

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 826

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 303/36 (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2017-772**
(22) Přihlášeno: **01.12.2017**
(40) Zveřejněno: **29.05.2019**
(**Věstník č. 22/2019**)
(47) Uděleno: **17.04.2019**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **29.05.2019**
(**Věstník č. 22/2019**)

(56) Relevantní dokumenty:

IN 201621006491 A; CN 1453267 A.

(73) Majitel patentu:

Farmak, a.s., Olomouc, CZ

(72) Původce:

Marek Štanc, Brno, CZ

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman

Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.

Ivana Jirotková, patentová zástupkyně,

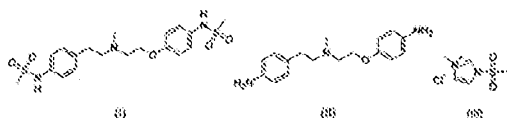
Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy N-[4-(2-{[2-(4-methansulfonamidofenoxy)ethyl](methyl)amino}ethyl)fenyl]methansulfonamidu (Dofetilidu)

(57) Anotace:

Způsob přípravy 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[N-(4-methansulfonamidofenethyl)-N-methylamino]ethanu (Dofetilidu) vzorce I sulfonylací 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanu vzorce II pomocí N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridu vzorce III.

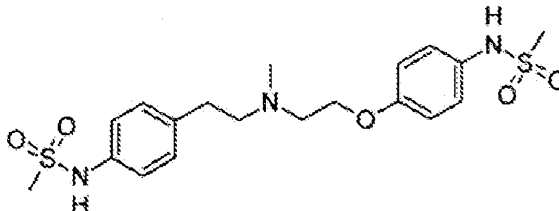


CZ 307826 B6

Způsob přípravy *N*-[4-(2-{[2-(4-methansulfonamidofenoxy)ethyl](methyl)amino}ethyl)-fenyl]methansulfonamidu (Dofetilidu)

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu (Dofetilidu), látky vzorce I.

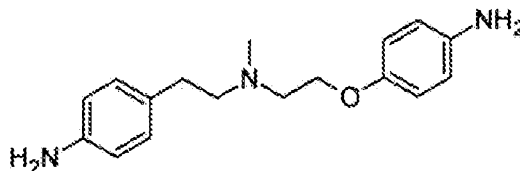


(I)

1-(4-Methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethan (Dofetilid) patří mezi antiarytmika třídy III.

Dosavadní stav techniky

1-(4-Methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethan (Dofetilid) se připravuje sulfonylací 1-(4-aminofenoxy)-2-[*N*-(4-aminofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu, látky vzorce II.



(II)

Příprava 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu (Dofetilidu) byla poprvé popsána v EP 0245997 reakcí 1-(4-aminofenoxy)-2-[*N*-(4-aminofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu s anhydridem kyseliny methansulfonové (methansulfonanhydridem). Výchozí látka reaguje s methansulfonanhydridem v prostředí dichlormethanu bez použití báze. Nevýhodou tohoto postupu je cena methansulfonanhydridu a současně nevýhodná atomová ekonomika procesu. Stejný postup byl následně popsán i v odborné literatuře (Cross P. E., Arrowsmith J. E., Thomas G. N., Gwilt M., Burges R. A., Higgins A. J., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1151-1155). Příprava 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu (Dofetilidu) byla dále popsána v US 6124363, kde se jako sulfonylační činidlo používá methansulfonylchlorid v přítomnosti triethylaminu. Methansulfonylchlorid je velmi reaktivní činidlo a za popisovaných podmínek dochází ke vzniku nežádoucích methansulfonimidů, který musí být během zpracování reakční směsi hydrolyzovány pomocí hydroxidu sodného. Následně je produkt izolován úpravou pH směsi a filtrací. Produkt se vylučuje ve formě jemné sraženiny, jejíž filtrace je časově náročná. Produkt může být navíc znečištěn anorganickými solemi. 1-(4-Methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methansulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethan (Dofetilid) byl rovněž syntetizován palladiem katalyzovanou arylací methansulfonamidu (Rosen B. R., Ruble J. C., Beauchamp T. J.,

Navarro A., *Org. Lett.*, 2011, 13, 2564–2567), nevýhodou je u tohoto způsobu cena požitého katalyzátoru a ligandu a kontaminace produktu palladiem.

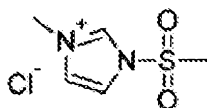
Uvedené nevýhody odstraňuje postup podle vynálezu.

5

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[N-(4-methansulfonamidofenethyl)-N-methylamino]ethanu (Dofetilidu) vzorce I reakcí 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanu s N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridem vzorce III.

10



15

(III)

Reakce probíhá s kompletní konverzí bez vzniku významného množství nežádoucích methansulfonimidů. N-Methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chlorid je výhodně připravován *in situ* reakcí 1-methylimidazolu s methansulfonylchloridem. 1-Methylimidazol se s výhodou použije v nadbytku. Produkt sulfonylace je izolován extrakcí do ethyl-acetátu, z něhož po zahuštění a přidání vhodného antisolventu Dofetilid krystaluje.

20

Podstatou vynálezu je, že

(A) se připraví roztok N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridu v inertním rozpouštědle reakcí 1-methylimidazolu s methansulfonylchloridem.

25

(B) N-Methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chlorid se nechá reagovat s 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanem vzorce II za vzniku 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[N-(4-methansulfonamidofenethyl)-N-methylamino]ethanu vzorce I.

30

Výhodné je, jestliže se příprava N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridu v kroku (A) provádí reakcí methansulfonylchloridu s nadbytkem 1-methylimidazolu. 1-Methylimidazol se přednostně používá v množství 1,05 až 2 mol, výhodněji 1,08 na 1 mol methansulfonylchloridu.

35

Další výhodné provedení vynálezu spočívá vtom, že příprava N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridu v kroku (A) se provádí v inertním rozpouštědle při teplotě -20 až 25 °C, s výhodou při -15 až -5 °C.

40

Jako inertní rozpouštědlo lze v kroku A použít N-methylpyrrolidon, N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid nebo jejich směs.

Další výhodné provedení vynálezu spočívá vtom, že příprava 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[N-(4-methansulfonamidofenethyl)-N-methylamino]ethanu v kroku B se provádí přidáním roztoku 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanu v inertním rozpouštědle k roztoku N-methylsulfonyl-N'-methylimidazolium chloridu připravenému v kroku A při teplotě -20 až 25 °C, s výhodou při -15 až -5 °C.

45

Jako inertní rozpouštědlo lze v kroku B použít N-methylpyrrolidon, N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid nebo jejich směs.

50

Vzniklý 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[N-(4-methansulfonamidofenethyl)-N-methylamino]ethan (Dofetilid) se po zastavení reakce přidavkem vodného roztoku siřičitanu sodného a hydrogenuhličitanu sodného extrahuje do ethylacetátu, z něhož pak po zahustění
5 krystaluje.

Krystalická suspenze je následně zahřívána k varu, aby došlo ke vzniku dobře filtrovatelné krystalové formy produktu.

10 Ke krystalické suspenzi se následně přidá cyklohexan na dosrážení produktu, vyloučený Dofetilid se izoluje, promyje směsí ethylacetátu s cyklohexanem a suší.

Hlavní výhodou postupu podle vynálezu je, že při něm nedochází ke vzniku nežádoucích sulfonimidů a není tak nutné provádět jejich hydrolyzu.

15

Příklady uskutečnění vynálezu

20 Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

25 Do sulfonační baňky opatřené teploměrem, mechanickým míchadlem a příkapávací nálevkou se předloží 1-methylimidazol (46,6 g, 568 mmol) a následně N-methylpyrrolidon (255 ml). Vzniklý roztok se ochladí na -15 °C pod dusíkovou atmosférou. Během 20 min se přikape methansulfonylchlorid (60,2 g, 526 mmol), teplota reakční směsi se udržuje v rozmezí -15 až -7 °C. Příkapávací nálevka se vypláchne N-methylpyrrolidonem (28 ml). Po ukončení přidavku se směs míchá 5 min při asi -10 °C a následně se během 20 min přikape roztok 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanu (60,0 g, 210 mmol) v N-methylpyrrolidonu (240 ml). Příkapávací nálevka se vypláchne N-methylpyrrolidonem (20 ml). Teplota se během přidavku udržuje v rozmezí -12 až -5 °C. Následně se reakční směs udržuje 30 min při asi -15 až -10 °C. HPLC konverze je po této době >99,9 %. Reakce se zastaví přidavkem 15,8 g 10% vodného roztoku Na₂SO₃. Reakční směs se ponechá, aby se ohřála na asi 0 °C. K
35 reakční směsi se přikape roztok NaHCO₃ (56,4 g) ve vodě (600 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (6 x 600 ml). Spojené organické fáze se pak promyjí 10% vodným roztokem NaCl (6x 600 ml). Za sníženého tlaku se oddestiluje asi 9/10 objemu rozpouštědla, výsledný objem by měl odpovídat asi 300 ml. V průběhu destilace se začíná vylučovat krystal. Následně se směs za atmosférického tlaku vyhřeje k varu a míchá se za varu po dobu 1 h. Směs se ochladí na
40 laboratorní teplotu a k získané suspenzi se přidá během 5 min cyklohexan (300 ml). Směs se míchá 1 h za laboratorní teploty. Vyloučený krystal se odfiltruje a promyje směsí ethylacetátu (120 ml) a cyklohexanu (120 ml). Produkt se vysuší a získá se 83,1 g (90 %) krémové krystalické látky. HPLC čistota 99,8 %. HRMS (ESI+) m/z vypočteno pro [C₁₉H₂₇O₅N₃S₂+H]⁺: 442,1465; nalezeno: 442,1461.

45

Příklad 2

50 Roztok 1-methylimidazolu (2,33 g, 28,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (13 ml) se ochladí na -15 °C. K roztoku se přikape methansulfonylchlorid (3,01 g, 26,3 mmol), teplota se udržuje v rozmezí -18 až -15 °C. Směs se následně míchá při této teplotě 5 min. K reakční směsi se poté během 20 min přikape roztok 1-(4-aminofenoxy)-2-[N-(4-aminofenethyl)-N-methylamino]ethanu (3,0 g, 10,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (12 ml). Teplota se během přidavku udržuje v rozmezí -20 až -13 °C. Příkapávací nálevka se vypláchne N,N-dimethylformamidem (1 ml). Reakční směs se míchá 30 min při teplotě -15 °C. HPLC konverze
55 je po této době >99,9 %. K reakční směsi se přidá 10% vodný roztok Na₂SO₃ (0,8 ml) a reakční

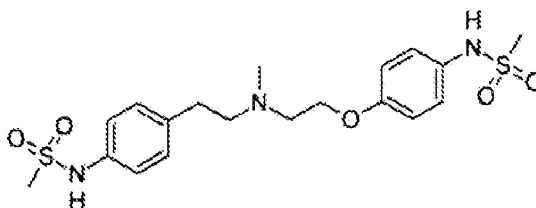
směs se ponechá, aby se ohřála na asi 0 °C. Následně se přikape roztok NaHCO₃ (2,82 g) ve vodě (30 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (6x 30 ml). Spojené extrakty se pak promyjí 10% vodným roztokem NaCl (6 x 30 ml). Organická fáze se zahustí na objem asi 15 ml. Vzniklá suspenze se zahřívá k varu 1 h a následně se ochladí na laboratorní teplotu. Ke směsi se za
 5 míchání přikape cyklohexan (15 ml). Krystalická látka se odfiltruje a promyje vychlazenou směsí ethylacetátu (6 ml) a cyklohexanu (6 ml). Produkt se vysuší a získá se 3,73 g (80 %) krémové krystalické látky. HPLC čistota 99,5 %. HRMS (ESI+) *m/z* vypočteno pro [C₁₉H₂₇O₅N₃S₂+H]⁺: 442,1465; nalezeno: 442,1461.

10 Příklad 3

Roztok 1-methylimidazolu (2,33 g, 28,4 mmol) v *N,N*-dimethylacetamidu (13 ml) se ochladí na -18 °C. K roztoku se přikape methansulfonylchlorid (3,01 g, 26,3 mmol), teplota se udržuje v rozmezí -18 až -15 °C. Směs se míchá 5 minut při této teplotě. K reakční směsi se následně
 15 během 20 min přikape roztok 1-(4-aminofenoxy)-2-[*N*-(4-aminofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu (3,0 g, 10,5 mmol) v *N,N*-dimethylacetamidu (12 ml). Teplota se během přidavku udržuje v rozmezí -18 až -12 °C. Přikapávací nálevka se vypláchne *N,N*-dimethylacetamidem (1 ml). Reakční směs se míchá 30 min při teplotě -15 °C. HPLC konverze je po této době >99,9 %. K reakční směsi se přidá 10% vodný roztok Na₂SO₃ (0,8 ml) a reakční
 20 směs se ponechá, aby se ohřála na asi 0 °C. Následně se přikape roztok NaHCO₃ (2,82 g) ve vodě (30 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (6x 30 ml). Spojené extrakty se pak promyjí 10% vodným roztokem NaCl (6 x 30 ml). Organická fáze se zahustí na objem asi 15 ml. Vzniklá suspenze se zahřívá k varu 1 h a následně se ochladí na laboratorní teplotu. Ke směsi se za
 25 míchání přikape cyklohexan (15 ml). Krystalická látka se odfiltruje a promyje vychlazenou směsí ethylacetátu (6 ml) a cyklohexanu (6 ml). Produkt se vysuší a získá se 3,59 g (77 %) krémové krystalické látky. HPLC čistota 99,5 %. HRMS (ESI+) *m/z* vypočteno pro [C₁₉H₂₇O₅N₃S₂+H]⁺: 442,1465; nalezeno: 442,1459.

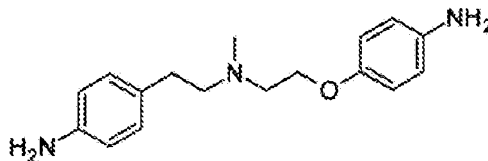
30 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 1-(4-methansulfonamidofenoxy)-2-[*N*-(4-methan-sulfonamidofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu, Dofetilidu, vzorce I



(I)

sulfonylaci 1-(4-aminofenoxy)-2-[*N*-(4-aminofenethyl)-*N*-methylamino]ethanu vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že se provádí sulfonylace *N*-methylsulfonyl-*N'*-methylimidazolium chloridem vzorce III



(III)

v organickém rozpouštědle.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použije *N*-methylsulfonyl-*N'*-methylimidazolium chlorid připravený reakcí 1-methylimidazolu s methansulfonylchloridem.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že organickým rozpouštědlem je *N*-methylpyrrolidon, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid nebo jejich směs.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce je prováděna při teplotě -20 až -5 °C.