

DUŠAN MIJIN¹
MILENA STANKOVIĆ²
SLOBODAN PETROVIĆ^{1,2}

¹Tehnološko–metalurški fakultet,
Karnegijeva 4, Beograd

²Hemofarm koncern, Beogradski
put b.b., Vršac

STRUČNI RAD

615.22 Enalapril: 615.012+54.02

OSVEŽIMO NAŠE ZNANJE

ENALAPRIL: DOBIJANJE I SVOJSTVA

Enalapril spada u inhibitore angiotenzin–konvertujućeg–enzima (ACE) i predstavlja drugu generaciju takvih lekova. Prva sinteza enalapрила je razvijena u istraživačkim laboratorijama Merck Sharp & Dohme. U radu su prikazani načini dobijanja enalapрила, odnosno enalapril maleata koji se mogu naći u literaturi. Takođe je razmatrana i stabilnost enalapрила kao i način njegove degradacije.

NAČIN DEJSTVA ENALAPRILA

Enalapril je predvodnik druge generacije inhibitora angiotenzin–konvertujućeg–enzima (ACE), grupe kardiovaskularnih lekova koja je doživela svoj puni razvoj u devedesetim godinama 20. veka i koja dominira u ovoj oblasti, pre svega u lečenju hipertenzije i kongestivne insuficijencije srca. ACE je dipetidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u angiotenzin II. Angiotenzin II je supstanca koja izaziva kontrakciju mišića koji se nalaze oko krvnih sudova što dovodi do sužavanja krvnih sudova. Sužavanje krvnih sudova povećava pritisak u krvnim sudovima i može dovesti do povećanog krvnog pritiska, tj. hipertenzije. ACE inhibitori su lekovi koji inhibiraju aktivnost enzima, čime se smanjuje stvaranje angiotenzina II. Samim tim se krvni sudovi šire i krvni pritisak opada. Sniženje pritiska olakšava rad srca kao i bubrega. Zbog neprijatnih iskustava sa kaptoprilom, sintetisana je nova generacija ACE inhibitora koja u svom sastavu nema –SH grupe, kojima je kod kaptoprila pripisana nefrotoksičnost. Ustanovljeno je da enalapril, lizinopril i drugi ACE inhibitori imaju dve prednosti nad kaptoprilom:

- jači su inhibitori angiotenzin–konvertujućeg–enzima i
- imaju duže dejstvo [1].

Enalapril se koristi pri lečenju blagih do teških hipertenzija. Može se koristiti kao monosupstancijski lek ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim agensima. Enalapril, etilestar enalaprilata, neaktivni je prekursor i ima malu farmakološku aktivnost sve dok se ne hidrolizuje do enalaprilata, uglavnom u jetri, a manje u drugim tkivima pod uticajem enzima karboksijesteraze [2].

SVOJSTVA ENALAPRILA

Enalapril se na tržištu nalazi u obliku soli, maleata, i razlikuje se strukturno od enalaprilata po prisustvu etoksikarbonilne grupe u položaju 1 L–alanil–L–prolina i po prisustvu maleatne soli. Ove strukturne promene povećavaju resorpciju enalapрила u poređenju sa enalaprilatom, koji se slabo resorbuje. Enalapril je strukturno i farmakološki sličan kaptoprilu i sadrži disupstituisani azot umesto SH grupe u položaju 3 2–metil–1–oksopropil–1–prolina. Struktura enalapрила (I), enalapril maleata (II) i enalaprilata (III) je prikazana na slici 1 [2]. U strukturi enalapрила, enalapril maleata i enalaprilata uočava se prisustvo tri asimetrična ugljenikova atoma. Enalapril maleat je u hemijskom pogledu (Z)–2–butenadiolatna so (1:1) (S)–1–[N–[1–(etoksikarbonil)–3–f enil propil]–L–alanil]–L–prolina, tj. S,S,S–stereoizomer. Molekulska formula mu je $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ [3].

IR spektar enalapрила je dat na slici 2 [4].

Enalaprilat je beli ili beličasti kristalni prah, slabo rastvoran u vodi i delimično u metanolu. Enalapril maleat je takode beli ili beličasti kristalni prah i rastvorljivost mu je 25 mg/ml u vodi i 80 mg/ml u alkoholu na sobnoj temperaturi [2].

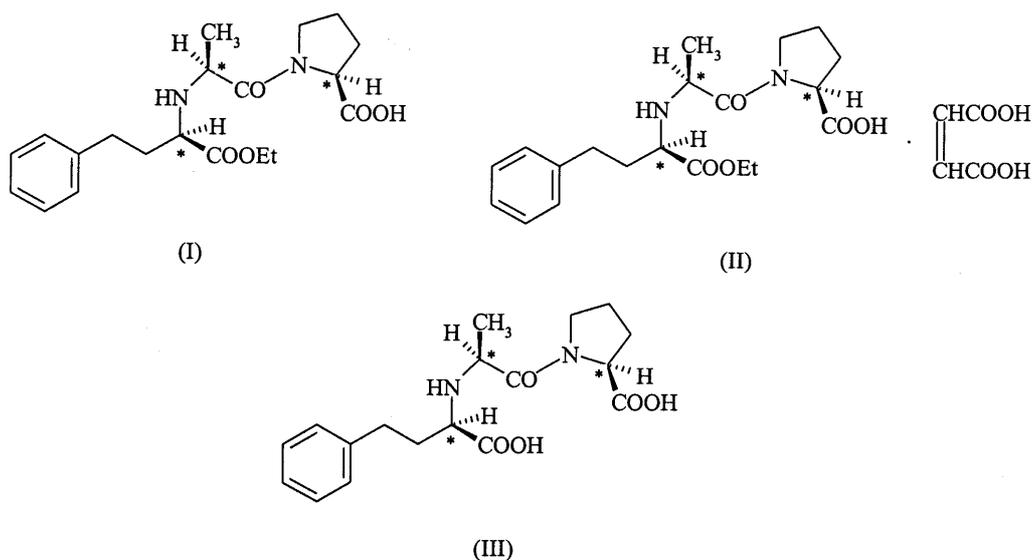
Enalapril poseduje neželjena dejstva karakteristična za sve ACE inhibitore: hipotenzija, alergijske reakcije, suvi kašalj, funkcionalno oštećenje bubrega, hiperkalijemija. Treba naglasiti da su hipotenzija i angioneurotični edem najopasnija neželjena dejstva enalapрила. Suvi kašalj je takode značajan. Što se tiče kontraindikacija treba navesti: trudnoća, preosetljivost na ACE inhibitore, renovaskularna bolest, ateroskleroza, aortna stenoza, porfirija [5].

Enalapril maleat je uveden u kliničku praksu 1986. godine [6].

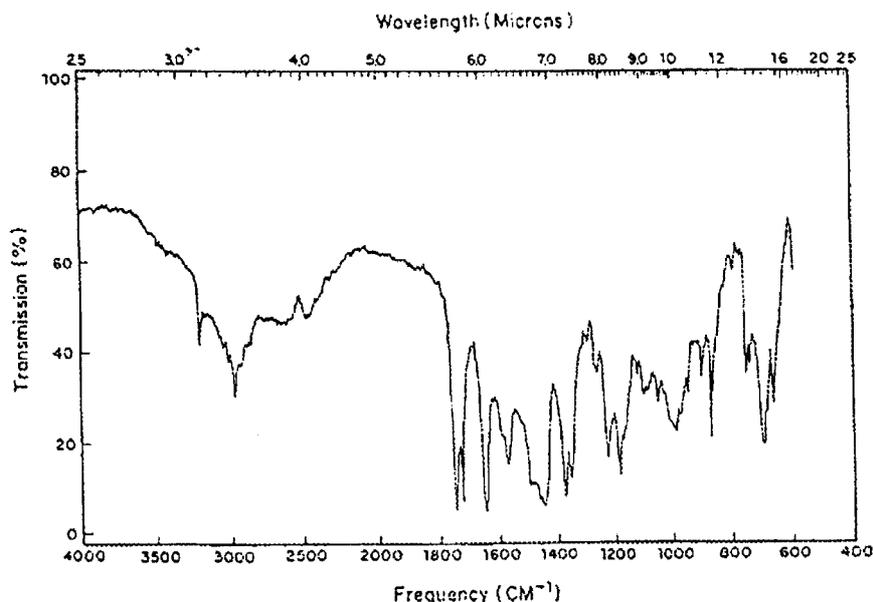
DOBIJANJE ENALAPRILA

Sinteza enalapрила, u zavisnosti od početnih reaktiva, može se odvijati različitim reakcionim putevima. U literaturi su opisani različiti postupci koji uključuju reakcije

Adresa autora: D.Mijin, Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, PP 3503, 11120 Beograd
E-mail: kavur@tmf.bg.ac.yu
Rad primljen: Avgust 27, 2004
Rad prihvaćen: Septembar 14, 2004.



Slika 1. Struktura enalapriila (I), enalapril maleata (II) i enalaprilata (III)
Figure 1. Structure of enalapril (I), enalapril maleate (II) and enalaprilate



Slika 2. IR spektar enalapriila
Figure 2. IR spectrum of enalapril

kao što su supstitucija, adicija, reduktivna aminacija, kondenzacija. Pri tome se često koriste različite grupe u cilju zaštite ili aktiviranja funkcionalnih grupa.

Dobijanje enalapriila reakcijom supstitucije

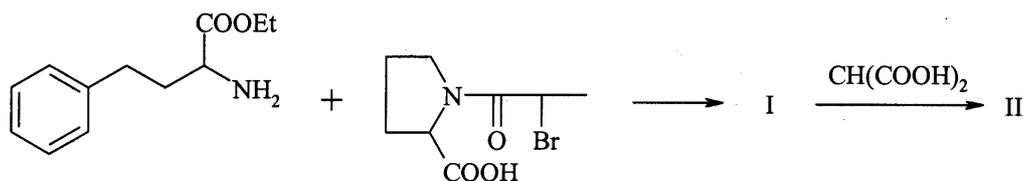
Jedan od načina dobijanja enalapriila i enaprilata, odnosno enalapril maleata je S_N2 reakcijom dipeptida ili amino kiseline sa odgovarajućim polaznim estrom [7,8] ili sa estrom ili amidom 2-keto karboks kiseline [9]. Željani S,S,S-izomer se dobija razdvajanjem nastalih izomera.

Enalapril maleat se može dobiti i iz etil (S)-2-amino-4-fenilbutanoata i (S)-2-brompropionil-L-prolina, a

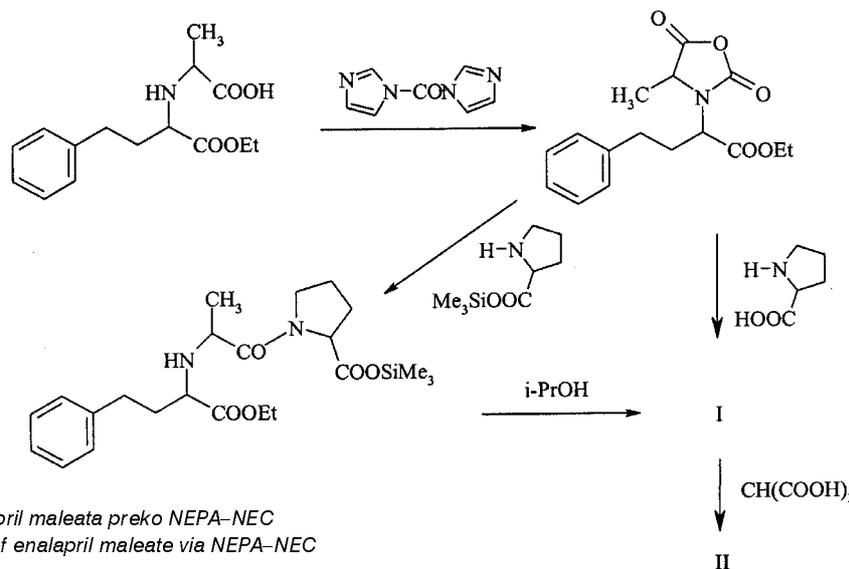
zatim reakcijom sa maleinskom kiselinom (šema 1) [10,11].

Veliki broj sinteza obuhvata dobijanje N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin N-karboksianhidrida (NEPA-NCA) reakcijom N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanina sa 1,1-karbonildiimidazolinom [12-15] ili fozgenom[16]. Dobijeni NEPA-NCA dalje reaguje sa L-prolinom da bi se dobio enalapril i enalapril maleat.

U sintezi se umesto L-prolina koristi sililovani L-prolin, pa se po završetku reakcije mora ukloniti zaštitna grupa [15, 17]. Sintaza preko NEPA-NCA prikazana je



Šema 1. Sinteza enalapril maleata iz etil (S)-2-amino-4-fenilbutanoata i (S)-2-bromopropionil-L-prolina
Scheme 1. Synthesis of enalapril maleate from ethyl (S)-2-amino-4-phenyl butanoate and (S)-2-bromopropionyl-L-prolin



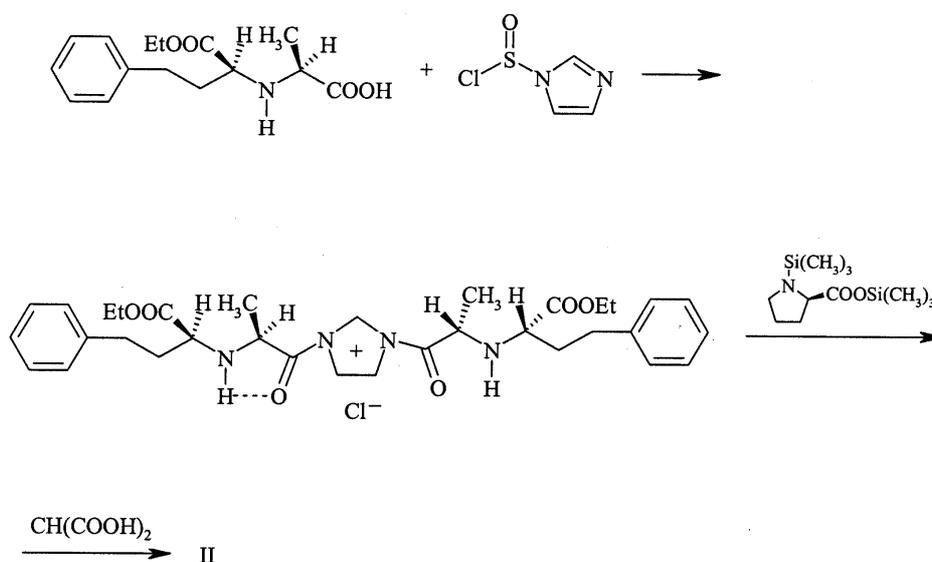
Šema 2. Sinteza enalapril maleata preko NEPA-NEC
Scheme 2. Synthesis of enalapril maleate via NEPA-NEC

na šemi 2. Prinosi enalapril maleata u ovim sintezama se kreću od 65% [14] do 90% [12, 15].

Osim N-karboksianhidrida (NCA) u sintezi su korišćene i druge grupe. Tako je N-[(1S) -1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin tretiran imidazol-1-sulfinil-hloridom pri čemu je dobijeno intermedijarno jedinjenje koje zatim reaguje sa L-prolin-N-trimetilsilil-O-trimetilsilil estrom. Enalapril maleat se taloži dejstvom malein-

ske kiseline formirajući proizvod aktiviranog N-[1-(S) - (etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanina i disililovanog L-prolina. Prinos se kreće od 50 do 81,4%. Reakciona šema je data na šemi 3 [18].

Opisana je i sinteza preko tozilatata u kojoj tozil-hlorid u toluenu reaguje sa etil (R)-2-hidroksi-4-fenilbutanoatom pod MFK uslovima. Pri tome nastaje 90% tozilatata polaznog jedinjenja. Reakcijom tozilatata sa L-ala-



Šema 3. Sinteza enalapril maleata pomoću imidazol-1-sulfinilhlorida
Scheme 3. Synthesis of enalapril maleate using imidazole-1-sulfinyl chloride

nil-L-prolinom dobija se enalapril koji ima čistoću veću od 99% [19].

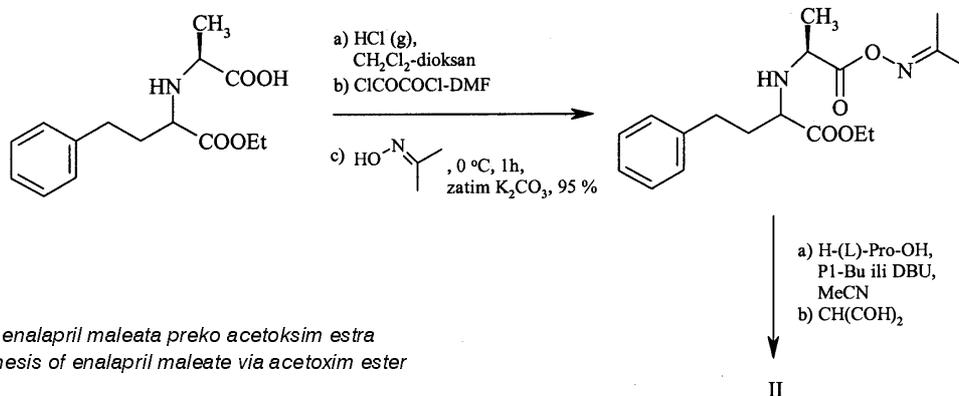
Bartoli i Monogomorin su dobili enalapril maleat reakcijom L-prolina sa N-[(R,S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin-O-sukcinimidom. Nastali proizvod je smeša R- i S-izomera koji sa maleinskom kiselinom daje enalapril maleat, koji sadrži samo 0,3% R-izomera [20].

Palomo i sar. [21] su opisali sintezu enalapril maleata preko acetoksim estra. N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin, koji se lako dobija iz etil 2-okso-4-fenilbutirata ili etil-2-hidroksi-4-fenilbutirata, se prevodi u acetoksim ester u tri reakciona stupnja sa prinosom od 95%. Nastali acetoksim se tretira fosfazen soli L-prolina (P1-Bu) u acetonitrilu pri čemu nastaje

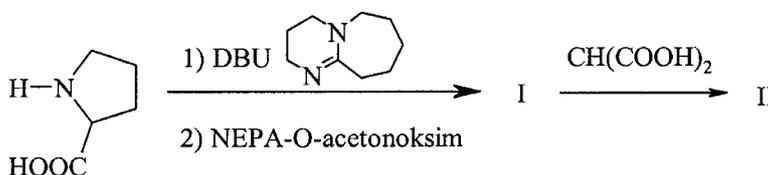
enalapril koji se izoluje u oblike maleata sa prinosom od 92% u zadnja dva stupnja (šema 4).

Enalapril maleat je dobijen reakcijom L-prolina u acetonitrilu sa DBU (1,8-diazobicyklo [5,4,0] udek-7-en). Na sobnoj temperaturi se zatim dodaje N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin O-acetonoksim. Nastala smeša sadrži S,S,S i R,S,S-izomer u odnosu 70:30 (95% prinos). Enalapril maleat se iz smeše dobija dodatkom maleinske kiseline (šema 5)[22].

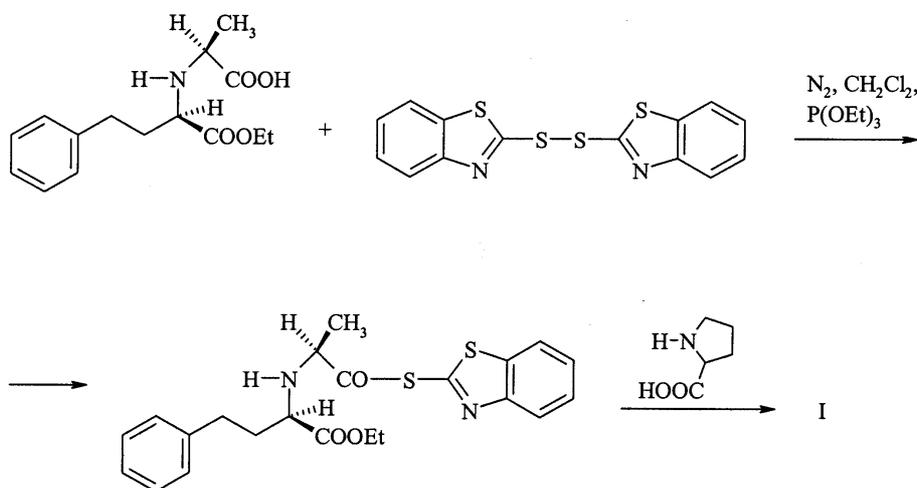
Sinteza enalapрила je izvršena i reakcijom N-(1-S-etoksikarbonil-3-fenilpropil)-L-alanina u dihlorometanu sa trialkilfosfinom, trietilaminom i benzotiazol-2-il-om na 0°C pri čemu nastaje odgovarajući tioestar koji se izoluje hromatografski ili se tretira in situ L-prolinom i trietilaminom dajući enalapril (šema 6)[23].



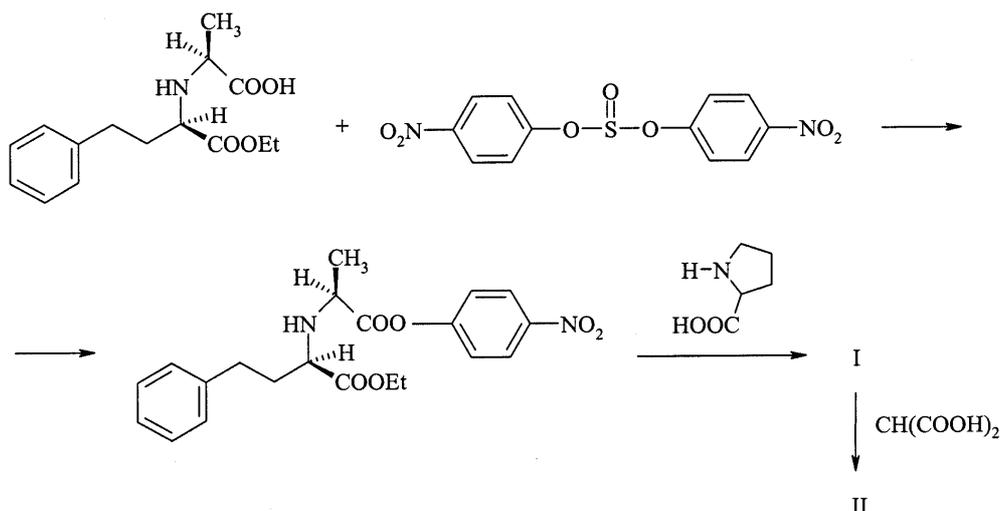
Šema 4. Sinteza enalapril maleata preko acetoksim estra
Scheme 4. Synthesis of enalapril maleate via acetoxim ester



Šema 5. Sinteza enalapril maleata pomoću DBU i NEPA-O-acetonoksima
Scheme 5. Synthesis of enalapril maleate using DBU and NEPA-O-acetonoxime



Šema 6. Sinteza enalapрила pomoću disulfida
Scheme 6. Synthesis of enalapril maleate using disulfide

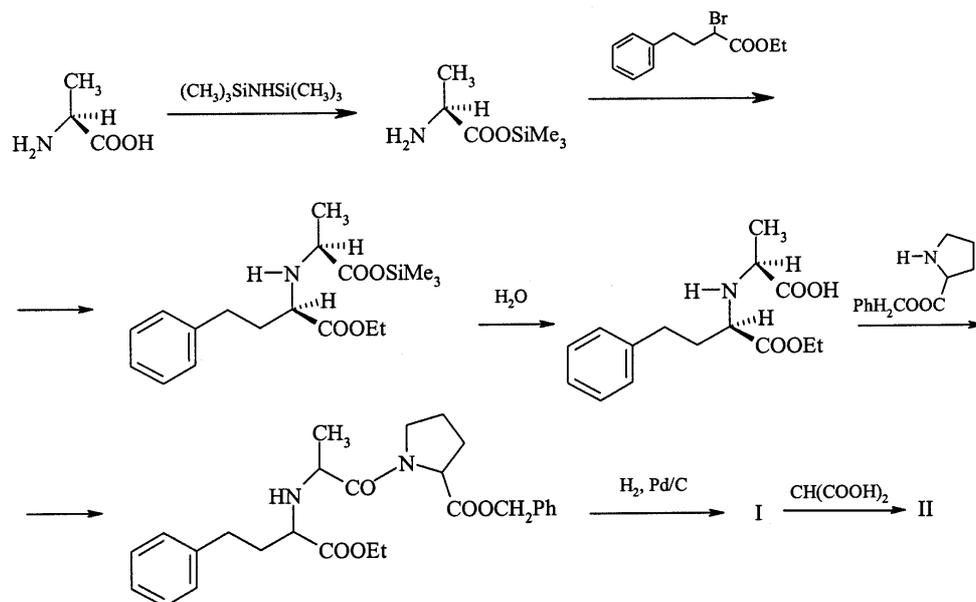


Šema 7. Sinteza enalapril maleata pomoću sulfitnog derivata
Scheme 7. Synthesis of enalapril maleate using sulfite derivative

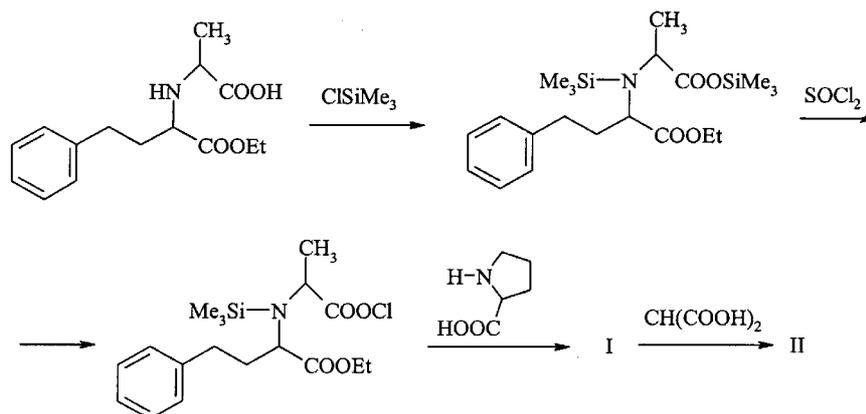
Dobijanje enalapрила obuhvata i reakciju N – [1(S)–etoksikarbonil–3–fenilpropil] – L–alanina sa sulfitnim derivatom, koji se dobija reakcijom 4–nitrofenola i tionilhlorida, pri čemu nastaje odgovarajući karboksilatni intermedijar koji ima aktiviranu karboksilnu grupu. Nastali karboksilatni intermedijar dalje reaguje sa L–prolinom pri čemu se dobija S,S,S–produkt. Reakcijom sa maleinskom kiselinom dobija se enalapril maleat (šema 7) [24].

Oudenes [25] je patentno zaštitio sintezu enalapila (šema 8) koja obuhvata reakciju L–alanina sa α –halogenestrom. U ovoj sintezi L–alanin se siliuje heksametildisilizanom tako da se dobije što manje disililovanog proizvoda. U drugom stupnju zaštićena amino kise-

lina reaguje sa etil (1–fenil–3–halogen)butiratom. Nastali silirovani intermedijar se zatim podvrgava hidrolizi (voda ili razblažena baza) da bi se uklonila zaštitna grupa. Reakcija se odvija pod blagim reakcionim uslovima pri čemu se proizvod izdvaja u obliku hidrohloridne soli. Nastali diastereomeri se razdvajaju tako što se filtracijom odvoji R–izomer, dok u filtratu zaostaje S–izomer. S–izomer dalje reaguje sa zaštićenom aminokiselinom, tj. L–prolinom. Reakcija se odvija u prisustvu baznog rastvarača kao što je trietilamin. Zatim se hidrogenolizom ukloni benzil zaštitna grupa, npr. upotrebom vodonika u prisustvu Pd/C kao katalizatora da bi se dobio enalapril. Nastali enalapril u acetonitrilu reaguje sa maleinskom kiselinom, pri čemu se dobija enalapril maleat.



Šema 8. Sinteza enalapril maleata zaštitom grupa
Scheme 8. Synthesis of enalapril maleate using protecting groups



Šema 9. Sinteza enalapril maleata pomoću trimetilsilana i tionilhlorida
Scheme 9. Synthesis of enalapril maleate using trimethylsilane and thionyl chloride

Palomo i Serra Mortes [26] su treirali (S,S)-N-(1-*etoksikarbonil*)-3-*fenilpropil*-L-alanin u dihlormetanu trimetilhlorsilanom i trietilaminom. U nastalu smešu se zatim dodaje tionilhlorid pa L-prolin. Posle prečišćavanja reakcijom sa maleinskom kiselinom dobija se enalapril maleat (šema 9).

Enalapril je dobijen i reakcijom 2-(trimetilsilil)etil N-(L-laktoil)-L-prolinata sa etil 2-amino-4-*fenilbutanoatom* u DMF, u prisustvu natrijum-hidrida i kvaternarne fosfonijumove soli [27].

Reakcijom (2S)-2-[N-1-*etoksikarbonil*-2-*benzoil*]etilaminopropionata sa fosforpentahloridom nastaje N-[1-(S)-*etoksikarbonil*-3-*fenilpropil*]-L-alanilhlorid, koji reakcijom sa siliovanim L-prolinom daje posle prečišćavanja enalapril u prinosu od 96%. Reakcijom sa maleinskom kiselinom dobija se enalapril maleat [28].

Dobijanje enalapрила reakcijom reduktivne aminacije

Sinteza enalapрила, odnosno enalapril maleata putem reduktivne aminacije obuhvata reakciju etil 2-okso-4-*fenilbutanoata* sa L-alanil-L-prolinom [29-34] ili njegovim benzil estrom [35]. Patentno je zaštićena sinteza koja počinje reakcijom 2-okso-4-*fenilbutanoata* sa L-alaninom [36]. Redukcija se vrši upotrebom različitih redukcionih sredstava:

- natrijumcijanoborhidrida [29,31,33,36],
- vodonika sa Pd/C kao katalizatorom [30,33,35,36],
- vodonika sa Ra-Ni kao katalizatorom u prisustvu kalijum-fluorida [32],

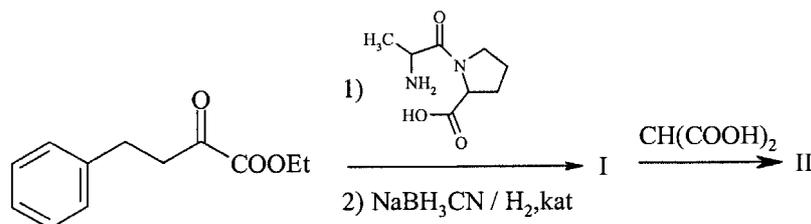
- trimetilaminborana [34].

Katalitičko hidrogenovanje daje smešu S,S,S:R,S,S 62:38 diastereomera [33]. Tretiranjem reakcione smeše maleinskom kiselinom i frakcionom kristalizacijom dobija se enalapril maleat (šema 10).

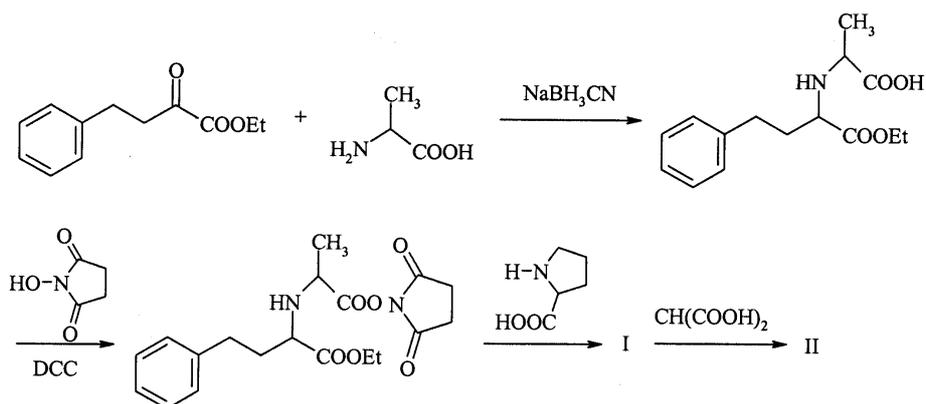
Reduktivna aminacija etil 2-okso-4-*fenilbutanoata* sa L-alaninom sa natrijumcijanoborhidridom ili vodonikom daje proizvod sa diastereomernim odnosom (S,S,S:R,S,S) 65:35, odnosno 55:45. Nastalo jedinjenje se esterifikuje sa N-hidroksisukcinimidom koristeći DCC (N,N'-dicikloheksilkarbodiimid) (prinos 98%) i estar se kupluje sa L-prolinom pri čemu nastaje enalapril (S)- i (R)- u odnosu 65:35. Razdvajanjem (S)-enalapрила preko maleata (prinos 21%) smanjuje se sadržaj drugog izomera na 1,5% i do ispod 0,1% posle prekriztalizacije (šema 11) [36].

Ispitivanjem uslova diastereoselektivne reduktivne aminacije u sintezi enalapрила utvrđeno je da dodatak sirćetne kiseline i kalijum-fluorida dovodi do poboljšanja selektivnosti i promene odnosa S,S,S:R,S,S diastereoizomera tako da je on sa 11:1 povećan na 17:1. Kristalizacijom sa maleinskom kiselinom dobija se enalapril maleat (prinos 81%) [32].

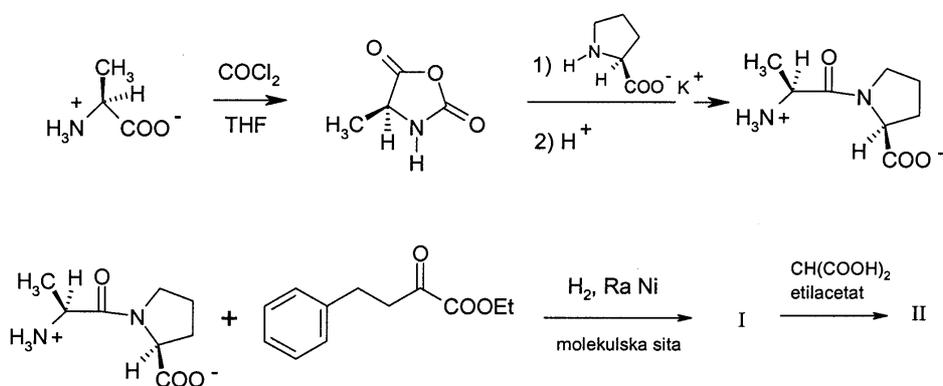
Blacklock i sar. [37] su opisali sintezu enalapрила reakcijom L-alanil-L-prolina, koji se dobija preko N-karboksianhidrida, sa etil 2-okso-4-*fenilbutiratom* pri čemu se proizvod redukuje vodonikom u prisustvu Ra-Ni tako da je odnos S,S,S:R,S,S diastereoizomera 87:13. Reakcijom sa maleinskom kiselinom dobija se enalapril maleat (šema 12).



Šema 10. Dobijanje enalaprilata reduktivnom aminacijom
Scheme 10. Synthesis of enalapril maleate using reductive amination



Šema 11. Sinteza enalapril maleata reaktivnom aminacijom i korišćenjem hidroksisukcinimida
Scheme 11. Synthesis of enalapril maleate using reductive amination and hydroxy succinimide



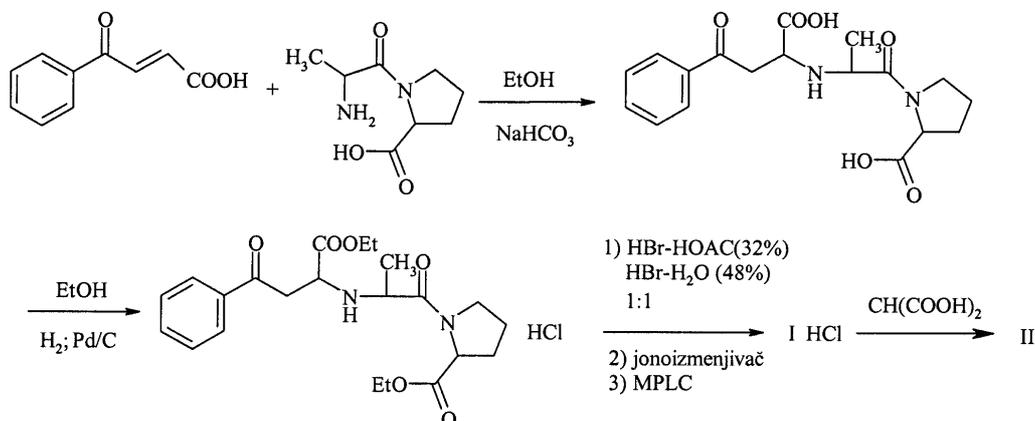
Šema 12. Sinteza enalapril maleata reaktivnom aminacijom preko N-karboksianhidrida
Scheme 12. Synthesis of enalapril maleate by the reductive amination via N-carboxy anhydride

Dobijanje enalapрила reakcijom adicije

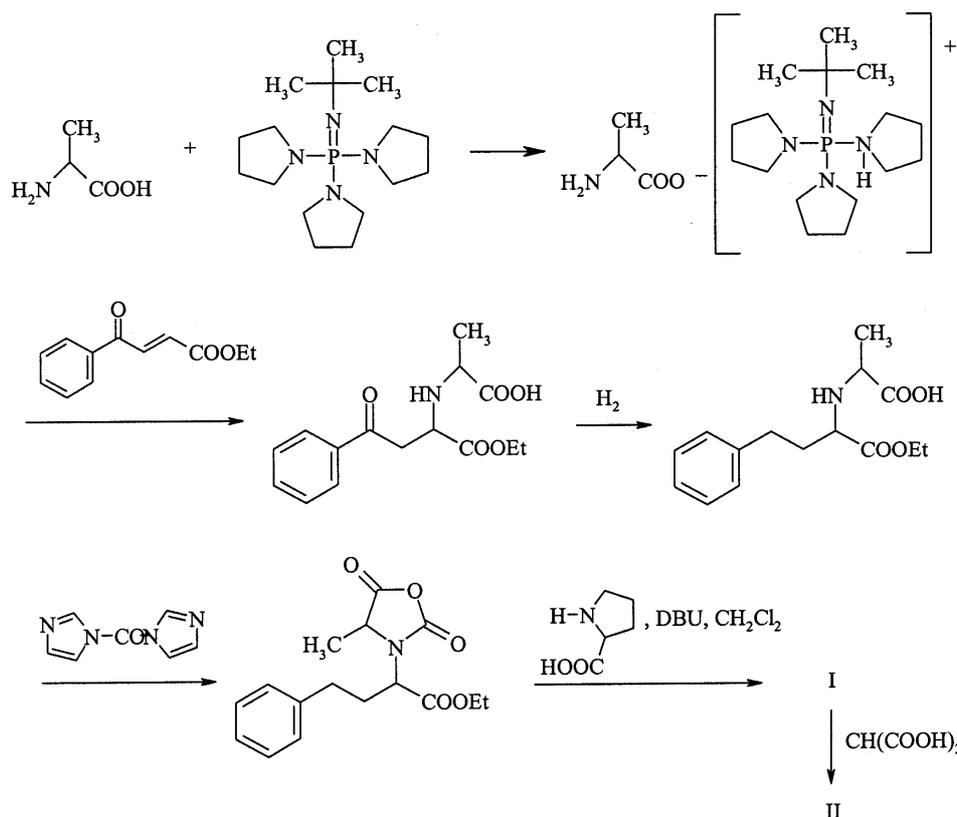
U ovoj grupi sinteza, 3-benzoilakrilna kiselina reaguje sa L-alanil-L-prolinom ili njegovim benzil estrom [38–40]. Reakcija se može izvesti i sa benzil estrom L-alanina [41]. Nastali proizvod se može hidrogenovati vodonikom u prisustvu katalizatora (Pt ili Pd/C ili Ra-Ni) [38–40, 42–44] i zatim dobiti enalapril maleat sa maleinskom kiselinom (šema 13).

Kada 3-benzoilakrilna kiselina reaguje sa benzil estrom L-alanina nastalo jedinjenje se posle hidrogenovanja (Pd/C) (prinos 95%) tretira N-hidroksisukcinimidom i DCC u THF-u, pri čemu nastaje odgovarajući estar (prinos 87%). Estar reaguje sa L-prolinom i trietilaminom dajući enalapril koji se izoluje u obliku enalapril maleata [41].

Treba navesti i sintezu koju su predložili Palomo i sar. [45] u kojoj so L-alanina i terc-butiltris(pirolidin)fos-



Šema 13. Sinteza enalapril maleata adicijom dipeptida na 3-benzoilakrilnu kiselinu
Scheme 13. Synthesis of enalapril maleate using the addition reaction



Šema 14. Sinteza enalapril maleata preko soli
Scheme 14. Synthesis of enalapril maleate via the amino acid salt

forana reaguje sa etil trans-β-benzoilakrilatom, uz hidrogenolizu, pri čemu se dobija N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin. Reakcijom N-[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanin N-karboksianhidrida sa L-prolinom u organskom rastvaraču u prisustvu DBU dobija se enalapril koji se sa maleinskom kiselinom prevodi u maleat (šema 14).

Dobijanje enalapрила reakcijom kondenzacije

Sinteze enalapрила, tj. enalapril maleata koje obuhvataju reakciju kondenzacije, razlikuju se kako po polaznim reaktantima tako i po daljem putu sinteze. Tako je kondenzovanjem natrijumove soli 2-hidroksi-4-fenilbutanoata sa siliilovanim L-alanin-L-prolinom na sobnoj temperaturi u DMF i fosfonijumove soli dobijen S-diastereomer enalapрила koji je izolovan u obliku maleata [46].

Enalapril maleat je dobijen kondenzacijom benzaldehida sa 2-oksipropanskom kiselinom i hidridnom redukcijom proizvoda. Hidrolizom i esterifikacijom sa etanolom dobija se etil 2-okso-4-fenilbutanoat koji se kondenzuje sa L-alanin-L-prolinom i nastali proizvod se redukuje stereospecifično sa natrijumcijanoborhidridom ili vodonikom sa Ra-Ni kao katalizatorom [47].

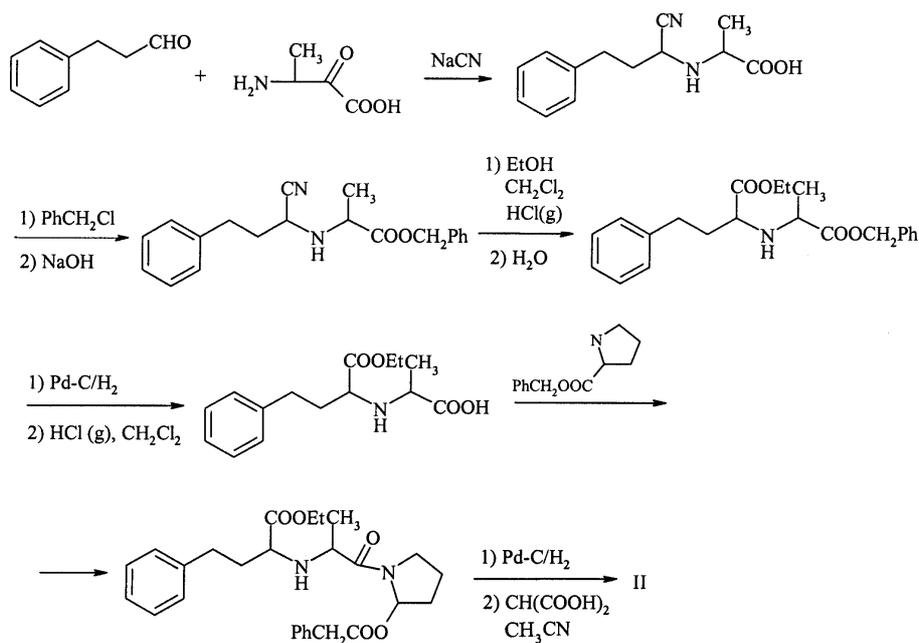
Kondenzacijom etil 2-amino-4-fenilbutanota sa siliilovanim L-alanin-L-prolinom dobija se proizvod iz kojeg se po uklanjanju zaštite HPLC-om dobija S-izomer [48].

Enalapril je dobijen u više stupnjeva polazeći iz L-alanina, natrijum-cijanida i 3-fenilpropanala. Esterifikacijom nastalog proizvoda sa benzilchloridom, a zatim reakcijom dobijenog estera sa etanolom u dihlormetanu, kao i hidrolizom nastalog imino estera dobija benzil ester N-[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanina. Njegovom hidrogenolizom i reakcijom sa L-prolin benzilestrom u prisustvu N-metilmorfolina, 1-hidroksibenzotriazola i dicikloheksilkarbodiimida dobija se benzil ester koji se prevodi u enalapril maleat obradom sa H₂/Pd-C i maleinskom kiselinom (šema 15) [49].

Dobijanje enalapрила preko laktama

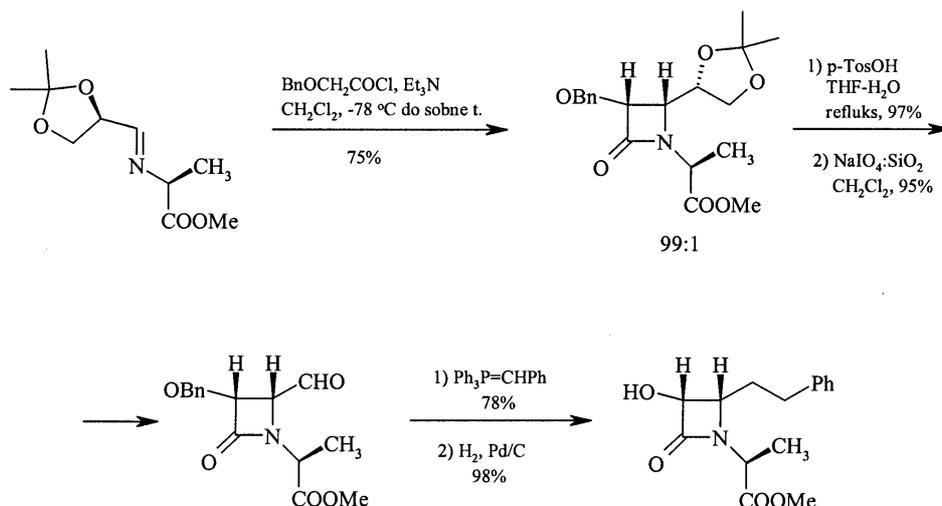
Palomo i sar. [50] su objavili stereohemijsku sintezu enalapрила kod koje je ključni korak karboksilovanje imina. Reakcijom benzoiloksiketena sa iminom nastaje β-laktam u prinosu od 75 % i to samo jedan diastereomer. Uklanjanjem acetonidne zaštitne grupe i oksidativnom razgradnjom nastalog glikolnog intermedijara nastaje 4-formil-azetidin-2-on. Vitigovom reakcijom nastalog jedinjenja i hidrogenovanjem dobija se β-laktam (šema 16) koji se dalje koristi u sintezi enalapрила (šema 17).

Nastali β-laktam iz šeme 16 se saponifikuje i podvrgava kuplovanju sa L-prolin benzil estrom dajući dipeptid u prinosu od 90 %. Nastali dipeptid se prevodi u N-karboksi anhidrid koji se hidrogenovanjem i reakcijom



Šema 15. Sinteza enalapril maleata kondenzacijom

Scheme 15. Synthesis of enalapril maleate using the condensation reaction

Šema 16. Dobijanje β -laktamaScheme 16. Synthesis of β -lactam

sa maleinskom kiselinom prevodi u enalapril maleat. Pri nos u poslednja tri stupnja je 70 % (šema 17).

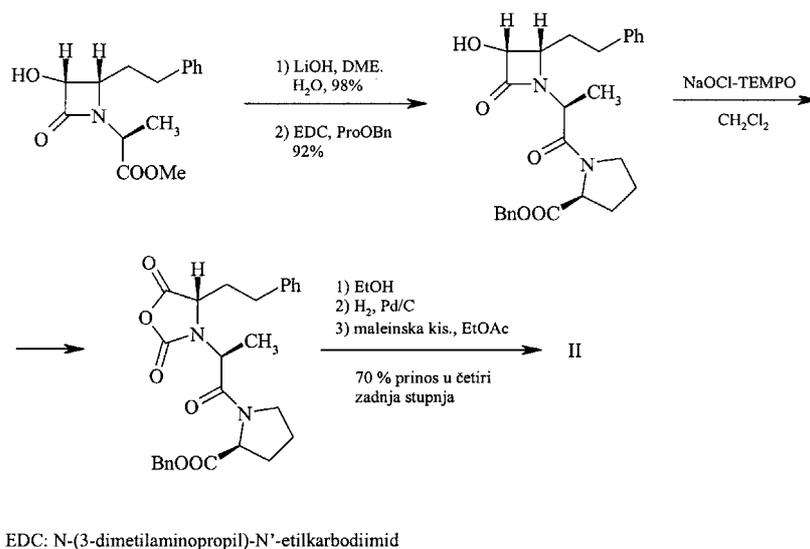
STABILNOST ENALAPRILA

Stabilnost enalapрила i enalapril maleata je široko ispitivana. Ispitan je uticaj različitih parametara kako na enalapril maleat u čvrstom obliku tako i u rastvoru.

Utvrđeno je da komercijalne injekcije enalapрила treba čuvati na temperaturi do 30°C. Po razblaživanju uobičajenim sredstvima, dobijeni rastvor stabilan je 24 sata na sobnoj temperaturi. Što se tiče tableta sa enalapril maleatom, preporučuje se da se one čuvaju na temperaturi do 30°C kao i da se zaštite od vlage [2].

Dva glavna puta degradacije enalapрила jesu hidroliza estarske veze pri čemu nastaje enaprilat i ciklizacija enalapрила do diketipiperazina. Aktivna supstanca je veoma stabilna u čvrstom obliku, ako se čuva na temperaturi okoline i u boje ćilibara obojenom staklenom kontejneru, i ne pokazuje prisustvo degradacionih proizvoda na HPLC-u. Farmaceutske tablete su stabilne ukoliko su zaštićene od visoke temperature i vlažnosti. Ukoliko se čuva u otvorenim posudama na temperaturi od 40°C i relativnoj vlažnosti 75%, dolazi do degradacije oko 10% aktivne supstance u toku 3 meseca, pri čemu je diketipiperazin glavni proizvod degradacije [51].

Analiza tableta enalapril maleata posle 15 do 23 meseca od datuma proizvodnje je pokazala da je aktiv-



Šema 17. Dobijanje enalapril maleata iz β -laktama
Scheme 17. Synthesis of enalapril maleate from β -lactam

na supstancu stabilna i da ne pokazuje prisustvo enalaprilata i diketopiperazina. Kod analiziranih farmaceutskih proizvoda uočena je količina nečistoća veća od 5%, zbog prisustva diketopiperazina i enalaprilata. Kada je odnos aktivne supstance i ekscipienta manji, degradacija je izraženija. Uočeno je i da prisustvo nečistoća direktno zavisi od vrste ambalaže [51].

Takođe je ispitivana hemijska stabilnost enalapril maleata u obliku tableta u prisustvu različitih ekscipienata. Razmatran je uticaj različitih parametara kao što su toplota, vlaga i svetlost. Utvrđeno je da je kinetika degradacije enalapril maleata u opsegu pH 2,2–10,5 pseudo prvog reda. Sam enalapril maleat je pokazao visoku stabilnost dok je u obliku tablete nestabilan. Stepenn degradacije u prisutvu kiselih ekscipienata je značajno manji nego u prisutvu baznih pri istim uslovima temperature i vlažnosti. Diketopiperazin i enalaprilat se javljaju u oba slučaja, pri čemu je diketopiperazin glavni proizvod degradacije u kiselim, a enalaprilat u baznim uslovima (tabela 1, šema 18) [52].

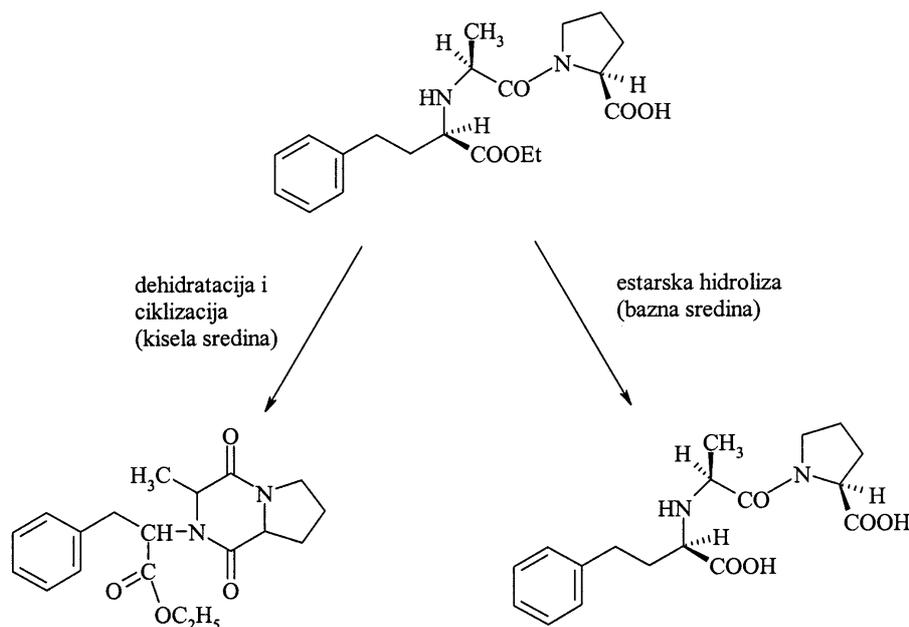
Enalapril maleat u obliku praha je stabilan u toku 6 meseci pri umerenoj temperaturi i vlažnosti; 40°C i 75%

RV. S druge strane, u obliku tableta, enalapril maleat pokazuje nestabilnost kao rezultat interakcije sa ekscipientom u istom vremenskom periodu i pod istim uslovima. Tablete sa kiselim ekscipientima pokazuju veću stabilnost na uticaj toplote i vlažnosti od onih sa baznim ekscipientima. Tablete sa baznim ekscipientima imaju veću stabilnost na dejstvo svetlosti [52].

Iz rada B. Stanisiz [53] može se zaključiti da je i u suvoj i vlažnoj atmosferi degradacija enalapril maleata autokatalitička reakcija prvog reda. Diketopiperazinski derivat je glavni proizvod reakcije intermolekulske ciklizacije. Ova činjenica kao i beznačajna razlika u vrednosti konstante brzine reakcije na 363 K dobijene eksperimentalno i računski ukazuju na to da vlažnost nema uticaja na mehanizam reakcije degradacije enalapril maleata. Ova činjenica je dalje potvrđena malim razlikama u termodinamičkim parametrima na 0 % i 76,4 % relativne vlažnosti. Pozitivna vrednost entropije potvrđuje monomolekularnost reakcije. Studija je pokazala da je supstancu (u čvrstom obliku) veoma stabilna na sobnoj temperaturi.

Tabela 1. Degradacija enalapril maleata u prisustvu različitih ekscipienata pri različitim uslovima [52].
Table 1. Degradation of enalapril maleate with drug-excipients under different conditions

Material/uslovi	Enalapril (%)	Degradacija (%)	
		Diketopiperazin	Enalaprilat
Enalapril maleat (disk)/100°C/2 h	77,2	21,0	2,6
Enalapril maleat i tripalmitat (disk)/100°C/2 h	77,0	21,0	2,6
Enalapril maleat i magnezijum-stearat (disk)/100°C/2 h	50,0	18,0	21,0
Enalapril maleat i natrijum-hidrogenkarbonat (disk)/100°C/2 h	80,7	0,1	14,9
Enalapril maleat u fosfatnom puferu, pH 10,5/80°C/2 h	65,7	–	28,0
Enalapril maleat u fosfatnom puferu, pH 2,2/80°C/24 h	83,5	10,0	–



Šema 18. Degradacija enalapril maleata u kiseloj i baznoj sredini
Scheme 18. Degradation of enalapril maleate in acidic and basic media

ZAKLJUČAK

Enalapril predstavlja drugu generaciju ACE inhibitora koji su sintetisani krajem sedamdesetih godina 20. veka i uvedeni u kliničku praksu u narednoj deceniji. Prvu sintezu enalapрила izvršila je grupa naučnika u istraživačkim laboratorijama Merck Sharp & Dohme [29]. Po objavljivanju prve sinteze, veliki broj istraživača je radio na iznalaženju novih puteva sinteze enalapрила.

Iako se u većini sinteza dobija smeša diastereomernih proizvoda, enalapril koji ima S,S,S-konfiguraciju, relativno se lako razdvaja od R,S,S-diastereomera frakcionom kristalizacijom sa maleinskom kiselinom u obliku maleata. Osim frakcione kristalizacije u razdvajanju diastereomera često je korišćena i HPLC metoda. Primjenjene su i stereohemijske sinteze čiji je cilj bio da se R,S,S-diastereomer dobije u što manjem procentu. Iako su neke sinteze bile veoma uspješne, većina je zbog svoje složenosti i velikog broja koraka imala malu šansu da se primeni u praksi. Možda je najpovoljnija stereohemijska sinteza enalapril maleata reakcijom reduktivne aminacije u kojoj se reakcija vrši uz dodatak sirćetene kiseline i kalijum-fluorida tako da je odnos SSS:RSS diastereomera 17:1. Prinos enalapril maleata u toj reakciji je 81%.

Inače, treba navesti da je u SFRJ enalapril prvo uveden kao monosupstancijski lek u firmama LEK (Olivin) i KRKA (Enap) i kao fiksna kombinacija sa diuretikom (LEK-Anaton; KRKA-Enap H). U SR Jugoslaviji enalapril su uveli FARMAKOS i ZDRAVLJE (monosupstancijski lek-Enalapril) kao i PANFARMA (monosupstancijski lek-Prilenap; kombinacija sa diuretikom (hidrohlorotiazidom)-Prilenap HL i H). U svetu se enalapril može naći kao monosupstancijski lek ili u kom-

binaciji, pod velikim brojem različitih naziva, kao što su Vasotec, Vaseretic, Lexxel.

Zahvalnica: Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnologije Republike Srbije i Hemofarm koncernu na finansijskoj pomoći u toku izrade ovoga rada (projekat 0102).

LITERATURA

- [1] R. Igić, Klinička kardiovaskularna farmakologija, 3. izd., izd. T.Kažić, M.Zdravković, Integra, Beograd, 1997, str. 535
- [2] AHFS Drug Information 2003, American Society of Health-System Pharmacists, str. 1845
- [3] United States Pharmacopoeia USP 23-NF 18, 1994, str. 3884
- [4] S. Gyorgy, N. Krisztina, Gyogyszereszet, 46 (2002) 517
- [5] P.A. Todd, K.L. Goa, Drugs, 43 (1992) 346
- [6] I. Gavras, H. Gavras, Cardiovascular Drug Therapy, izd. F.H. Messerli, Saunders Co., Philadelphia, 1990, str. 792
- [7] B.H. Yang, H.Y. Shei, Sy.F. Chen, TW 476761, (2002) (Dev. Center for Biotechnology, TW)
- [8] S.W. Zang, Z.A. Jang, Z-L. Liou, TW 466226 (2001) (Everlight)
- [9] A.Y. Chang, J.W. Ryan, Adv. Exp. Med. Biol. 198 (A) (1986) 411
- [10] I. Linan Castellet, M. Oliver Mir, ES538784 (1986) (Farmhispania S.A.)
- [11] J. Garcia Bernardo, ES539792 (1987) (Farmhispania S.A.)
- [12] Z. Ueda, K. Kinoshita, T. Moroshima, Y. Yanagada, Y. Fuse, US6518436 (2003) (Kaneka Corporation)
- [13] Patentna prijava JP48696 (1987)
- [14] J. Oudenes, R.H. Schleicher, ES2004804 (1989) (Pharma Investi)
- [15] M. Merslavic, J. Crinski, US5359086 (1994) (Krka)
- [16] S. Takahashi, K. Inoue, Y. Yanagida, US4716235 (1987) (Kanegafuchi Chem. Ind.)

- [17] M.J. Tien, Z.L. Liu, US6541635 (2003) (Everlight USA)
- [18] S. Serra Mortes, A. Palomo Coll, R. Zupet, WO9633984 (1996)
- [19] Monserrat Vidal, ES550548 (1987) (Sueros)
- [20] J. Bartroli, A. Monogomorin, ES545119 (1986) (Uriach)
- [21] C. Palomo, A.L. Palomo, F. Palomo, A. Mielgo, *Organic Letters* 4 (23) (2002) 4005
- [22] N. Palomo, E. Francisco, C. Palomo, L. Antonio, ES2156050 (2001)
- [23] P.K. Kapa, K.M. Chen, US4847384 (1989) (Sandoz Pharmaceuticals Corp.)
- [24] S.W. Yang, Y.A. Chang, Y.-L. Liu, US5977380 (1999) (Everlight)
- [25] J. Oudenes, US4808741 (1989) (Torcan Chemical Ltd.)
- [26] A. Palomo Coll, S. Serra Mortes, DE19721290 (1997) (Krka)
- [27] J. Prats Pallacin, J.M. Valles Plana, ES537839 (1985) (Sociedad Anon. Lasa Laboratorios)
- [28] S.S. Wang, H.P. Tsai, US5869671 (1999) (Ind. Techn. Research Inst.)
- [29] A.A. Patchett, E. Harris, E.W. Tristram, M.J. Wyvratt, M.T. Wu, D. Taub, E.R. Peterson, T.J. Ikeler, J. ten Broeke, L.G. Payne, D.L. Ondeyka, E.D. Thorsett, W.J. Greenlee, N.S. Lohr, R.D. Hoffsommer, H. Joshua, W.V. Ruyle, J.W. Rothrock, S.D. Aster, A.L. Maycock, F.M. Robinson, R. Hirschmann, C.S. Sweet, E.H. Ulm, D.M. Gross, T.C. Vassil, C.A. Stone, *Nature (London)* **288** (1980) 280
- [30] E.A. Harris, A.A. Patchett, E.W. Tristram, M.J. Wyvratt, US4374829 (1981) (Merck & Co)
- [31] E.A. Harris, A.A. Patchett, E.W. Tristram, M.J. Wyvratt, US4472380 (1984) (Merck & Co)
- [32] M.A. Huffman, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 831
- [33] M.J. Wyvratt, E.W. Tristram, T.J. Ikeler, N.S. Lohr, H. Joshua, J.P. Springer, B.H. Arison, A.A. Patchett, *J. Org. Chem.*, **49** (15) (1984) 2816
- [34] J. Calatayud, M. Luna, ES542897 (1985) (Esp. Lat. Med. Univ. S.A.)
- [35] H. Wojciechowska, G. Starczewska, T. Wachal, K. Dziwiszek, PI162949 (1994)
- [36] J. Bartroli, A. Marin-Moga, ES544781 (1986) DE3542735 (1987) (J. Uriach&Cia. S.A.)
- [37] T.J. Blacklock, R.F. Shuman, J.W. Butcher, W.E. Shearin-Jr., J. Budavari, V.J. Grenda, *J. Org. Chem.*, **53** (4) (1988) 836
- [38] W.J. Greenlee, US4442030 (1984) (Merck)
- [39] J.M. Caldero Ges, E. Monserrat Faba, ES532310 (1985) (Inke S.A.)
- [40] M. Kasai, K. Amatsu, K. Inoe, S. Mizutaki, Y. Ono, Y. Oosawa, S. Tomioka, JP06336495 (1994) (Kyowa Hakko Kogyo KK)
- [41] ES2007679 (1989) (J.Uriach)
- [42] E. Monserrat Faba, ES532310 (1986) (Inke S.A.)
- [43] A.G. Carrera, ES539143 (1986) (Fordonal S.A.)
- [44] E. Monserrat Faba, ES544509 (1986) (Inke S.A.)
- [45] N. Palomo, E. Francisco, C. Palomo, L. Antonio, ES2156037 (2001)
- [46] R. Foguet Ambros, J.A. Ortiz Hernandez, ES518392 (1984) (Ferrer International S.A.)
- [47] M. Xie, A. Zhong, G. Chen, L. Xu, Yiyao Gongye **17** (3) (1986) 99; CA105:173026
- [48] E. Goday, P. Puigdemivol, ES548979 (1986) (Rocador S.A.)
- [49] S.H. Kim, US4652668 (1987) (Biomeasure)
- [50] C. Palomo, I. Ganboa, M. Oiarbide, G.T. Sciano, J.I. Miranda, *ARKIVOC* (5) (2002) 8
- [51] C. Pilatti, I. Ercolano, M. del C. Torre, C. Chiale, M. Spinetto, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25** (6) (1999) 807
- [52] M.M. Al-Omari, M.K. Abdelah, A.A. Badwan, A.M.Y. Jaber, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25** (2001) 893
- [53] B. Stanisiz, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **31** (2003) 375

SUMMARY

ENALAPRIL: SYNTHESIS AND PROPERTIES

(Professional paper)

Dušan Mijin¹, Milena Stanković², Slobodan Petrović^{1,2}

¹Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade

²Hemofarm Group, Vršac

Enalapril was originally synthesized by Merck Sharp and Dohme and is an angiotensin converting enzyme inhibitor. Thus, enalapril is used in the treatment of mild to severe hypertension. Enalapril is chemically (S)-1-[N-[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline and although the first synthesis was published in 1980, it can be obtained using different synthetic pathways. This paper describes the synthesis as well as the properties and stability of enalapril.

Key words: Enalapril • Enalapril maleate • Dipeptide • Properties • Synthesis • Stability •

Ključne reči: Enalapril • Enalapril maleat • Dipeptid • Svojstva • Sinteza • Stabilnost •