



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2451771 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 211/42 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
C07C 53/122 (2006.01)
C07C 53/126 (2006.01)
C07C 57/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.18
(86)	Europeisk søknadsnr	10731734.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.07
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.16
(30)	Prioritet	2009.07.09, IN, CH16322009
(84)	Utpekete stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekete samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	THYRANN, Thomas, Baselmattweg 148a, CH-4123 Allschwill, CH-Sveits JANSSEN, Christian, Burgstr. 10, 89171 Illerkirchberg, DE-Tyskland GIDWANI, Ramesh Matioram, Coral 702 Nirmal LifestylesL.B.S. MargMulund (West), Mumbai Maharashtra 400080, IN-India
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	RASAGILINSALTER OG FARMASØYTISKE PREPARATER DERAV
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-95/11016 WO-A1-2008/076315 WO-A2-2008/019871

RASAGILINSALTER OG FARMASØYTISKE PREPARATER DERAV

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører rasagilinsalter og farmasøytiske preparater derav. Oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere en fremgangsmåte for fremstillingen av rasagilinsaltene.

10 Rasagilin er R(+)-enantiomeren av propargyl-1-aminoindan som er en selektiv irreversibel inhibitor av enzymet monoaminoksidases B-form. Fremgangsmåter for fremstillingen av rasagilin er beskrevet for eksempel i US patent nr. 5 532 415 og WO 2002/068376. US 5 532 415 beskriver også farmasøytiske sammensetninger som er egnet i behandlingen av Parkinsons sykdom, hukommelsesforstyrrelse, demens, depresjon, hyperaktivt syndrom, affektiv lidelse, neurodegenerativ sykdom, neurotoksisk skade, hjerne-ischemi, skade ved hodetraume, skade ved spinaltraume, schizofreni, 15 oppmerksomhetsforstyrrelse (eng.: attention deficit disorder) multipel sklerose eller tilbaketrekningssymptomer.

20 Et problem ved fremstillingen av farmasøytiske preparater, spesielt faste doseformer som inneholder rasagilin som aktiv ingrediens, er det lave innholdet av den aktive ingrediensen som er nødvendig i doseformen. Fordi den aktive ingrediensen må blandes med et relativt stort hjelpestoffvolum er det vanskelig å fremskaffe en homogen fordeling av medikamentsubstansen i f. eks. en tablettblanding. Hvis en tablettblanding med en utilstrekkelig fordeling av medikamentsubstansen anvendes til tablettproduksjon, mangler tablettene som 25 fremstilles ensartethet og innehar ikke et akseptabelt medikamentinnhold. Dårlig innholdsensartethet har vært vist å forårsake en markert reduksjon i biotilgjengelighet, og kan også forårsake toksisitet hvis medikamentsubstansmengden er for høy.

30 For å overvinne dette problemet foreslår WO 2006/091657 en blanding av partikler av et farmasøytisk akseptabelt rasagilinsalt, hvori mer enn 90 volum-% av den totale mengden rasagilin-saltpartikler har en størrelse som er mindre enn 250 mikron. Det sies at den spesifikke partikkelstørrelsesfordelingen har en gunstig effekt på innholdsensartetheten til faste farmasøytiske sammensetninger av rasagilin. Imidlertid har mikronisering av rasagilinpartikler den ulempen at 35 pulveret kan bli elektrostatisk ladet eller at de kan danne agglomerater under

ytterligere prosessering. Videre utviser mikroniserte medikamentsubstanser en nedsatt strømningssevne som også kan resultere i problemer i de ytterligere prosesseringstrinnene.

5 Dermed er det fremdeles et behov for ytterligere former av medikamentsubstansen rasagilin, som er lette å fremstille og som lett kan produseres til farmasøytiske preparater, spesielt faste doseformer som har en høy innholdsensartethet.

10 Forskjellige farmasøytisk akseptable rasagilinsalter er kjent i teknikken. For eksempel beskriver EP-A-0 436 492 hydrokloridsaltet og tartratsaltet av rasagilin. Ytterligere rasagilinsalter er beskrevet i WO 95/11016, nemlig sulfatsaltet, fosfatsaltet, mesylatsaltet, maleatsaltet, esylatsaltet, acetatsaltet, fumaratsaltet, hydrobromidsaltet, tosylatsaltet og benzoatsaltet. Ytterligere
15 rasagilinsalter er beskrevet i WO 2008/019871. WO 2008/076315 beskriver rasagilintannat.

Imidlertid er de kjente rasagilinsaltene enten krystallinske eller amorfe, men i ethvert tilfelle faste. Dermed har disse kjente saltene det ovenfornevnte
20 problemet i fremstillingen av faste doseformer.

Overraskende er det nå funnet at de ovenfornevnte problemene med hensyn til innholdsensartethet i farmasøytiske preparater kan overvinnes ved å anvende et flytende rasagilinsalt i produksjonen av det farmasøytiske preparatet. Dermed
25 vedrører den foreliggende oppfinnelsen et rasagilinsalt med en syre som er karakterisert ved at saltet er flytende ved 23 °C.

Flytende rasagilinsalter har fordelen med at det ikke er nødvendig å mikronisere partiklene før de blandes med hjelpestoffer i produksjonen av farmasøytiske
30 preparater. Fordi saltene er flytende kan de lett blandes med store mengder hjelpestoffer og dermed sikre en homogen fordeling av medikamentsubstansen i blandingen, og dette resulterer i en høy innholdsensartethet i den fremskaffede enhetsdoseformen.

35 Flytende rasagilinsalter har den ytterligere fordelen at det ikke oppstår problemer relatert til krystallinsk polymorfisme. Faste salter av aktive farmasøytiske substanser som kan eksistere i forskjellige krystallinske former

avdekker ofte problemet med fysisk ustabilitet når de oppbevares i farmasøytiske preparater. Fordi forandringer i den krystallinske formen kan ha enorme effekter på løseligheten til en substans, er det en klar fordel å unngå en fast tilstand.

5

Saltene i den foreliggende oppfinnelsen er flytende under normale betingelser, dvs. ved romtemperatur (23 °C) og ved et normalt trykk på 1013 hPa. Betegnelsen "flytende" betyr at saltene er i en tilstand av materie hvor partiklene er løse og fritt kan danne en distinkt overflate ved grensene til bulk materialet. Væskens fasong bestemmes av beholderen den fyller. Væsken kan ha høy eller lav viskositet, f. eks. i form av en olje eller en tykk olje.

10

I den foreliggende oppfinnelsen har syren som danner del av det flytende rasagilinsaltet, den generelle formelen $R\text{-COOH}$, hvori R er et mettet eller umettet, forgrenet eller rett $C_2\text{-}C_{23}$ alkyl. Dette alkylresiduet har fortrinnsvis 2-19 karbonatomer, mer foretrukket 5-17 karbonatomer. I en ytterligere utførelsesform foretrekkes de syrene hvori R er et mettet eller umettet, rett $C_2\text{-}C_{19}$ alkyl, mer foretrukket et $C_5\text{-}C_{17}$ alkyl.

15

Eksempler på egnede syrer er propionsyre, smørsyre, pentansyre, heksansyre, heptansyre, oktansyre, nonansyre, dekansyre, undekansyre, laurinsyre, tridekansyre, myristinsyre, pentadekansyre, palmitinsyre, heptadekansyre, stearinsyre, nonadekansyre, arakidinsyre, palmitoleinsyre, oleinsyre, sorbinsyre, linolsyre, linolensyre og arakidonsyre.

20

25

Det er funnet at flytende rasagilinsalter som har gode fysikalske egenskaper og god kjemisk stabilitet kan fremskaffes ved å anvende langkjedete karboksylsyrer som oleinsyre og dens mettede motstykker, dvs. syrer med høy lipofilisitet og lite hydrogenbinding. Å redusere kjedelengden til 5 karbonatomer gir fremdeles flytende produkter, mens rasagilinacetat er et krystallinsk fast stoff. Rasagilinpropionat er et fast stoff ved 0 °C og en olje ved romtemperatur.

30

Også sterkere, men fremdeles veldig lipofile syrer ble brukt, men de resulterende saltene, slik som rasagilinlaurylsulfat og rasagilindodecylbensensulfonat er faste stoffer. Selv når dokusat, et ion som ofte anvendes i fremstillingen av ioniske væsker/flytende salter, anvendes, fremskaffes det korresponderende rasagilinsaltet som en fast voks. Også

35

sakkarinat, et annet mot-ion anvendt i ionisk væskeforskning, resulterte i et rasagilinsalt i fast form.

5 I lys av deres fordelaktige egenskaper med hensyn til fremstilling, stabilitet og anvendbarhet i produksjonen av farmasøytiske preparater er rasagilinheksanoat, rasagilinoktanoat, rasagilindekanoat og rasagilinoat de mest foretrukne flytende saltene av den foreliggende oppfinnelsen.

10 I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen et farmasøytisk preparat omfattende et flytende rasagilinsalt som beskrevet ovenfor. I disse farmasøytiske preparatene, som fortrinnsvis er i form av faste doseformer, slik som kapsler, tabletter, orale dispergerbare tabletter, vedvarende frigjørings-tabletter, pelletter eller granulater, foretrukket tabletter, spesielt tabletter som kan fremstilles ved direkte kompresjon, er det flytende saltet i en blanding med vanlige hjelpestoffer. For eksempel kan det flytende saltet blandes med hjelpestoffene eller de kan absorberes på overflaten av bestemte hjelpestoffer eller de kan absorberes inn i slike partikler. Dermed tillater oppfinnelsen fremstillingen av rasagilinformuleringer med høy innholdsensartethet uten behovet for et uønsket mikroniseringstrinn. De flytende saltene tilveiebringer en homogen fordeling av medikamentsubstansen i de fremstilte farmasøytiske preparatene. Dette tillater den enkle fremstillingen av f. eks. 200 mg tabletter som kun inneholder 1 mg rasagilin.

25 Mengden aktiv ingrediens i det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset. Mengden kan velges av en fagmann på basis av hans generelle kunnskap og de spesifikke kravene. For eksempel kan det farmasøytiske preparatet inneholde 0,2 vekt/vekt- % til 20 vekt/vekt- % aktiv ingrediens, beregnet som fri rasagilinbase på basis av preparatets totale vekt uten noen eventuelt tilstedeværende belegninger. Det er foretrukket at den farmasøytiske sammensetningen inneholder mellom 5 vekt/vekt- % og 15 vekt/vekt- % aktiv ingrediens beregnet som fri rasagilinbase på basis av preparatets totale vekt uten noen eventuelle tilstedeværende belegninger.

35 De farmasøytiske preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan vanligvis omfatte farmasøytisk akseptable bærere og/eller hjelpestoffer. Hvis det farmasøytiske preparatet for eksempel er i form av tabletter, kan disse inneholde egnede bindere, smøremidler, disintegreringsmidler, fargemidler, smaksmidler,

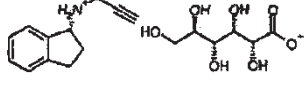
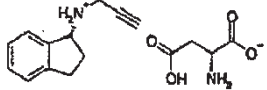
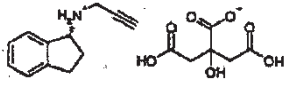
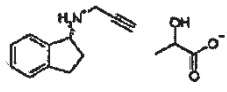
- strømningsforsterkende midler og smeltemidler. For oral administrering i dose-enhetsformen av en tablett eller en kapsel, kan for eksempel det flytende saltet kombineres med en oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel, uavirksom bærer, slik som laktose, gelatin, agar, stivelse, sukrose, glukose, metylcellulose, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol, mikrokrySTALLinsk cellulose og lignende. Egnede bindere inkluderer stivelse, gelatin, naturlig sukker slik som glukose eller beta-laktose, maisstivelse, naturlig og syntetisk gummi, slik som akasie, tragakant eller natriumalginat, povidon, karboksymetylcellulose, polyetylglykol, voks og lignende. Smøremidler anvendt i disse doseformene inkluderer natriumoleat, natriumstearat, natriumbenzoat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, talkum og lignende. Disintegranter inkluderer uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi, natrium krysskarmellose, natriumstivelsesglykolat og lignende.
- I en foretrukket utførelsesform har det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen form av en tablett som inneholder 0,2 vekt/vekt- % til 20 vekt/vekt- % rasagilin beregnet som fri base, 40 vekt/vekt- % til 98 vekt/vekt- % av ett eller flere fyllstoffer, 0 vekt/vekt- % til 40 vekt/vekt- % av en eller flere bindere, 0 vekt/vekt- % til 30 vekt/vekt- % en eller flere disintegranter og 0 vekt/vekt- % til 5 vekt/vekt- % ett eller flere smøremidler, hver basert på preparatets totale vekt uten noen eventuelle tilstedeværende belegninger.
- De farmasøytiske preparatene har en utmerket innholdsensartethet som generelt ikke kan fremskaffes for spesielt direkte kompresserte tabletter som har et lavt innhold av aktiv ingrediens som er under cirka 5 vekt/vekt- %.
- Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også et medikament omfattende et flytende rasagilinsalt som beskrevet ovenfor og anvendelsen av slikt medikament i behandlingen av Parkinsons sykdom, hukommelsesforstyrrelse, demens, depresjon, hyperaktivt syndrom, affektiv lidelse, neurodegenerativ sykdom, neurotoksisk skade, hjerne-ischemi, skade ved hodetraume, skade ved spinaltraume, schizofreni, oppmerksomhetsforstyrrelse, multipel sklerose eller tilbaketrekningssymptomer.

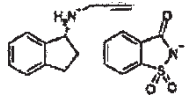
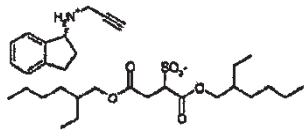
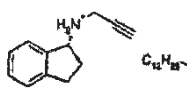
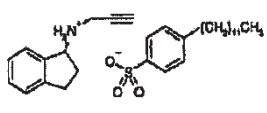
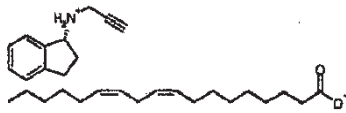
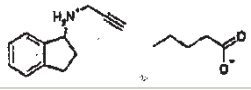
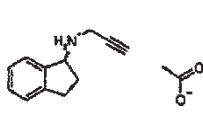
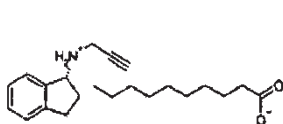
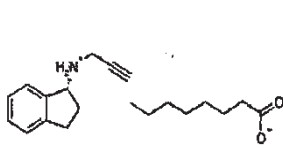
Det flytende saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles ved å blande rasagilin og syren og gjenvinne saltet. I en utførelsesform blir blandetrinnet utført i fravær av ethvert løsemiddel, hvilket har den fordelen at det ikke er nødvendig å fjerne ethvert løsemiddel etter saltdanningsreaksjonen og i tillegg gjør det prosessen miljøvennlig. Enda en annen fordel ved å fremstille saltet i fravær av et løsemiddel er at det resulterende saltet ikke inneholder rester av løsemidler. Effektiv blanding kan styres ved anvendelsen av en blandemølle. Alternativt kan rasagilinet og syren blandes i nærvær av et løsemiddel. I dette tilfellet kan enten rasagilinet eller syren eller rasagilinet og syren suspenderes eller løses opp i de samme eller i forskjellige løsemidler før blanding. For eksempel kan først rasagilinet oppløses i løsemiddelet og deretter tilsettes syren til denne løsningen. Egnede løsemidler er f. eks. vann, tetrahydrofuran, isopropylalkohol, aceton, diisopropyleter og blandinger derav. Foretrukne løsemidler er diisopropyleter og aceton.

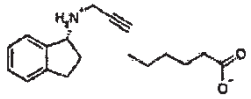
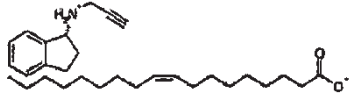
Den foreliggende oppfinnelsen vil nå bli ytterligere illustrert ved de følgende eksemplene, som ikke er ment å oppfattes som begrensende.

I den følgende tabell 1 blir referanse-eksemplene og eksemplene ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppsummert:

Tabell 1

	Struktur	Navn	Fremstilling	Resultat
Ref. eks. 1		Glukonat	Fremstilt fra tre forskjellige løsemiddel	Alle fast skum
Ref. eks. 2		Aspartat	Fremstilt i vann/IPA	Asparaginsyre krystallisert
Ref. eks. 3		Citrat	Fremstilt i varm aceton	Fast skum
Ref. eks. 4		DL-laktat	Fremstilt i aceton	Klebrig skum

	Struktur	Navn	Fremstilling	Resultat
Ref. eks. 5		Sakkarinat	Fremstilt i acetone	Fast skum
Ref. eks. 6		Dokusat	Fremstilt fra natriumsaltet så vel som fra syren	Fast voks
Ref. eks. 7		Laurylsulfat	Fremstilt fra natriumsalt i acetone/vann	Fast skum
Ref. eks. 8		Dodecyl- benzensulfonat	Fremstilt fra natriumsalt i acetone/vann	Fast skum
Eks. 1		Linoleat	Fremstilt i acetone	Gul olje
Eks. 2		Pentanoat	Fremstilt i diisopropyleter	Tykk, gul olje
Eks. 3		Propanoat	Fremstilt i diisopropyleter	Tykk, gul olje
Ref. eks. 9		Acetat	Fremstilt i diisopropyleter	Krystallinsk fast stoff
Eks. 4		Dekanoat	Fremstilt i diisopropyleter	Gul olje
Eks. 5		Oktanoat	Fremstilt i diisopropyleter	Gul olje

	Struktur	Navn	Fremstilling	Resultat
Eks. 6		Heksanoat	Fremstilt i diisopropyleter	Gul olje
Eks. 7		Oleat	Fremstilt i diisopropyleter	Gul olje

Referanse-eksempel 1: rasagilinglukonat

1. a) Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml etanol ble det tilsatt 192 μ l (0,61 mmol, 1,05 ekv) av en 45-50 vekt/vekt- % løsning av glukonsyre i vann. Den lett turbide gulaktige løsningen ble rørt i 5 t, filtrert gjennom vatt for å fjerne overskudd av glukonsyre og evaporert. Et fast skum ble dannet.
2. b) Til ble en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml THF ble det tilsatt 170 μ l (0,54 mmol, 0,95 ekv) av en 45-50 vekt/vekt- % løsning av glukonsyre i vann. Den lett turbide gulaktige løsningen ble rørt i 2 t og et oljeaktig lag av mindre mengde ble dannet under THF-laget. THF-supernatanten ble fjernet og det oljeaktige laget ble vasket to ganger med THF. Resten av det oljeaktige laget ble voksaktig og etter tørking under høyt vakuum ble et fast skum dannet.
3. c) Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml av en 1:1 blanding av etanol og vann ble det tilsatt 192 μ l (0,61 mmol, 1,05 ekv) av en 45-50 vekt/vekt- % løsning av glukonsyre i vann. Den klare løsningen ble rørt i 2 t og deretter evaporert. Et fast skum ble dannet ved tørking under høyt vakuum (211 mg, 0,58 mmol, kvant.).

Referanse-eksempel 2: rasagilin L-aspartat

82 mg L-asparaginsyre ble oppløst i 7 ml vann ved 70 °C. En løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 2 ml isopropanol ble tilsatt ved denne temperatur. Løsningen forble klar, ble nedkjølt til 0 °C og rørt ved denne temperatur i 1 t. Fordi ingen turbiditet ble observert ble løsemidlene fjernet under vakuum. Resten av den klare oljen krystalliserte seg delvis ved henstand. Etter en

oppslemmingsvask med aceton, ble et hvitt krystallinsk materiale fremskaffet (40 mg). Analyse avdekket at dette materialet var asparaginsyre.

Referanse-eksempel 3: rasagilin-citrat

5

Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton ble det tilsatt en løsning av 117 mg (0,61 mmol, 1,05 ekv) vannfri sitronsyre i 1 ml varm aceton. Løsningen ble turbid under tilsetningen og det ble dannet et voksaktig presipitat. Supernatanten ble fjernet og voksen vasket med 2 ml aceton to ganger ved å anvende sonikering. Ved tørking under høyt vakuum ble et hvitt, fast skum fremskaffet. Tørkingen fortsatte i 6 t under høyt vakuum (120 mg, 0,33 mmol, 57 %).

10

Referanse-eksempel 4: rasagilin DL-laktat

15

Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton ble det tilsatt 44 µl (0,58 mmol, 1,0 ekv) DL-melkesyre. Dannelsen av et hvitt, melkeaktig presipitat ble observert. Etter røring i 2 t ble et voksaktig presipitat dannet på glassveggen. Supernatanten ble fjernet og voksen ble vasket med 2 ml aceton. Ved tørking under høyt vakuum (6 t) ble et hvitt, klebrig fast skum fremskaffet (150 mg, 0,58 mmol, kvant.).

20

Referanse-eksempel 5: rasagilin-sakkarinat

25

Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1,5 ml aceton ble det tilsatt en løsning av 106 mg (0,58 mmol, 1,0 ekv) sakkarin i 1,5 ml aceton. Løsningen ble rørt over natt. Evaporering av løsemiddelet under vakuum og tørking under høyt vakuum ga et hvitt, fast skum (208 mg, 0,58 mmol, kvant.).

30

Referanse-eksempel 6: rasagilin-dokusat

1. a) 260 mg (0,58 mmol) natriumdokusat ble oppløst i 1 ml aceton. 40 µl eddiksyre ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble tilsatt til en løsning av 100

mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton. Etter røring over natt ble 2 ml diklormetan tilsatt og blandingen ble filtrert gjennom vatt. Filtratet ble evaporert og ga et fast voksaktig materiale.

- 5 2. b) Natriumdokusat ble omdannet til den korresponderende syren ved en vannholdig opparbeidelse med 1 M saltsyre og diklormetan. Den organiske fasen ble tørket og evaporert. 245 mg (0,58 mmol) av den resulterende syren ble oppløst i 1 ml aceton og tilsatt til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton. Etter røring i 2 t ble løsemiddelet evaporert og ga et fast voksaktig materiale (365 mg, 0,58 mmol, kvant.).

10

Referanse-eksempel 7: rasagilin-laurylsulfat

167 mg (0,58 mmol, 1,0 ekv) natriumlaurylsulfat ble oppløst i 1 ml vann og 40 µl eddiksyre etterfulgt av tilsetningen av en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton. Etter røring i 2 t ble løsningen evaporert under vakuum. Resten ble oppslemmet igjen i 2 ml aceton og 1 ml metanol. Blandingen ble filtrert gjennom vatt for å fjerne natriumacetat. Filtratet ble evaporert og ga et fast skum.

20

Referanse-eksempel 8: rasagilin 4-dodecylbenzensulfonat

202 mg (0,58 mmol, 1,0 ekv) natrium 4-dodecylbenzensulfonat ble oppløst i 1 ml vann og 40 µl eddiksyre ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble tilsatt til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1 ml aceton. Etter røring i 2 t ble løsningen evaporert under vakuum. Resten ble oppslemmet igjen i 2 ml aceton. Blandingen ble filtrert gjennom vatt for å fjerne natriumacetat. Filtratet ble evaporert og ga et fast skum (300 mg, 0,58 mmol, kvant.).

30

Eksempel 1: rasagilin-linoleat

Til en løsning av 300 mg rasagilin (1,75 mmol) i 6 ml aceton ble det tilsatt 0,54 ml (1,75 mmol, 1,0 ekv) linoleinsyre. Etter røring i 2 t ble løsemiddelet evaporert ved 30 °C under vakuum. Tørking under høyt vakuum førte til en brunaktig olje (0,77 g, 1,75 mmol, kvant.).

IR: $\nu = 3308,9, 3009,2, 2927,2, 2854,8, 1712,2, 1615,9, 1548,5, 1459,5, 753,8$ cm^{-1} . IR indikerer aminprotonering.

Eksempel 2: rasagilin-pentanoat

5

Til en løsning av 60 mg (0,58 mmol, 1,0 ekv) pentansyre i 0,5 ml diisopropyleter ble det tilsatt en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 0,5 ml diisopropyleter. Etter røring i 90 min ble løsemiddelet fjernet under vakuum. Resten ble tørket under høyt vakuum i 5 t og ga en tykk olje (158 mg, 0,58 mmol, kvant.).

10

^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): $\delta = 7,30$ (m, 1 H, PhH), 7,23-7,12 (m, 3 H, PhH), 4,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H, N-CH₂), 3,09 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,89 (m, 1 H, ring-CH), 2,72 (quint., $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1 H, ring-CH), 2,27 (m, 1 H, ring-CH), 2,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, ring-CH), 1,47 (m, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,29 (m, 2 H, CH₃CH₂), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H, CH₃). Integralene bekrefter et forhold mellom amin/syre = 1:1.

15

IR: $\nu = 3291,5, 2957,6, 2932,9, 1712,3, 1606,7, 1552,1, 1458,4, 754,9, 661,6$ cm^{-1} . IR indikerer aminprotonering.

20

Eksempel 3: rasagilin-propanoat

Til en løsning av 43 mg (0,58 mmol, 1,0 ekv) propionsyre i 0,5 ml diisopropyleter ble det tilsatt en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 0,5 ml diisopropyleter. Etter røring i 90 min ble løsemiddelet fjernet under vakuum. Resten ble tørket under høyt vakuum i 5 t og ga en tykk olje (143 mg, 0,58 mmol, kvant.).

25

^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): $\delta = 7,30$ (m, 1 H, PhH), 7,24-7,10 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H, N-CH), 3,38 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 2 H, N-CH₂), 3,09 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,90 (m, 1 H, ring-CH), 2,72 (quint., $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1 H, ring-CH), 2,28 (m, 1 H, ring-CH), 2,19 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, ring-CH), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H, CH₃). Integralene bekrefter et forhold mellom amin/syre = 1:1.

30

35

IR: $\nu = 3291,7, 2930,4, 2852,3, 1716,1, 1599,2, 1560,0, 1459,1, 754,7, 648,3$ cm^{-1} . IR indikerer aminprotonering.

Referanse-eksempel 9: rasagilin-acetat

5

Til en løsning av 100 mg (0,58 mmol) rasagilin i 1,5 ml diisopropyleter ble det tilsatt 33 μl eddiksyre. Etter røring i 1 t ble løsemiddelet fjernet under vakuum og i løpet av dette ble presipitering observert. Etter tørking under høyt vakuum i 2 t ble et krystallinsk fast stoff fremskaffet.

10

Eksempel 4: rasagilin-dekanoat

Til en løsning av 6,0 g (35,0 mmol) rasagilin i 120 ml diisopropyleter ble det tilsatt 6,75 ml (35,0 mmol, 1,0 ekv) dekansyre under nitrogen. Etter røring i 90 min ble løsemiddelet fjernet under vakuum ved 30 $^{\circ}\text{C}$. Tørking på den roterende evaporatoren fortsatte i enda 2 t ved denne temperaturen. Tørking under høyt vakuum i 2 t ga 11,5 g (33,5 mmol, 96 %) av en gul olje.

15

^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): $\delta = 7,32$ (m, 1 H, PhH), 7,21-7,12 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H, N-CH₂), 3,05 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,91 (m, 1 H, ring-CH), 2,74 (quint., $J = 15,0, 7,5$ Hz, 1 H, ring-CH), 2,28 (m, 1 H, ring-CH), 2,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,76 (m, 1 H, ring-CH), 1,47 (brt, $J = 6,9$ Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,23 (s, 12 H, 6 x CH₂), 0,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 3 H, ω -CH₃). Integralene bekrefter et forhold mellom amin/syre = 1:1.

20

25

IR: $\nu = 2925,62, 2854,60, 1713,00, 1616,02, 1548,12, 1459,44, 1401,58$ cm^{-1} . IR indikerer aminprotonering.

30

HPLC (areal- %): 99,81 %.

Eksempel 5: rasagilin-oktanoat

1. a) Til en løsning av 6,0 g (35,0 mmol) rasagilin i 120 ml diisopropyleter ble det tilsatt 5,5 ml (35,0 mmol, 1,0 ekv) oktansyre under nitrogen. Etter røring i 90

35

min ble løsemiddelet fjernet under vakuum ved 30 °C. Tørking på den roterende evaporatoren fortsatte i enda 2 t ved denne temperaturen. Tørking under høyt vakuum i 2 t ga 10,9 g (34,6 mmol, 99 %) av en lysebrun olje.

2. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ = 7,31 (m, 1 H, PhH), 7,21-7,13 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,8 Hz, 2 H, N-CH₂), 3,05 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,91 (m, 1 H, ring-CH), 2,74 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, ring-CH), 2,28 (m, 1 H, ring-CH), 2,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,76 (m, 1 H, ring-CH), 1,48 (brt, J = 6,9 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,24 (s, 8 H, 4 x CH₂), 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3 H, ω -CH₃). Integralene bekrefter et forhold mellom amin/syre = 1:1.

3. IR: ν = 2954,71, 2927,69, 2855,59, 1713,63, 1607,76, 1548,75, 1459,54, 1401,97 cm^{-1} . IR indikerer aminprotonering.

4. HPLC (areal- %): 99,58 %.

5. b) 1,0 g (5,84 mmol) rasagilin og 0,93 ml (5,84 mmol, 1.0 ekv) oktansyre ble malt i en 5 ml agatkrukke med en 10 mm agatkule ved 20 Hz i en Retsch MM400 kulemølle i 30 min. Rasagilin-oktanoat ble fremskaffet som en gul viskøs olje. De IR-spektroskopiske dataene var i overensstemmelse med dataene fremskaffet i eksempel 5 a).

Eksempel 6: rasagilin-heksanoat

Til en løsning av 7,0 g (40,9 mmol) rasagilin i 120 ml diisopropyleter ble det tilsatt 5,1 ml (40,9 mmol, 1,0 ekv) heksansyre under nitrogen. Etter røring i 90 min ble løsemiddelet fjernet under vakuum ved 30 °C. Tørking på den roterende evaporatoren fortsatte i enda 2 t ved denne temperaturen. Tørking under høyt vakuum i 2 t ga 11,6 g (40,3 mmol, 99 %) av en lysebrun olje.

^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ = 7,31 (m, 1 H, PhH), 7,21-7,10 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,8 Hz, 2 H, N-CH₂), 3,06 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,90 (m, 1 H, ring-CH), 2,74 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, ring-CH), 2,28 (m, 1 H, ring-CH), 2,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, ring-CH), 1,48 (quint., J = 14,4, 7,2 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,25-1,21 (m, 4 H, 2 x CH₂), 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3 H, ω -CH₃). Integralene bekrefter et forhold mellom amin/syre = 1:1.

IR: $\nu = 2956,13, 2931,46, 2859,22, 1714,75, 1608,88, 1551,24, 1459,09, 1401,15 \text{ cm}^{-1}$. IR indikerer aminprotonering.

HPLC (areal- %): 99,63 %.

5

Eksempel 7: rasagilin-oleat

1. a) Til en løsning av 4,5 g (26,3 mmol) rasagilin i 120 ml diisopropyleter ble det tilsatt 8,3 ml (26,3 mmol, 1,0 ekv) oleinsyre under nitrogen. Etter røring i 90 min ble løsemiddelet fjernet under vakuum ved 30  C. Tørking på den roterende evaporatoren fortsatte i enda 2 t ved denne temperaturen. Tørking under høyt vakuum i 2 t ga 11,2 g (24,7 mmol, 94 %) av en gul olje.
2. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz): $\delta = 7,31$ (m, 1 H, PhH), 7,21-7,10 (m, 3 H, PhH), 5,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H, olefin-H), 4,25 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, $J = 2,8$ Hz, 2 H, N-CH₂), 3,04 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H, alkynyl-H), 2,90 (m, 1 H, ring-CH), 2,71 (quint., $J = 15,0, 7,5$ Hz, 1 H, ring-CH), 2,26 (m, 1 H, ring-CH), 2,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,97 (m, 4 H, 2 x C=CHCH₂), 1,76 (m, 1 H, ring-CH), 1,48 (brt, $J = 7,2$ Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,25-1,21 (s, 18 H, 9 x CH₂), 0,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 3 H, $\omega\text{-CH}_3$). Integralene viser et forhold mellom amin/syre = 1:1.
3. IR: $\nu = 2925,56, 2854,04, 1712,92, 1615,04, 1551,28, 1459,31, 1402,52 \text{ cm}^{-1}$. IR indikerer aminprotonering.
4. HPLC (areal- %): 99,80 %.
5. b) 20 mg (0,12 mmol) rasagilin ble tilsatt til 33 mg (0,12 mmol, 1,0 ekv) oleinsyre i et glassrør. Blandingen ble ristet for hånd i 5 min og dannet en homogen olje og fikk stå ved romtemperatur i 1 t. De IR-spektroskopiske dataene var i overensstemmelse med dataene fremskaffet i eksempel 7 a).

10

15

20

25

Eksempel 8: fremstilling av tabletter

- 30 Tabletter bestående av 1 mg rasagilin (beregnet som fri base), 175 mg silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (Prosolv[ ]), 25 mg natrium-krySSkarmellose (Ac-Di-Sol[ ]), og 0,83 mg magnesiumstearat ble fremstilt som følger: En forhåndsblending av 2 g ProSolv[ ] og det oljeaktige rasagilinsaltet ble fremstilt i en morter. Den gjenværende mengden av ProSolv[ ], Ac-Di-Sol[ ], og

magnesiumstearat ble tilsatt og blandet intensivt. Tabletter ble fremstilt i en Riva Minipresse med en kompresjonskraft på 3,5 kN. De viste utmerket innholdsensartethet.

Patentkrav

1. Salt av rasagilin med en syre, **karakterisert ved at** saltet er flytende ved 23 °C, hvori syren har den generelle formelen R-COOH og R er et mettet eller umettet, forgrenet eller rett C₂-C₂₃ alkyl.

5

2. Salt ifølge krav 1, hvori R er et mettet eller umettet, rett C₂-C₁₉ alkyl.

3. Salt ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori syren er valgt fra gruppen bestående av propionsyre, smørsyre, pentansyre, heksansyre, heptansyre, oktansyre, nonansyre, dekansyre, undekansyre, laurinsyre, tridekansyre, myristinsyre, pentadekansyre, palmitinsyre, heptadekansyre, stearinsyre, nonadekansyre, arakidinsyre, palmitoleinsyre, oleinsyre, sorbinsyre, linolsyre, linolensyre og arakidonsyre.

10

4. Salt ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er valgt fra gruppen bestående av rasagilin-heksanoat, rasagilin-oktanoat, rasagilin-dekanoat og rasagilin-oleat.

15

5. Farmasøytisk preparat omfattende et rasagilinsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4.

20

6. Anvendelse av et rasagilinsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 for produksjonen av et medikament i behandlingen av Parkinsons sykdom, hukommelsesforstyrrelse, demens, depresjon, hyperaktivt syndrom, affektiv lidelse, neurodegenerativ sykdom, neurotoksisk skade, hjerne-ischemi, skade ved hodetraume, skade ved spinaltraume, schizofreni, oppmerksomhetsforstyrrelse, multippel sklerose eller tilbaketrekningssymptomer.

25

7. Fremgangsmåte for å fremstille et rasagilinsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, som omfatter trinnene å blande rasagilin og syren og å gjenvinne saltet.

30

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori rasagilinet og syren blandes ved å anvende en blandemølle.

35

9. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori rasagilinet og syren blandes i nærvær av et løsemiddel.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori løsemiddelet er diisopropyleter eller aceton.