002

(31) 101 53 737.9

(32) 31.10.2001

(33) DE

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

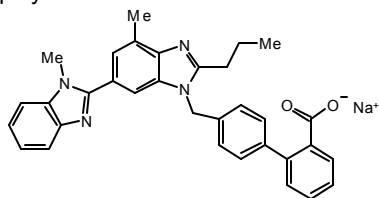
(72) ДОНСБАХ КАЙ, ХОФ ІРМГАРД

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО. КГ

(56) EP 0502314; 09.09.1992

WO 0043370; 27.07.2000

(57) 1. Кристалічна натрієва сіль телмісартану формули 1:



,1

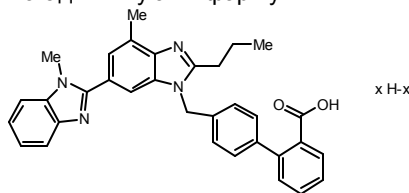
яка відрізняється тим, що її температура плавлення T становить $245 \pm 5^\circ\text{C}$.2. Кристалічна натрієва сіль телмісартану за п. 1, яка відрізняється тим, що на її порошковій рентгенограмі поряд з іншими присутні наступні характерні значення міжплощинної відстані d : 20,95 Å, 17,72 Å, 13,97 Å і 13,63 Å.

3. Сольват, гідрат або напівгідрат кристалічної натрієвої солі телмісартану за п. 1 або 2.

4. Спосіб одержання кристалічної натрієвої солі телмісартану формули 1, який відрізняється тим,

що телмісартан у вигляді вільної кислоти розчиняють у відповідному розчиннику, потім цей розчин змішують з відповідною натрієвою сіллю, при цьому на моль телмісартану додають принаймні 1 моль натрієвої солі, далі реакційну суміш нагрівають протягом проміжку часу, що становить від 15 хв. до 2 год., після цього отриманий розчин фільтрують і отриманий таким шляхом фільтрат повільно додають до нагрітого до температури понад 40°C органічного розчинника, при цьому частину розчинника необов'язково відганяють уже під час додавання вказаного фільтрату, потім отриманий таким шляхом концентрований розчин охолоджують і натрієву сіль телмісартану, що випадає при цьому у вигляді кристалів, виділяють і на завершення, при необхідності після промивання вищезгаданим органічним розчинником, сушать.

5. Спосіб одержання кристалічної солі телмісартану формули 1, який відрізняється тим, що кислотно-адитивну сіль формули 2



,2

де H-X означає кислоту, вибрану з групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, толуолсульфонову кислоту і метансульфонову кислоту, розчиняють у відповідному розчиннику і піддають взаємодії з відповідною натрієвою сіллю, при цьому на моль застосовуваної сполуки фор-

(13) C2

(11) 82833

(19) UA

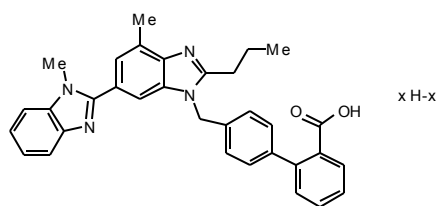
мули 2 використовують принаймні 2 молі натрієвої солі.

6. Кристалічна натрієва сіль телмісартану, яку одержують способом за п. 4 або 5.

7. Застосування кристалічної натрієвої солі телмісартану за будь-яким з пп. 1-3, 6 як лікарського засобу.

8. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить кристалічну натрієву сіль телмісартану за будь-яким з пп. 1-3, 6.

9. Сполуки формули 2



де H-X означає толуолсульфонову кислоту і метасульфонову кислоту.

10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що вона представлена в кристалічній формі.

Даний винахід стосується кристалічної натрієвої солі 4'-[2-н-пропіл-4-метил-6-(1-метилбензimidазол-2-іл)бензimidазол-1-ілметил]біфеніл-2-карбонової кислоти (міжнародна непатентована назва телмісартан), способу її одержання, а також її застосування для одержання відповідного лікарського засобу.

Передумови створення винаходу

Сполука телмісартан відома з заявки EP 502314 B1 і має наступну хімічну структуру:



Телмісартан, так само як і його фізіологічно сумісні солі мають цінні фармакологічні властивості. Телмісартан являє собою антагоніст ангіотензину, насамперед антагоніст ангіотензину II, який завдяки своїм фармакологічним властивостям може застосовуватися, наприклад, для лікування гіпертонії і серцевої недостатності, для лікування порушень місцевого кровообігу, серцевої ішемії (стенокардії), для запобігання подальшого розвитку серцевої недостатності після інфаркту міокарда, для лікування діабетичної невропатії, глаукоми, захворювань шлунково-кишкового тракту, а також захворювань сечового міхура. Інформацію про можливе застосування телмісартану в інших галузях терапії можна почерпнути з [заявки EP 502314 B1], яка у цій частині включена в даний опис як посилання.

Телмісартан є комерційно доступним продуктом і постачається під товарним знаком Micardis®. Лікарську форму, у складі якої телмісартан пропонується на ринку, одержують виходячи з вільної кислоти телмісартану за допомогою способу розпилювального сушіння, яке потребує значних витрат. Внаслідок же низької розчинності вільної кислоти практичне здійснення менш витратних методів одержання альтернативної лікарської форми також пов'язано з істотними труднощами.

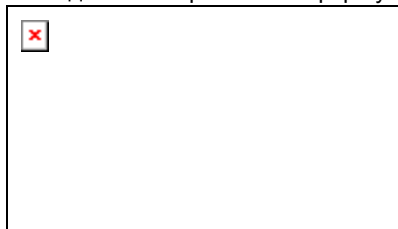
З урахуванням вищевикладеного в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати телмісартан у такому вигляді, який дозволяв би одержувати лікарську форму цієї діючої речовини більш простим і дешевим шляхом. При цьому

необхідно було враховувати і той факт, що в принципі одержання композиції, яка містить відповідну лікарську діючу речовину, передбачає дотримання різних параметрів, які у свою чергу так чи інакше пов'язані з властивостями цієї діючої речовини. Як приклади подібних параметрів можна назвати, але не обмежуючись тільки ними, стабільність активності вихідної речовини в різних навколишніх умовах, стабільність в процесі одержання фармацевтичної композиції, так само як і стабільність у кінцевих композиціях лікарського засобу. При створенні винаходу передбачалося далі, що використовувана при одержанні вищезгаданих лікарських композицій діюча речовина повинна мати гранично можливий ступінь чистоти і залишатися стабільною при тривалому зберіганні незалежно від навколишніх умов. Дана вимога зумовлена необхідністю запобігти надалі при застосуванні лікарських композицій наявності в них поряд з фактичною діючою речовиною, наприклад, можливих продуктів її розпаду. У цьому випадку вміст діючої речовини в лікарських формах згодом може виявитися нижче необхідного.

Ще однією важливою для одержання твердих лікарських форм умовою, необхідною для досягнення високої з погляду фармацевтики якості лікарської композиції, є забезпечення гранично стабільної, кристалічної морфології діючої речовини. Недотримання даної вимоги може привести у певних випадках в умовах одержання відповідної лікарської форми до зміни морфології діючої речовини. Така зміна у свою чергу так чи інакше може впливати на відтворюваність способу одержання і не дозволить одержувати цільові композиції, які відповідають високим вимогам, що пред'являються до якості лікарських композицій. Виходячи з цього принципового положення, слід враховувати будь-яку можливість зміни стану твердої речовини в лікарському засобі, який дозволить поліпшити його фізичну і хімічну стабільність у порівнянні з менш стабільними формами того ж самого лікарського засобу і відповідно досягти істотних переваг перед ними.

Відповідно до цього задача винаходу полягала в одержанні нової, стабільної форми телмісартану, яка задовольняла б вищезгаданим високим вимогам, які пред'являються до діючої речовини лікарської форми.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що телмісартан можна одержати у вигляді його натрієвої солі формули 1



(1)

у кристалічній формі. Завдяки відповідному вибору умов при цьому вдається вибірно одержувати ту поліморфну форму кристалічної натрієвої солі, яка відповідає вказаним вище вимогам.

Однією з відмітних ознак цієї кристалічної форми натрієвої солі телмісартану є її температура плавлення T , що дорівнює $245 \pm 5^\circ\text{C}$ (при визначенні за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) при швидкості нагрівання 10K/хв). Відповідно до цього даний винахід стосується кристалічної натрієвої солі телмісартану, яка відрізняється тим, що її температура плавлення T становить $245 \pm 5^\circ\text{C}$ (при визначенні за допомогою ДСК). Вказане значення було визначено за допомогою системи DSC821 фірми Mettler-Toledo.

Більш докладно запропоновану у винаході кристалічну форму натрієвої солі телмісартану досліджували за допомогою спектроскопії. Отримана при цих дослідженнях порошкова рентгенограма представлена на доданому до опису кресленні.

Нижче в таблиці 1 приведені дані спектроскопічного аналізу.

Таблиця

$2\Theta [^\circ]$	$d[\text{\AA}]$	Відносн. Інтенсивність [%]	$2\Theta [^\circ]$	$d[\text{\AA}]$	Відносн. Інтенсивність [%]
3,54	24,96	7	13,17	6,72	7
4,21	20,95	100	13,68	6,47	7
4,45	19,83	20	14,36	6,16	10
4,98	17,72	54	14,98	5,91	13
5,69	15,52	8	15,51	5,71	14
6,32	13,97	34	15,70	5,64	12
6,48	13,63	35	16,21	5,46	8
7,12	12,41	12	17,09	5,18	10
7,49	11,80	11	17,48	5,07	9
8,08	10,93	4	18,10	4,90	9
8,49	10,41	6	19,18	4,62	11
8,96	9,86	7	19,43	4,56	13
9,50	9,31	5	19,95	4,45	11
10,19	8,68	5	20,89	4,25	11
10,80	8,18	8	21,29	4,17	10
11,16	7,92	18	22,19	4,00	9
11,88	7,44	7	23,07	3,85	10
12,51	7,07	7	23,76	3,74	9
12,79	6,92	11	24,43	3,64	8

У наведеній таблиці показник " $2\Theta [^\circ]$ " означає кут дифракції в градусах, а показник " $d[\text{\AA}]$ " означає визначені міжплощинні відстані в решітці кристала в \AA .

Відповідно до представлених в таблиці даних даний винахід стосується кристалічної натрієвої солі телмісартану, яка відрізняється тим, що на її порошковій рентгенограмі поряд з іншими присутні характерні значення міжплощинних відстаней d , які становлять $20,95\text{\AA}$, $17,72\text{\AA}$, $13,97\text{\AA}$ і $13,63\text{\AA}$.

Відповідно до винаходу порошкові рентгенограми реєстрували за допомогою системи Bruker D8 Advanced, обладнаної ДЛЧ (детектор з локальною чутливістю) (Си- K_α -випромінювання, $\lambda=1,5418\text{\AA}$, 30kV , 40mA).

Даний винахід стосується також запропонованої в ньому кристалічної натрієвої солі телмісартану у вигляді її сольватів і гідратів, переважно у вигляді її гідратів і особливо переважно у вигляді її напівгідрату.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання запропонованої в ньому кристалічної натрієвої солі телмісартану. Як вихідний матеріал для одержання цієї кристалічної натрієвої солі телмісартану може служити

телмісартан у вигляді вільної кислоти, яку можна одержувати за відомими з рівня техніки методами [наприклад згідно із EP 502314 A1].

Для одержання запропонованої у винаході кристалічної натрієвої солі телмісартану у вигляді вільної кислоти розчиняють у відповідному розчиннику, переважно в органічному апротонному розчиннику, особливо переважно в органічному апротонному і неполярному розчиннику. Як розчинники особливо переважні відповідно до винаходу толуол, хлороформ, диетилметан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, ацетон, метилізобутилкетон, бензол або ацетонітрил, найбільш переважним з яких є толуол, бензол і метилізобутилкетон. Найбільш переважним розчинником є відповідно до винаходу толуол.

На грам телмісартану (вільної кислоти) переважно застосовувати від $0,5$ до 5мл , більш переважно від 1 до 3мл , особливо переважно від $1,5$ до $2,5\text{мл}$ розчинники з переліку вищезгаданих.

Потім до отриманого розчину або суспензії як основу додають відповідну натрієву сіль. Придатними для вказаної мети натрієвими солями є відповідно до винаходу гідроксид натрію, гідрид натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію або алкомуляти натрію. Під алкомулятами натрію в контексті даного опису маються на увазі натрієві солі, які утворюються з нижчими спиртами, переважно зі спиртами, вибраними з групи, яка включає метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, трет-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, н-бутанол і трет-аміловий спирт. Найбільший інтерес відповідно до винаходу представляють натрієві солі, вибрані з групи, яка включає гідроксид натрію, гідрид натрію, етанолат натрію і метанолат натрію, при цьому найбільш переважними відповідно до винаходу є гідроксид натрію і метанолат натрію. Вищезгадані натрієві солі можна додавати до реакційної суміші у вигляді твердих речовин. Однак у випадку гідроксиду натрію його доцільно додавати у вигляді водних розчинів. Особливо переважно при цьому використовувати концентровані водні розчини гідроксиду натрію. Так, зокрема, у цих цілях може

використовуватися їдкий натрій у концентрації порядку 45мас. %.

Кількість використаної натрієвої солі залежить, як очевидно, від кількості застосованого телмісартану у вигляді вільної кислоти. Відповідно до винаходу на моль телмісартану передбачається додавати принаймні 1 моль натрієвої солі. Разом з тим допускається також можливість додавати натрієву сіль у надлишку. Переважно на моль застосованого телмісартану у вигляді до кислоти додавати від 1 до 2,5, більш переважно від 1 до 2, особливо переважно від 1 до 1,5 моля натрієвої солі.

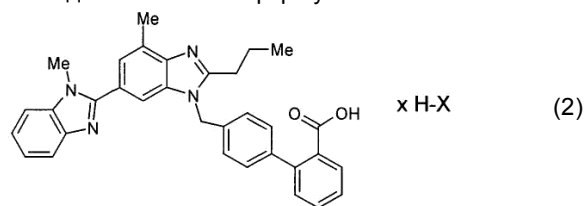
При застосуванні як натрієвої солі гідроксиду натрію і при його додаванні відповідно до одного з переважних варіантів здійснення запропонованого у винаході способу у вигляді водних розчинів може виявитися доцільним додавати органічний розчинник, який змішується з водою. Такий розчинник можна вибирати з групи, яка включає метанол, етанол, ізопропанол, ацетон, тетрагідрофуран, трет-бутанол, 2-бутанол, бутанол, гліколь, етилдигліколь, 1,3-бутандіол, 1,4-бутандіол, трет-аміловий спирт, ацетонітрил, нітрометан, формамід, диметилформамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, диметилацетамід, нітроетан і метокси-2-пропанол, при цьому вищезгаданим спиртам надається особливе значення. Особливо переважно використовувати при здійсненні запропонованого у винаході способу метанол або етанол, більш переважний з яких етанол. На моль застосованого телмісартану переважно відповідно до винаходу використовувати від 50 до 500мл, особливо переважно від 100 до 400мл, найбільш переважно від 200 до 350мл цього розчинника. Потім реакційну суміш можна нагрівати, прискорюючи тим самим подальший перебіг реакції. Реакційну суміш переважно нагрівати при ретельному перемішуванні до температури вище 40°C, особливо переважно вище 60°C. Вибір максимальної температури нагрівання визначається, як очевидно, температурою кипіння використаного розчинника. Якщо відповідно до винаходу у вказаних вище варіантах його здійснення використовуються розчинники з числа переважних, то нагрівання доцільно проводити до температури вище 70°C. Тривалість цього нагрівання становить, як правило, від 15 хвилин до 2 годин, переважно від 20 хвилин до однієї години. Після цього отриманий розчин фільтрують і залишок твердої речовини на фільтрі (якщо такий присутній) промивають одним або декількома розчинниками з переліку вищезгаданих.

До органічного розчинника, нагрітого до температури вище 40°C, переважно вище 60°C, особливо переважно до температури його кипіння, повільно, переважно по краплях, додають отриманий за вищеописаною методикою фільтрат. Як розчинник у розглянутому випадку переважно застосовувати органічний апротонний розчинник, особливо переважно органічний апротонний і неполярний розчинник. До найбільш переважних належать відповідно до винаходу такі розчинники, як толуол, хлороформ, дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, ацетон, метилізобу-

тилкетон, бензол і ацетонітрил, найбільш переважними з яких є толуол, бензол і метилізобутилкетон. Особливо переважним розчинником є відповідно до винаходу толуол. Одночасно в процесі додавання фільтрату до попередньо завантаженого нагрітого розчинника відповідно до одного з переважних варіантів здійснення способу частину розчинника відганяють (необов'язково шляхом азеотропної перегонки). Після завершення процесу додавання при необхідності видаляють шляхом перегонки частину розчинника, що залишилася, (наприклад, порядку від 1-ї до 2-х третин використаної до цього моменту загальної кількості розчинника).

Отриманий таким шляхом концентрований розчин охолоджують, переважно до кімнатної температури, при цьому натрієва сіль телмісартану випадає у вигляді кристалів. Після завершення кристалізації кристали відокремлюють, при необхідності промивають вищезгаданим органічним розчинником і потім сушать.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу запропоновану в ньому кристалічну натрієву сіль телмісартану одержують виходячи з кислотно-адитивних солей формули 2



де H-X означає кислоту, вибрану з групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, толуолсульфонову кислоту і метансульфонову кислоту. Найбільш важливою з кислотно-адитивних солей формули 2 є сіль, у якій H-X означає соляну кислоту. Далі в описі ця кислотно-адитивна сіль позначається також як гідрохлорид телмісартану.

Сполуки формули 2 можна одержувати, наприклад, з відомого в рівні техніки трет-бутилового ефіру 4'-[[2-н-пропіл-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-іл)бензимидазол-1-іл]метил]біфеніл-2-карбонової кислоти (тобто трет-бутилового ефіру телмісартану) шляхом омилення в оцтовій кислоті в присутності кислоти H-X.

Запропоновану у винаході кристалічну натрієву сіль телмісартану формули 1 можна одержувати відповідно до винаходу виходячи з кислотно-адитивних солей формули 2 у такий спосіб.

Сполуку формули 2 розчиняють у відповідному розчиннику і змішують з відповідною натрієвою сіллю. Як розчинник прийнятні вода і/або відповідний спирт, такий як метанол, етанол або ізопропанол, у суміші з апротонним органічним розчинником, вибраним із групи, яка включає толуол, хлороформ, дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, ацетон, метилізобутилкетон, бензол і ацетонітрил. Особливо переважно використовувати як розчинник воду в суміші з етанолом або ізопропанолом у суміші з апротонним органічним розчинником, вибраним із групи, яка включає толуол, бензол і метилізобутилкетон, найбільш

переважний з яких толуол. Особливо переважною при здійсненні цієї стадії синтезу виявилася, як було встановлено, суміш води, ізопропанолу і толуолу.

Кількість використовуваного розчинника, відповідно використовуваної суміші розчинників залежить від кількості застосовуваної кислотно-адитивної солі формули 2. Переважно на моль застосовуваної сполуки формули 2 використовувати приблизно 0,3-3,5л, більш переважно приблизно 1-2,5л, особливо переважно приблизно 1,5-2л розчинника, відповідно суміші розчинників з числа вищезгаданих. Якщо як розчинник використовувати ту переважну відповідно до винаходу суміш розчинників, яка разом з водою й апротонним органічним розчинником містить як третій компонент який-небудь спирт, то об'ємне співвідношення між водою й апротонним органічним розчинником повинне становити відповідно до винаходу переважно від 1:5 до 1:50, а об'ємне співвідношення між водою і використовуваним спиртом повинне становити від 2:1 до 1:40. У такій суміші розчинників переважні наступні співвідношення: між водою й апротонним органічним розчинником - у межах від 1:10 до 1:30, більш переважно від 1:15 до 1:25, а між водою і використовуваним спиртом - у межах від 1:1 до 1:20, більш переважно від 1:5 до 1:15.

На моль сполуки формули 2 вищезгадані розчинник, відповідно суміш розчинників переважно містять приблизно від 10 до 100мл, переважно приблизно від 30 до 80мл, особливо переважно приблизно від 40 до 70мл води. Крім того, використовуваний розчинник, відповідно суміш розчинників на моль сполуки формули 2 містять переважно приблизно від 100 до 1000мл, більш переважно приблизно від 300 до 800мл, особливо переважно приблизно від 400 до 700мл спирту. Як третій компонент використовуваний розчинник, відповідно суміш розчинників на моль сполуки формули 2 містять переважно приблизно від 200 до 2000мл, більш переважно приблизно від 600 до 1600мл, особливо переважно приблизно від 800 до 1400мл вищезгаданого апротонного органічного розчинника.

Як натрієві солі, придатні для перетворення сполук формули 2 у сполуки формули 1, можуть застосовуватися гідроксид натрію, гідрид натрію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або алкоголяти натрію. Під алкоголятами натрію маються на увазі натрієві солі, які утворюються з нижчими спиртами, переважно зі спиртами, вибраними з групи, яка включає метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, трет-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, н-бутанол і трет-аміловий спирт. Особливий інтерес відповідно до винаходу представляють натрієві солі, вибрані з групи, яка включає гідроксид натрію, гідрид натрію, етанолат натрію і метанолат натрію, при цьому для даної стадії реакції найбільш важливе значення відповідно до винаходу мають такі алкоголяти натрію, як етанолат натрію і метанолат натрію, насамперед метанолат натрію. Вказані вище натрієві солі можна додавати до реакційної суміші у вигляді твердих речовин. Однак у випадку метанолату натрію його доцільно

додавати у вигляді метанольних розчинів. При цьому особливо переважно використовувати такі метанольні розчини метанолату натрію, які містять його в концентрації принаймні в 10%, особливо переважно порядку 20-40% (об'єм/об'єм). Так, наприклад, метанольний розчин метанолату натрію можна використовувати з концентрацією порядку 30мас.%.

Кількість використовуваної натрієвої солі залежить, як очевидно, від кількості застосовуваного телмісартану у вигляді вільної кислоти. Відповідно до винаходу на моль використовуваної кислотно-адитивної солі телмісартану формули 2 необхідно додавати принаймні 2 молі натрієвої солі. В однаковій мірі можливе додавання натрієвої солі в надлишку.

За певних умов може виявитися доцільним додавати до вищезгаданої реакційної суміші активоване вугілля. Так, зокрема, на моль використовуваної натрієвої солі формули 2 активоване вугілля можна додавати в кількості порядку 5-50г, переважно порядку 10-40г.

Після завершенні процесу додавання натрієвої солі і додавання активованого вугілля (якщо таке передбачається) отриману реакційну суміш протягом проміжку часу, що становить від приблизно 10 хвилин до 2 годин, переважно від 20 до 45 хвилин, нагрівають до температури в інтервалі від 50 до 100°C, переважно від 60 до 90°C, особливо переважно до температури порядку 70-80°C. У ході цього нагрівання частину розчинника, переважно приблизно 10-50%, особливо переважно приблизно 20-40% від загальної його кількості, можна відганяти.

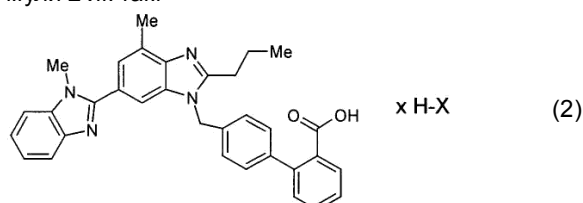
Суспензію, що залишилася, потім фільтрують, залишок на фільтрі при необхідності промивають одним з вищезгаданих апротонних органічних розчинників, переважно таким же апротонним органічним розчинником, який використовують при проведенні реакції. Після цього отриманий фільтрат розбавляють відповідним розчинником або сумішшю розчинників. У цих цілях переважно використовувати суміш води й апротонного органічного розчинника з числа вищезгаданих. Доцільно при цьому на моль вихідної сполуки формули 2 використовувати приблизно 10-100мл, переважно 30-80мл, особливо переважно 40-70мл води. Що стосується апротонного органічного розчинника, то в розглянутому випадку на моль вихідної сполуки формули 2 його доцільно використовувати в кількості від 250 до 3000мл, переважно приблизно від 800 до 2000мл, особливо переважно порядку 1200-1800мл.

Після розведення отриману суміш нагрівають до температури перегонки. При цьому на моль вихідної сполуки формули 2 відганяють приблизно 1-2л, переважно приблизно 1200-1800мл розчинника. Після відгону розчинника запропонована у винаході натрієва сіль телмісартану формули 1 випадає у вигляді кристалів. Отримані кристали виділяють, при необхідності промивають одним з вищезгаданих апротонних органічних розчинників і на завершення сушать.

Ще одним об'єктом даного винаходу є кристалічна натрієва сіль телмісартану, за певних умов у

вигляді її сольватів або гідратів, переважно у вигляді її гідратів, особливо переважно у вигляді її напівгідрату, який одержують описаним вище шляхом.

З урахуванням головної ролі, яку відіграють сполуки формули 2 як цінні вихідні матеріали при безпосередньому синтезі запропонованої у винаході натрієвої солі телмісартану формули 1, ще одним об'єктом даного винаходу є сполуки формули 2 як такі



де H-X означає кислоту, вибрану з групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, толуолсульфонову кислоту і метансульфонову кислоту. Особливо переважною при цьому є сполука формули 2, у якій H-X означає хлористий водень, що представляє собою гідрохлорид телмісартану.

Насамперед даний винахід стосується вищевказаних сполук формули 2 у кристалічній формі.

З урахуванням фармацевтичної ефективності, яку має запропонована у винаході кристалічна натрієва сіль телмісартану, даний винахід стосується також її застосування як лікарського засобу.

Ще одним об'єктом даного винаходу з урахуванням фармацевтичної ефективності, яку має запропонована в ньому кристалічна натрієва сіль телмісартану, є її застосування для одержання відповідного лікарського засобу, насамперед лікарського засобу, призначеного для запобігання або лікування захворювань, при яких введення в організм терапевтично активних доз одного або декількох антагоністів ангіотензину II може забезпечити необхідний терапевтичний ефект. Даний винахід стосується насамперед застосування кристалічної натрієвої солі телмісартану для одержання лікарського засобу, призначеного для запобігання або лікування захворювань із групи, яка включає гіпертонію, серцеву недостатність, порушення місцевого кровообігу, серцеву ішемію (стенікардію), подальший розвиток серцевої недостатності після інфаркту міокарда, діабетичну невропатію, глаукому, захворювання шлунково-кишкового тракту і захворювання сечового міхура, але переважно призначеного для запобігання і лікування гіпертонії.

Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, які відрізняються тим, що вони містять кристалічну натрієву сіль телмісартану.

Представлений нижче приклад синтезу лише ілюструє одну з можливостей здійснення способу одержання кристалічної натрієвої солі телмісартану, не обмежуючи при цьому обсяг винаходу.

Приклад синтезу 1: Одержання кристалічної натрієвої солі телмісартану виходячи з телмісартану

Як вихідний матеріал для одержання запропонованої у винаході кристалічної натрієвої солі те-

лмісартану може служити телмісартан у вигляді вільної кислоти, яку можна одержувати відомими з ривня техніки методами [див., наприклад, заявку ЕР 502314 А1].

У відповідну реакційну посудину попередньо поміщають 154,4г телмісартану в 308,8мл толуолу. Цю суспензію змішують з 27,8г 44,68%-ним їдким натрієм і 84,9мл етанолу і протягом приблизно 30хв нагрівають до 78°C, після чого суміш фільтрують. Якщо на фільтрі залишаються значні кількості твердих речовин, їх слід промити сумішшю з 61,8мл толуолу і 15,3мл етанолу.

Одночасно з цією операцією в іншу реакційну посудину завантажують 463,2 мл толуолу і нагрівають до температури перегонки. Потім при цій температурі по краплях повільно додають отриманий описаним вище шляхом фільтрат і одночасно проводять азеотропну перегонку. Після завершення процесу додавання при наявності утвореного в результаті промивання фільтрату розчину цей розчин також можна додавати, також здійснюючи при цьому азеотропну перегонку. Перегонку проводять до досягнення 103°C і потім суспензії дають охолонути до кімнатної температури. Кристали, що випали, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 154,4мл толуолу й на завершення сушать при 60°C в камерній сушарці з циркуляцією повітря.

Вихід: 154,6г (96%) безбарвних кристалів.

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \times 0,5H_2O$:

розр.:	C 72,51	H 5,72	N 10,25
виявл.:	C 72,57	H 5,69	N 10,21

Приклад синтезу 2: Одержання кристалічної натрієвої солі телмісартану виходячи з гідрохлориду телмісартану

А) Одержання гідрохлориду телмісартану

411г wrem-бутилового ефіру 4'-[2-н-пропіл-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-іл)бензимидазол-1-іл]метил]біфеніл-2-карбонової кислоти суспендують у 822мл льодяної оцтової кислоти і змішують з 213г концентрованої водної соляної кислоти (37%-ної). Потім цю суміш нагрівають до температури перегонки і відганяють приблизно 640мл розчинника. Утворений залишок при 50-60°C повільно змішують із приблизно 620мл води. Далі до цієї суміші додають 20г активованого вугілля (наприклад Norit SX 2 Ultra) і отриману суміш приблизно протягом 10хв перемішують при постійній температурі. Після відфільтровування залишок тричі промивають льодяною оцтовою кислотою порціями по 25мл і приблизно 620мл води. Отриманий фільтрат знову нагрівають до температури порядку 50-60°C і змішують приблизно з 2л води. Після приблизно 12-годинного перемішування при температурі порядку 23°C утворені кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією і двічі промивають приблизно 500мл води й один раз приблизно 900мл ацетону й на завершення сушать при температурі порядку 60°C.

Вихід: 367г (92,5%) безбарвних кристалів з $t_{пл}$ 278°C.

Б) Одержання кристалічної натрієвої солі телмісартану з гідрохлориду телмісартану

55,1г гідрохлориду телмісартану розчиняють у 110,2мл толуолу, 5,5мл води і 55,1 мл ізопропано-

лу і цю суміш змішують з 36,9г метилату натрію (30%-ного в метанолі) і 2,75г активованого вугілля (наприклад Sorit SX 2 Ultra). Потім суміш нагрівають до приблизно 75°C і при постійній температурі приблизно протягом 30хв відганяють приблизно 50мл суміші розчинників. Отриману суспензію фільтрують і залишок промивають приблизно 20 мл толуолу. Фільтрат змішують приблизно з 5мл води і 150мл толуолу. Отриману суміш нагрівають із зворотним холодильником, відганяючи при цьому азеотропною перегонкою приблизно 150мл суміші розчинників (при температурі порядку 102°C). Потім протягом однієї години при 100°C дають випасти кристалам. Ці кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають приблизно 50мл толуолу й на завершення сушать при 60°C.

Вихід: 53,6 г (99%) безбарвних кристалів.

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \cdot 0,5H_2O$:

розрах.: C 72,51 H 5,72 N 10,25
виявл.: C 72,44 H 5,68 N 10,20

Лікарський засіб, який містить діючу речовину, насамперед лікарський засіб для перорального застосування, особливо переважно таблетки, можна одержувати за методами, відомими з рівня техніки. Так, наприклад, відповідні таблетки можна виготовляти шляхом змішування діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад з інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або молочний цукор, з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, із зв'язуючими, такими як крохмаль або желатин, із змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або з засобами, що забезпечують ефект депо, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть складатися також з декількох шарів.

Нижче представлені деякі приклади застосування відповідно до винаходу фармацевтичних композицій. Ці приклади служать лише для більш

докладного пояснення винаходу, не обмежуючи при цьому його обсяг.

Таблетка 1

Інгредієнти	Кількість у мг
натрієва сіль телмісартану у вигляді напівгідрату	1,00
маніт	121,50
кукурудзяний крохмаль	79,85
високодисперсний діоксид кремнію, безводний	2,30
полівідон K25	2,35
стеарат магнію	3,00
Всього	210,00

Таблетка 2

Інгредієнти:	Кількість у мг
натрієва сіль телмісартану у вигляді напівгідрату	0,5
іаніт	122,0
кукурудзяний крохмаль, висушений	61,8
кукурудзяний крохмаль	18,0
високодисперсний діоксид кремнію, безводний	2,4
юлівідон K25	2,3
стеарат магнію	3,0
Всього	210,0

Таблетка 3

Інгредієнти:	Кількість у мг
натрієва сіль телмісартану у вигляді напівгідрату	0,25
іаніт	61,00
кукурудзяний крохмаль	39,90
високодисперсний діоксид кремнію, безводний	1,20
полівідон K25	1,15
стеарат магнію	1,5
Всього	105,00

