

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17.02.2012

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 20.02.2013
(Věstník č. 8/2013)

(21) Číslo dokumentu:

2012-114

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/32	(2006.01)
C07D 209/48	(2006.01)
C07D 233/60	(2006.01)
C07D 233/61	(2006.01)
C07D 263/20	(2006.01)
C07D 413/08	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)
C07B 37/10	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Halama Aleš, Pardubice, CZ
Kruliš Radim, Praha 4, CZ
Břicháč Jiří, Praha 4, CZ

(74) Zástupce:

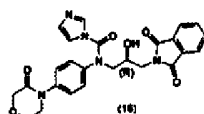
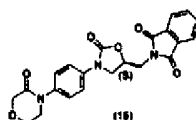
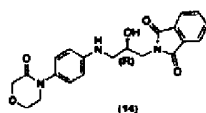
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy rivaroxabanu založený na
úspoře 1,1'-karbonyldiimidazolu**

(57) Anotace:

Předmětem vynálezu je způsob provedení cyklizace
sloučeniny vzorce 14 na sloučeninu 15, kdy se nejprve
působením 1 až 1,5 ekvivalentu 1,1'-karbonyldiimidazolu
vzorce 8 připraví necyklický intermediát 16, který dále
působením tepla nebo bázi přechází na cyklický produkt 15.
Výhodným a od předchozích řešení odlišným znakem způsobu
cyklizace sloučeniny 14 na sloučeninu 15 je použití menšího
množství drahého karbonylačního činidla, které je
kompensováno užitím levné báze 17, kde R značí alkyl a M
značí alkalický kov.



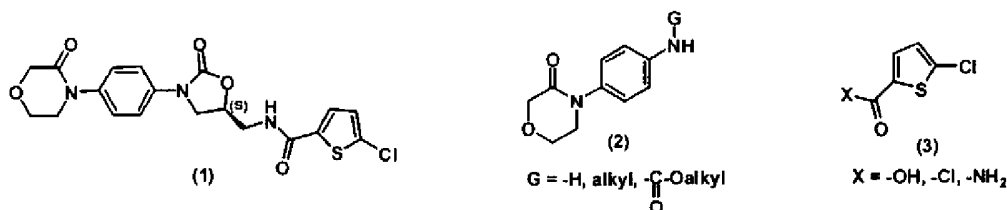
Způsob přípravy rivaroxabanu založený na úspoře 1,1'-karbonyldiimidazolu.

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu provedení cyklizační reakce za zisku 2-oxo-1,3-oxazolidinového heterocyklu při chemické syntéze rivaroxabanu, což je aktivní farmaceutická substance používaná k přípravě léčiva z terapeutické skupiny antikoagulací.

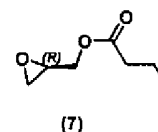
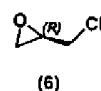
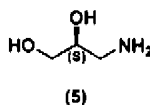
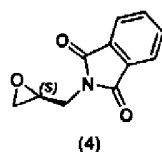
Dosavadní stav techniky

Rivaroxaban, chemicky (S)-5-chlor-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)thiofen-2-karboxamid, popsáný vzorcem (1), byl vyvinut firmou Bayer Healthcare (WO01/47919, 2001). Rivaroxaban se v klinické praxi uplatňuje jako aktivní složka orálně dostupného antikoagulancia s obchodním názvem Xarelto, které se používá v prevenci a léčbě arteriálních či venózních trombo-embolických poruch. Rivaroxaban se ve svém účinku vyznačuje selektivní přímou inhibicí koagulačního enzymu FXa (*Drugs of the Future* 2006, 31(6): 484-493).

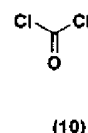
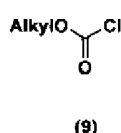
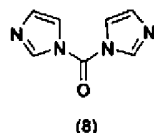


K přípravě rivaroxabanu (1) lze jako pokročilé intermediáty užít čtyř klíčových struktur, tzv. stavebních bloků. Všechny dosud popsané syntézy využívají dva prakticky shodné stavební bloky. Prvním jsou deriváty odvozené od 4-(4-aminofenyl)morfolin-3-onu (2, G=H), kdy se může jednat o nesubstituovaný amin, resp. na dusíku alkylovaný derivát nebo karbamát odvozený od této sloučeniny. Druhým obecným a běžně užívaným stavebním blokem pro molekulu rivaroxabanu jsou deriváty odvozené od 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny (3, X=OH), resp. její funkční deriváty jako jsou chlorid a amid. Další dva typy vstupních surovin jsou specifické pro ten který postup. Patří sem jak chirální stavební bloky, např. (S)-glycidylftalimid (4), (S)-3-aminopropan-1,2-diol (5), (R)-epichlorhydrin (6) a (R)-glycidyl butyrát (7), tak karbonylační činidla, např. 1,1'-karbonyldiimidazol (8, zkráceně CDI), alkyl chloroformiáty (9) a fosgen (10).

chirální stavební bloky:



karbonylační činidla:



Do současnosti byly pro chemickou syntézu rivaroxabanu (**1**) popsány tři syntetické metody založené na využití CDI jako karbonylačního činidla, které se vzájemně odlišují zejména v použitých chirálních stavebních blocích. Jednotlivé metody jsou blíže popsány v následujících zdrojích (bibliografický zdroj, chirální blok):

- (a) WO 01/47919, US 7 157 456B2, *J.Med.Chem.* (2005), 48(19), 5900-5908, (*S*)-glycidylftalimid,
- (b) WO 2004060887, (*S*)-3-aminopropan-1,2-diol,
- (c) WO 2009/023233 A1, (*R*)-epichlorhydrin,

Podstatným strukturním znakem rivaroxabanu (**1**) je 3,5-substituovaný 2-oxo-1,3-oxazolidinový heterocyklus popsáný obecným chemickým vzorcem (**11**), kde R_1 značí substituovaný aryl a R_2 značí substituovaný alkyl. Při chemické syntéze 3,5-substituovaných 2-oxo-1,3-oxazolidinů (**11**) se využívají karbonylační činidla obecného vzorce (**12**), kde X a Y značí vhodnou odstupující skupinu, např. halogen, alkoxy skupinu nebo 1*H*-imidazol-1-yl. Karbonylační činidla, kterými např. mohou být CDI (**8**), alkyl chloroformiáty (**9**) nebo fosgen (**10**), jsou zdrojem karbonyl skupiny v cílovém heterocyklu. Vstupní surovinou pro přípravu 3,5-substituovaných 2-oxo-1,3-oxazolidinů jsou pak různě substituované 1-alkyl-2-(arylamino)ethanoly vzorce (**13**), kde R_1 značí substituovaný aryl a R_2 značí substituovaný alkyl, viz schéma 1.

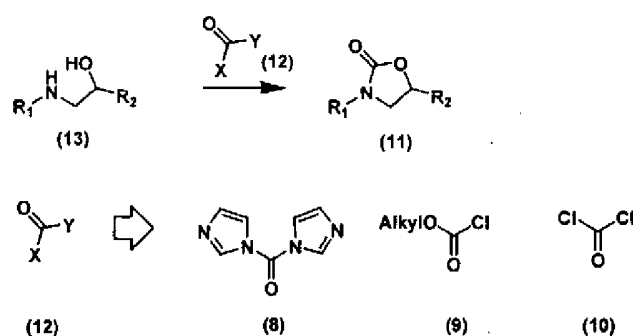


Schéma 1

V případě cyklizace provedené při syntéze rivaroxabanu (dle schématu 2, stupeň (b)) se spotřebovávají čtyři ekvivalenty CDI na jeden ekvivalent vstupní suroviny (WO 01/47919, *J.Med.Chem.* (2005), 48(19), 5900-5908). Spotřeba CDI je v případě této syntézy rivaroxabanu neobvykle vysoká. Použití CDI ve srovnání s jinými karbonylačními činidly (fosgen, alkylchloroformiáty) přináší řadu výhod, neboť alternativní činidla jsou toxická, poškozují životní prostředí a při reakci uvolňují vysoce korozivní chlorovodík. Na druhé straně je CDI vzhledem k alternativním činidlům podstatně dražší. Z ekonomického hlediska je tak výhodné minimalizovat množství CDI použitého při komerční výrobě rivaroxabanu.

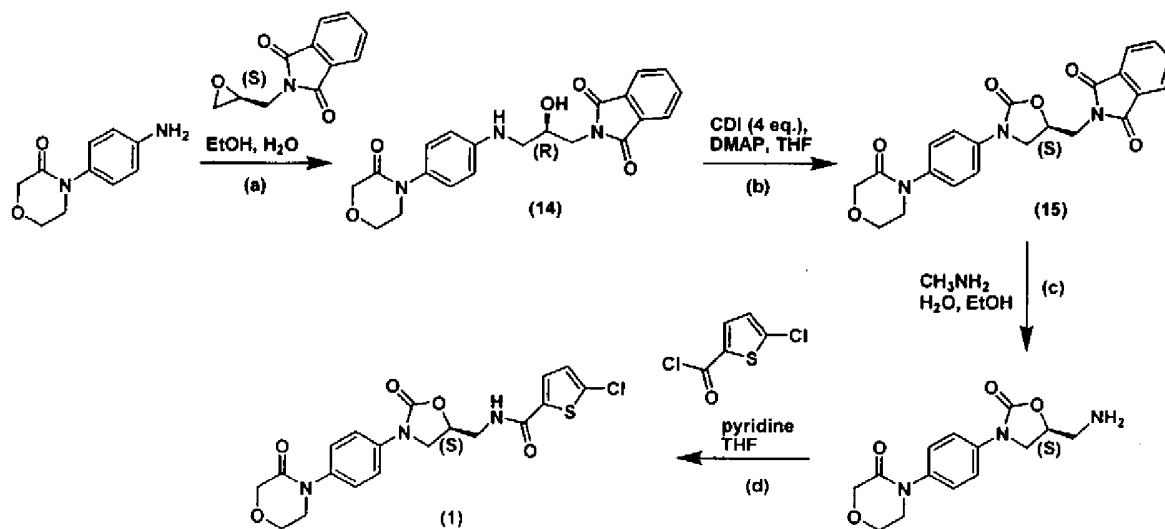


Schéma 2

Námi předložený vynález se týká nového a průmyslově využitelného způsobu provedení karbonylační reakce při přípravě intermediátů rivaroxabanu, který se vyznačuje úsporou drahého karbonylačního činidla (CDI), což umožňuje snížit náklady komerční výroby rivaroxabanu.

Podstata vynálezu

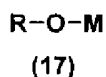
Předmětem vynálezu je výhodný způsob provedení cyklizační reakce při přípravě intermediátů rivaroxabanu, který se vyznačuje sníženou spotřebou drahého karbonylačního činidla CDI.

Předmětem vynálezu je způsob cyklizace 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxomorpholin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu vzorce (14) na 2-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion vzorce (15), který se vyznačuje postupem sestávajícím z následujících kroků:

- (a) reakce sloučeniny (14) provedené ve vhodném rozpouštědle s 1 až 1,5 ekvivalentem 1,1'-karbonyldiimidazolu vzorce (8) za vzniku směsi necyklického intermediátu 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-(*N*-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)fenyl)-1*H*-imidazol-1-yl-karbox-amido)propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu vzorce (16) a cyklického produktu vzorce (15), která obsahuje více než 50 % sloučeniny (16),
- (b) cyklizace směsi sloučenin z kroku (a) v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel vhodných pro cyklizaci, v přítomnosti vhodné báze jako katalyzátoru,
- (c) izolace cyklické sloučeniny (15).

Jako vhodné rozpouštědlo pro přípravu sloučeniny (15) lze v kroku (a) použít ether C4 až C8, polyethylenglykol, chlorované rozpouštědlo C1 až C6 nebo jejich směsi v libovolných poměrech, s výhodou pak rozpouštědlo volené z řady tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxan, *tert.*butylmethylether, *ditert.*butylether, polyethylenglykol PEG-200 až PEG-800, dichlormethan, chloroform, 1,1,2-trichlorethylen, chlorbenzen nebo jejich směsi v libovolných poměrech.

Jako vhodné báze pro přípravu sloučeniny (15) lze v kroku (b) použít alkoxid kovu vzorce (17), kde R značí lineární nebo větvený alkyl C1 až C8 a M značí alkalický kov.



Jako vhodný alkoxid kovu lze v kroku (b) použít alkoxid volený z řady methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný, ethoxid draselný, isopropoxid sodný, *tert.*butoxid sodný, *tert.*butoxid draselný, *tert.*butoxid lithný. Vedle alkoxidu kovů je také možné v kroku (b) použít bázi volenou z řady hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, hydrid sodný, methylolithium, *n*-butyllithium, lithium diisopropylamid nebo lithium hexamethyldisilazid.

S výhodou se jako báze v kroku (b) použije *tert.*butoxid draselný nebo jeho roztok v organickém rozpouštědle, např. roztok v tetrahydrofuranu.

Jako vhodné rozpouštědlo pro přípravu sloučeniny (15) lze v kroku (b) použít rozpouštědlo volené z řady ether C4 až C8, polyethylenglykol, chlorované rozpouštědlo C1 až C6 nebo jejich směsi v libovolných poměrech. Příprava sloučeniny (15) se dále vyznačuje tím, že se cyklizace v kroku (b) provádí při teplotě v rozmezí 40 °C až teplota varu rozpouštědla.

Proces přípravy sloučeniny (15) ukončuje její izolace z reakční směsi, která se vyznačuje tím, že se v kroku (c) izolace provádí, tak, že se vyloučený produkt zfiltruje z reakční směsi, promyje se alkoholem C1 až C5 a/nebo vodou a izolovaný produkt se suší.

Předložený vynález se týká způsobu provedení cyklizace 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu vzorce (14) na 2-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion vzorce (15), viz schéma 3. Pro způsob dle vynálezu je charakteristické provedení, které využívá možnosti cyklizace reakčního intermediátu 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-(*N*-(4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl)-1*H*-imidazol-yl)-1-karboxamido)propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu vzorce (16) pomocí působení bází nebo tepla při jeho tavení, viz cesta (b) ve schématu 4. Ve srovnání s dříve známým procesem, viz cesta (a) ve schématu 3, dochází k úspoře drahého karbonylačního činidla. Při použití způsobu cyklizace dle vynálezu se spotřebovává pouze 1 až 1,5 ekvivalentu CDI na 1 ekvivalent vstupní suroviny (14), přičemž při původním provedení se spotřebovávaly 4 ekvivalenty CDI.

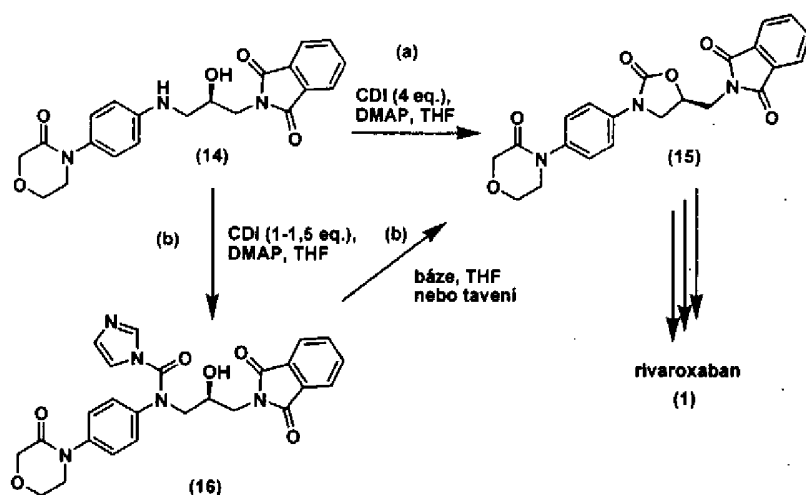


Schéma 3

Vynález je založen na překvapivém zjištění, že při reakci sloučeniny (14) s CDI dochází k velmi rychlé tvorbě reakčního intermediátu (16), který je nečekaně stabilní a lze jej dokonce z reakční směsi izolovat v pevném stavu. V důsledku relativně velké stability reakčního intermediátu (16) probíhá přeměna sloučeniny (14) na cílový cyklický produkt (15) jen velmi pomalu a za působení neobvykle velkého přebytku karbonylačního činidla (CDI). Pozorovaný jev je překvapivý neboť velmi podobné reakce na příbuzných sloučeninách probíhají snadno a při použití již jednoho ekvivalentu CDI na jeden ekvivalent cyklizované sloučeniny (US2007032472). Vysokou spotřebu CDI (ca 4 ekvivalenty) při cyklizaci sloučeniny (14) na cyklický produkt (15) potvrdil i srovnávací experiment, viz příklad 1. Naopak při použití 2 až 3 ekvivalentů CDI (příklady 2, 5 a 6) byla získána směs látek (16) a (15), ve které převažovala látka (16) s obsahy nad 60 %. Při použití 1 ekvivalentu CDI byl získán necyklický intermediát (16), viz příklad 4 a Obr. 3.

Při zkoumání vlastností izolovaného intermediátu (16) bylo zjištěno, že jej lze cyklizovat aniž by bylo potřeba použít přebytkového množství CDI. Byly nalezeny dva principiálně odlišné způsoby přeměny sloučeniny (16) na sloučeninu (15). Prvním způsobem je tepelně indukovaná cyklizace, která spontánně nastává při tavení izolované sloučeniny (16). Takto byl připraven cílový produkt s výtěžkem 77 %, viz příklad 3. Způsob cyklizace založený na tavení sloučeniny (16) je energeticky náročný a není vhodný pro provedení ve výrobním měřítku. Tavení sloučeniny (16) a její přeměna na sloučeninu (15) nastává až při teplotách nad 150 °C, což brání užití běžných rozpouštědel. Jako výhodnější se pro cyklizaci sloučeniny (16) ukázalo použití vhodné báze, kterou je možné použít i v množstvích podstatně nižších

než odpovídá ekvivalentu cyklizované látky (např. 0,2 eq. dle příkladu 8). Toto metodou byl z izolované sloučeniny (16) působením vhodné báze získán cílový produkt (15) s výtěžkem 78 % (počítáno na vstupní surovinu (14)), viz příklad 7. Jako ještě výhodnější se ukázal způsob, při kterém se nejprve ze sloučeniny (14) působením 1 až 1,5 ekvivalentu CDI připraví směs sloučenin (16) a (15), ke které se následně přidá vhodná báze, která dokončí cyklizaci sloučeniny (16) na cyklický produkt (15). Při tomto provedení cyklizační reakce není potřeba provádět izolaci (16) z reakčního prostředí, což šetří použítá rozpouštědla a čas potřebný pro výrobu sloučeniny (15). Způsobem provedení cyklizace bez izolace (16) a za použití vhodné báze byl získán cyklický produkt (15) s výtěžkem 84 % (počítáno na vstupní surovinu (14)), viz příklad 8.

Postup cyklizace sloučeniny (14) umožňuje reprodukovatelně získat cyklický produkt (15) vyznačující se chemickou čistotou 99,8 % a vyšší. Sloučeninu (15) připravenou postupem dle vynálezu lze dále použít pro syntézu rivaroxabanu (1), který je účinnou substancí v léčivu s antikoagulačním účinkem. Výhodným a od předchozího řešení odlišným znakem způsobu cyklizace sloučeniny (14) na sloučeninu (15) je použití menšího množství drahého karbonylačního činidla. Snížené množství použitého karbonylačního činidla je kompensováno užitím levné báze.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 představuje záznam LC MS analýzy produktu (směs (15) a (16)) dle příkladu 2.

Obr. 2 představuje záznam LC MS analýzy produktu (směs (15) a (16)) dle příkladu 6.

Obr. 3 představuje záznam LC MS analýzy produktu (16) dle příkladu 4.

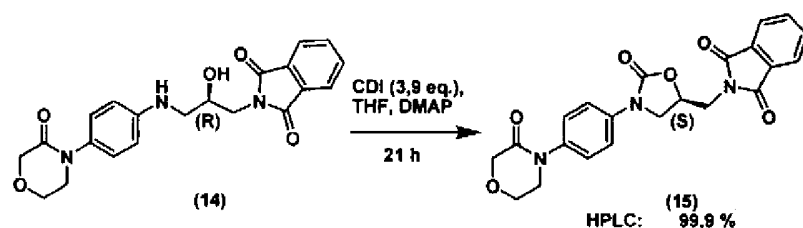
Obr. 4 představuje záznam LC MS analýzy produktu (15) dle příkladu 7.

Obr. 5 představuje MS spektrum sloučeniny (16) připravené postupem dle příkladu 4.

Příklady provedení vynálezu

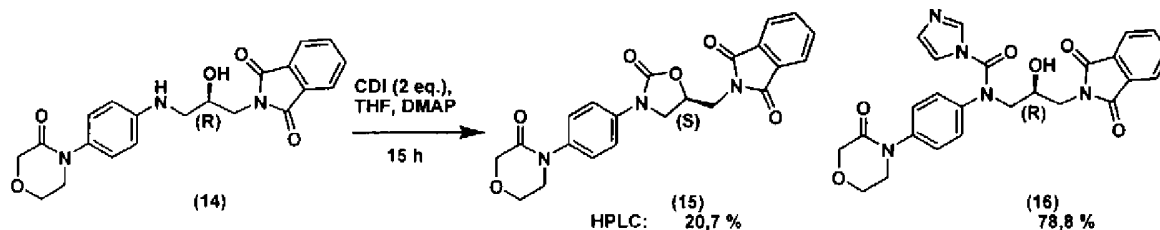
Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem nemají žádný vliv na šíři vynálezu definovanou v nárocích.

PŘÍKLAD 1 (příprava 2-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (15))



Ke 20 g 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (14, 0,0506 mol), 16 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,09869 mol) a 0,1 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 300 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu 7 hodin, pak mírně ochlazena a proveden přídavek druhé dávky 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,09869 mol). Následovalo míchání suspenze za varu 14 hodin. Poté byla směs ochlazena na 25 °C a provedena filtrace, promytí koláče THF, směsí etanol/voda (9:1) a sušení. Získáno bylo 15,6 g téměř bílého prášku, který tál při teplotě 216 až 217 °C, HPLC 99,9 %, obsah (*R*)- isomeru pod 0,03 %, výtěžek 73 %.

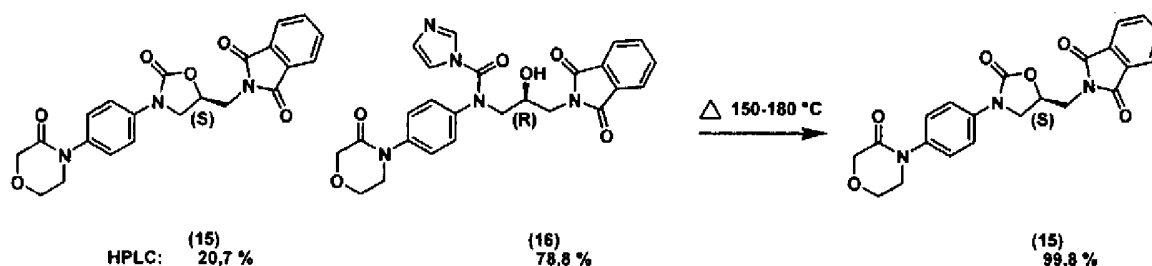
PŘÍKLAD 2 (příprava směsi látek (15) a (16))



Ke 30 g 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (14, 0,0759 mol), 25 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,1542 mol) a 0,1 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 400 ml THF. Získána suspenze byla míchána a zahřívána k varu. Po ca 15 minutách od počátku varu se suspenze rozpustila a po dalších 15 minutách varu se naopak vyloučila pevná látka. Následovalo míchání suspenze za varu 15 hodin. Poté byla směs ochlazena na 25 °C a provedena filtrace, promytí koláče THF (2x50

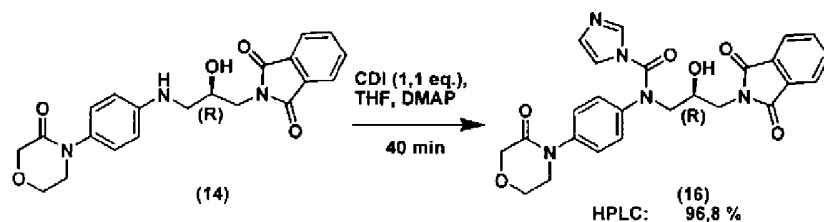
ml), etanolem (2x50 ml) a sušení. Získáno bylo 32 g téměř bílého prášku. Při měření bodu tání bylo zjištěno, že tento prášek taje nejprve při teplotě 170-175 °C, posléze zpět krystaluje a opět taje až při 215 až 216 °C, dle HPLC byl izolovaný produkt směsí 20,7 % sloučeniny (15) a 78,8 % sloučeniny (16), viz Obr 1.

PŘÍKLAD 3 (příprava 2-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (15) tavením látky (16))



Směs látek (15) a (16) připravená postupem dle příkladu 2 byla zahřívána v pískové lázni. Pevná látka začala tát při teplotě lázně nad 150 °C, teplota byla postupně zvýšena až na 180 °C a na této hodnotě byla směs zahřívána 30 minut. Přetavená látka byla po ochlazení suspendována v 75 ml etanolu a suspenze důkladně rozmíchána. Následovala filtrace, promytí koláče 25 ml etanolu a vakuové sušení při 120 °C. Získáno bylo 25,6 g bílého prášku s b.t. 216 až 218 °C, HPLC 99,8 %, výtěžek počítaný na vstupní surovinu (14) z příkladu 2 byl 77 %.

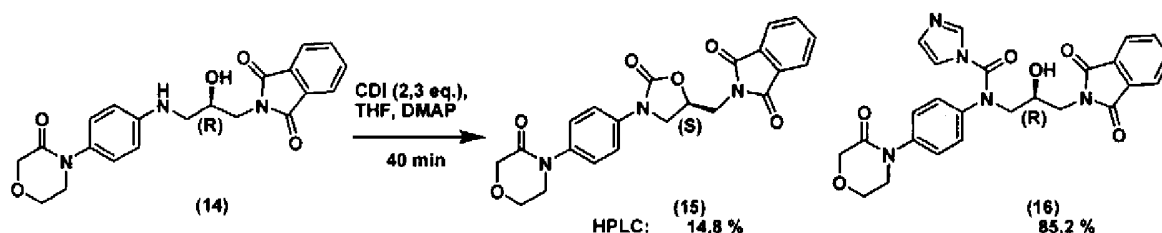
PŘÍKLAD 4 (2-((2*R*)-2-hydroxy-3-(*N*-(4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl)-1*H*-imidazol-yl)-1-karboxamido)propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (16))



Ke 31,2 g 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (14, 0,0789 mol), 14,5 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,0894 mol) a 0,1 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 400 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu. Po ca 20 minutách od počátku varu se suspenze rozpustila a po dalších 5 minutách varu se naopak vyloučila pevná látka. Poté byla směs ještě ca 15 minut vařena, pak ochlazená

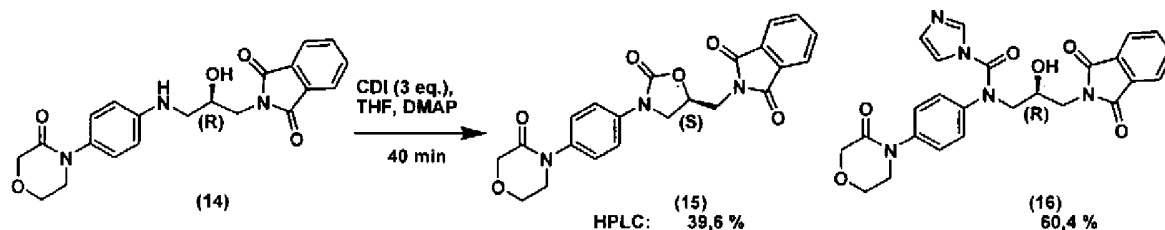
na ca 40 °C a provedena filtrace, promytí koláče THF (2x25 ml) a sušení. Získáno bylo 35,8 g bílého prášku, který tál při teplotě 191 až 193 °C, HPLC 96,8 %, MS (M+1) 490.1, výtěžek 92 %, viz Obr. 3 (LC MS) a Obr. 5 (MS).

PŘÍKLAD 5 (příprava směsi látek (15) a (16))



K 15,5 g 2-((2R)-2-hydroxy-3-{{[4-(3-oxomorpholin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1H-isindol-1,3(2H)-dionu (14, 0,0392 mol), 14,5 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,0894 mol) a 0,05 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 200 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu. Po ca 20 minutách od počátku varu se suspenze rozpustila a po dalších 5 minutách varu se naopak vyloučila pevná látka. Poté byla směs ještě ca 15 minut vařena, pak ochlazená na ca 40 °C a provedena filtrace, promytí koláče THF (25 ml) a sušení. Získáno bylo 18,3 g téměř bílého prášku, který tál při teplotě 185-188 °C, dle HPLC byl izolovaný produkt směsí 14,8 % sloučeniny (15) a 85,2 % sloučeniny (16).

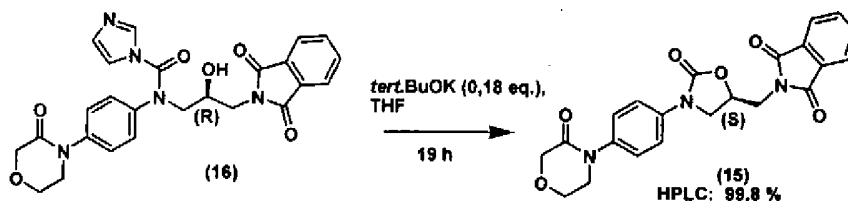
PŘÍKLAD 6 (příprava směsi látek (15) a (16))



K 15,5 g 2-((2R)-2-hydroxy-3-{{[4-(3-oxomorpholin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1H-isindol-1,3(2H)-dionu (14, 0,0392 mol), 19,0 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,1176 mol) a 0,05 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 200 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu. Po ca 20 minutách od počátku varu se suspenze rozpustila a po dalších 5 minutách varu se naopak vyloučila pevná látka. Poté byla směs ještě ca 15 minut vařena, pak ochlazená na ca 40 °C a provedena filtrace, promytí koláče THF (25 ml) a sušení. Získáno bylo 17,8 g téměř bílého prášku, který taje nejprve při teplotě 165-175 °C, posléze zpět krystaluje a opět

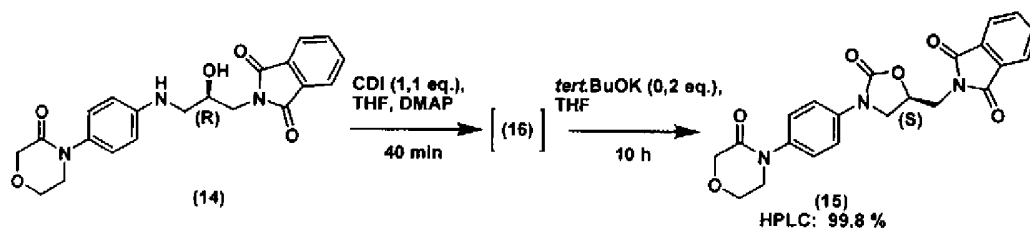
taje až při 215 až 217 °C. Dle HPLC byl izolovaný produkt směsí 39,6 % sloučeniny (15) a 60,4% sloučeniny (16), viz Obr. 2.

PŘÍKLAD 7 (příprava 2-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (15) působením báze na látku (16))



Ve 350 ml THF bylo suspendováno 25 g 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-(*N*-(4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl)-1*H*-imidazol-yl-1-karboxamido)propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (16, 51 mmol) připraveného dle příkladu 4, za míchání bylo k suspenzi přikapáno 5,5 ml roztoku *tert.*BuOK v THF (20 hm %, 9,1 mmol) před přidavkem zředěného 20 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu 19 hodin, pak přidáno 400 ml etanolu a 2 hodiny vařeno. Po ochlazení směsi na 35 °C byla provedena filtrace, promytí koláče etanolem, vodou a opět etanolem. Po sušení bylo získáno 16,8 g téměř bílého prášku, který tál při teplotě 215-217 °C, HPLC 99,8 %, obsah (*R*)- isomeru pod 0,03 %, výtěžek 78 %, viz Obr. 4.

PŘÍKLAD 8 (příprava 2-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (15) působením báze na látku (16))



Ke 30 g 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionu (14, 0,0759 mol), 13,5 g 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,0832 mol) a 0,1 g 4-dimethylamino)pyridinu bylo přilito 400 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu. Po ca 20 minutách od počátku varu se suspenze rozpustila a po dalších 5 minutách varu se opět vyloučila pevná látka. Poté byla směs ještě ca 15 minut vařena, pak bylo k suspenzi přikapáno 9,6 ml roztoku *tert.*BuOK v THF (20 hm %, 9,1 mmol) zředěného 35 ml THF. Suspenze byla míchána a zahřívána k varu 10 hodin, pak přidáno 600 ml etanolu a 2 hodiny vařeno. Po ochlazení směsi na 35 °C byla provedena filtrace, promytí koláče

etanolem, vodou a opět etanolem. Po vakuovém sušení bylo získáno 28,2 g téměř bílého prášku, který tál při teplotě 216-217 °C, HPLC 99,8 %, obsah (R)- isomeru pod 0,03 %, výtěžek 84 %.

ANALYTICKÁ METODY (A-C): Následují analytické metody použité k charakterizaci sloučenin připravených dle vynálezu.

A Hmotnostní spektroskopie ve spojení s kapalinovou chromatografií (LC-MS)

Hmotnostní spektra byla získána pomocí hmotnostního spektrometru na bázi trojitého kvadrupólu API 3000 (AB Sciex, USA), který byl spojený s kapalinovým chromatografem HPLC 200 series (Perkin-Elmer, USA). 10 µL vzorku bylo nastříknuto na kolonu Kinetex 150 x 4,6 mm; 2,6µ (Phenomenex, USA). Mobilní fáze se skládala ze směsi ACN – 10 mM mravenčan amonný, pH 6.3. Gradientový program byl následující: do 4 min izokraticky 30 % ACN, následně do 18 min gradient na 100 % ACN. Průtok mobilní fáze byl 600 µl/min. K detekci na hmotnostním spektrometru byl použit iontový zdroj APCI v pozitivním full scan módu. Teplota iontového zdroje byla 300°C, skenovací rozsah byl od m/z 50 do m/z 1000 a jako nebulizační plyn byl použit dusík o průtoku 12 arbitrárních jednotek. Pro detekci na PDA detektoru byla použita vlnová délka 230 nm. K akvizici dat byl použit software Analyst 1.4.1. (AB Sciex, USA).

B Bod tání

Body tání připravených látek byly měřeny na Koflerově bloku s rychlostí ohřevu vzorku 10 °C/min (do 120 °C) a 4 °C/min (nad 120 °C). Naměřené hodnoty bodů tání, resp. intervaly tání, jsou uvedeny v jednotlivých příkladech.

C Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC)

Příbuzné látky a optická čistota látek byly měřeny na kapalinovém chromatografu Waters Alliance 2695/2695XC s PDA detektorem W2996/W2998.

Pro stanovení příbuzných látek produktů (15) a (16) byla použita kolona Discovery RP Amide C16, 150 x 4,0 mm, 5 µm při teplotě 10 °C. Byla použita gradientová eluce trojsložkovou

mobilní fázi (složka A: 10 mM vodný roztok octanu amonného pH = 5,0; složka B: acetonitril; složka C: methanol) dle následující tabulky

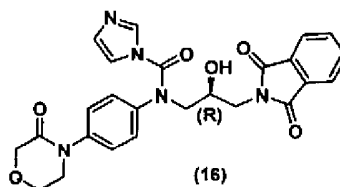
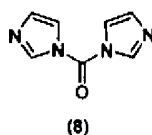
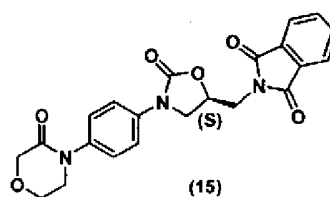
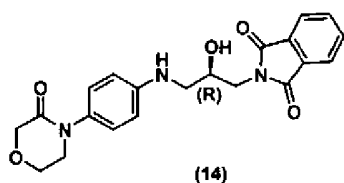
čas (min)	Průtok (ml/min)	složka A (%)	složka B (%)	složka C (%)
0	1,0	90	10	0
1	1,0	90	10	0
11	1,0	65	20	15
16	1,0	65	20	15
25	1,0	40	60	0
35	1,0	40	60	0
36	1,0	90	10	0
40	1,0	90	10	0

Detekce probíhala při vlnové délce 260 nm

Pro stanovení optické čistoty produktu (15) byla použita kolona Chiralpak AD-RH, 150 x 4,6 mm, 5 µm při teplotě 35 °C. Byla použita isokratická eluce dvousložkovou mobilní fází o následujícím složení: složka A: 0,01 M vodný roztok hydrogenfosforečnanu draselného pH = 7,5; složka B: acetonitril. Analýza probíhala při průtoku 1,0 ml / min a poměru složek A:B = 40:60 (V/V), látky byly detekovány při vlnové délce 240 nm

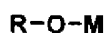
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-((*5S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dionu vzorce (15), vyznačující se tím, že se 2-((*2R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dion vzorce (14) cyklizuje postupem, který sestává z následujících kroků:
 - (a) reakce sloučeniny (14) provedené ve vhodném rozpouštědle s 1 až 1,5 ekvivalentem 1,1'-karbonyldiimidazolu vzorce (8) za vzniku směsi necyklického intermediátu 2-((*2R*)-2-hydroxy-3-(*N*-(4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl)-1*H*-imidazol-1-yl-karboxamido)propyl)-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dionu vzorce (16) a cyklického produktu vzorce (15), která obsahuje více než 50 % sloučeniny (16),
 - (b) cyklizace směsi sloučenin z kroku (a) v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel vhodném pro cyklizaci, v přítomnosti vhodné báze jako katalyzátoru,
 - (c) izolace cyklické sloučeniny (15).



2. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1, vyznačující se tím, že v kroku (a) je vhodné rozpouštědlo vybráno ze skupiny zahrnující ether C4 až C8, polyethylenglykol, chlorované rozpouštědlo C1 až C6 nebo jejich směsi v libovolných poměrech.
3. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1 a 2, vyznačující se tím, že v kroku (a) je vhodné rozpouštědlo vybráno ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxan, *tert.* butylmethylether, *ditert.* butylether, polyethylenglykol PEG-200 až PEG-800, dichlormethan, chloroform, 1,1,2-trichlorethylen, chlorbenzen nebo jejich směsi v libovolných poměrech.

4. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1 vyznačující se tím, že v kroku (b) vhodnou bází je alkoxid kovu vzorce (17),



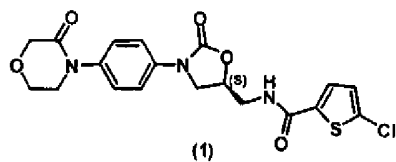
(17)

kde R značí lineární nebo větvený alkyl C1 až C8 a M značí alkalický kov.

5. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nárok 4, vyznačující se tím, že v kroku (b) je vhodnou bází alkoxid kovu volený z řady methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný, ethoxid draselný, isopropoxid sodný, *tert.*butoxid sodný, *tert.*butoxid draselný, *tert.*butoxid lithný.
6. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1, vyznačující se tím, že v kroku (b) vhodnou bází je báze volená z řady hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, hydrid sodný, methyllithium, n-butyllithium, lithium diisopropylamid nebo lithium hexamethyldisilazid.
7. Způsob výroby sloučeniny (15) podle nároku 5, vyznačující se tím, že vhodnou bází je *tert.*butoxid draselný nebo jeho roztok v organickém rozpouštědle s výhodou roztok v tetrahydrofuranu.
8. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1, vyznačující se tím, že v kroku (b) je vhodné rozpouštědlo pro cyklizaci vybrané ze skupiny zahrnující ether C4 až C8, polyethylenglykol, chlorované rozpouštědlo C1 až C6 nebo jejich směsi v libovolných poměrech.
9. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1, vyznačující se tím, že se cyklizace v kroku (b) provádí při teplotě v rozmezí 40 °C až teploty varu rozpouštědla.
10. Způsob přípravy sloučeniny (15) podle nároku 1, vyznačující se tím, že se v kroku (c) izolace provádí, tak, že se produkt zfiltruje z reakční směsi, promyje alkoholem C1 až C5 a/nebo vodou a izolovaný produkt se suší.

17.02.12

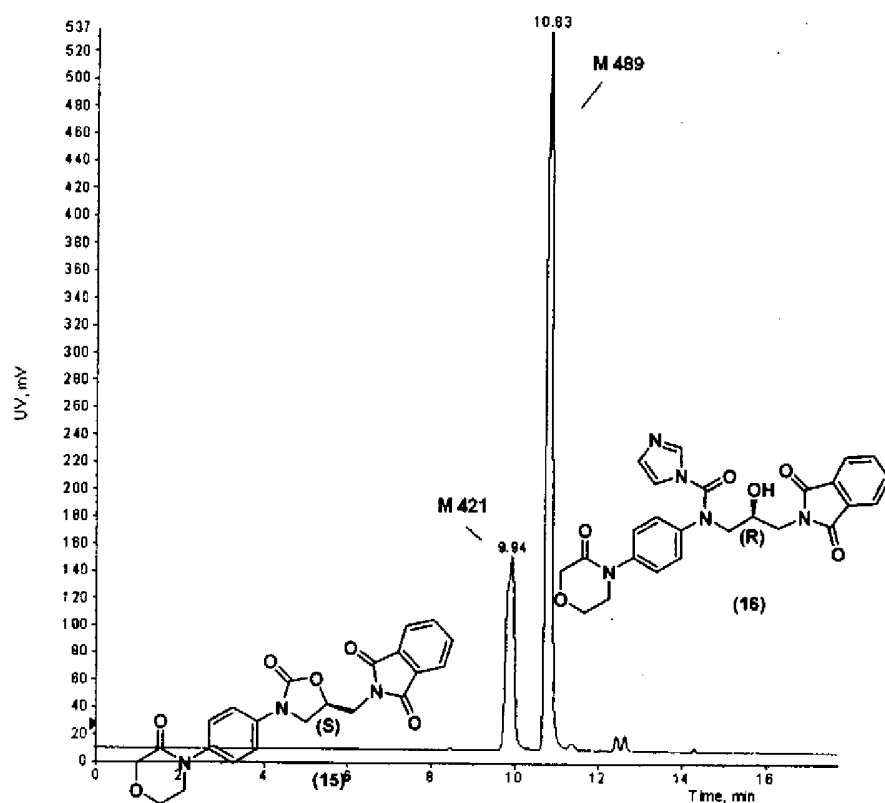
11. Použití sloučeniny (15) připravené způsobem podle některého z nároků 1 až 10 pro přípravu rivaroxabanu (1).



17.02.12

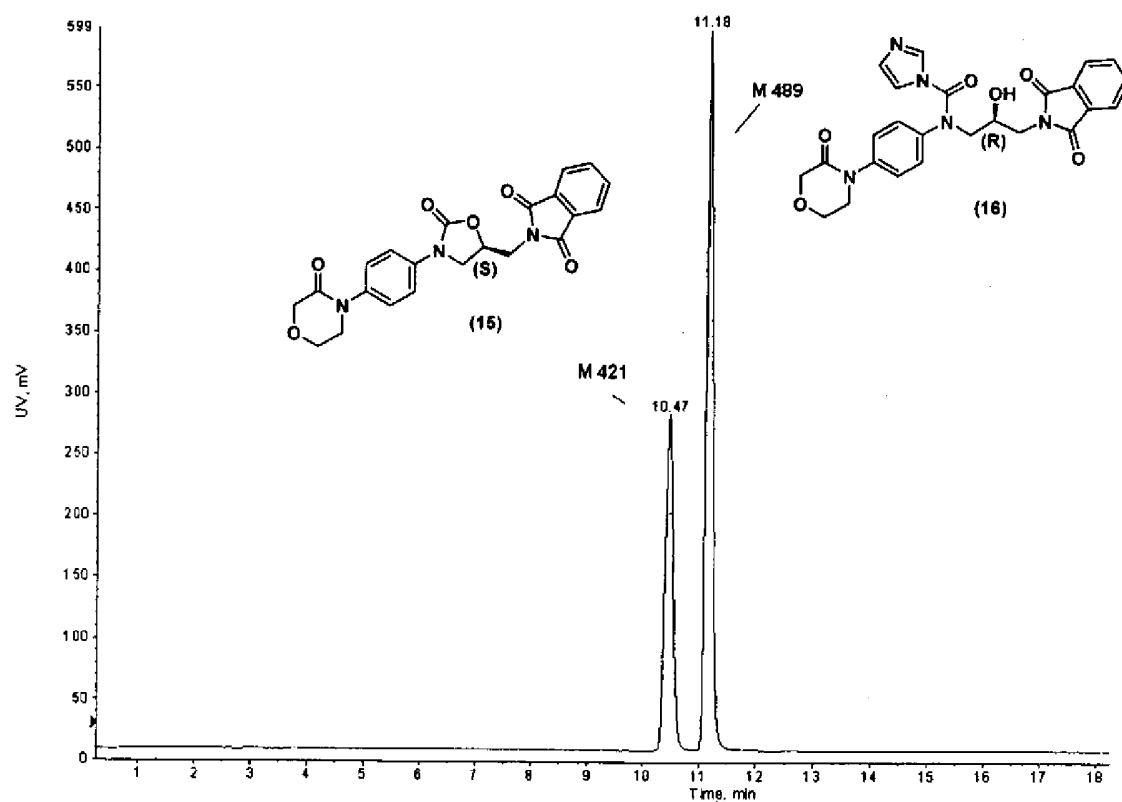
PV 2012-114

1/5



Obr. 1

2/5

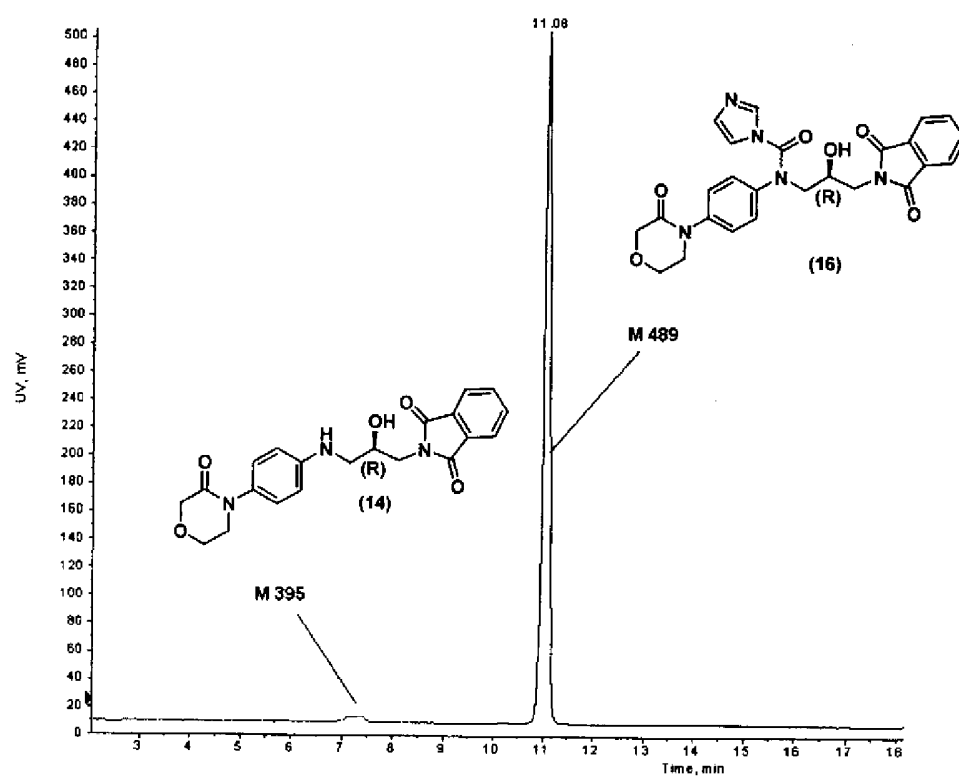


Obr. 2

17.02.12

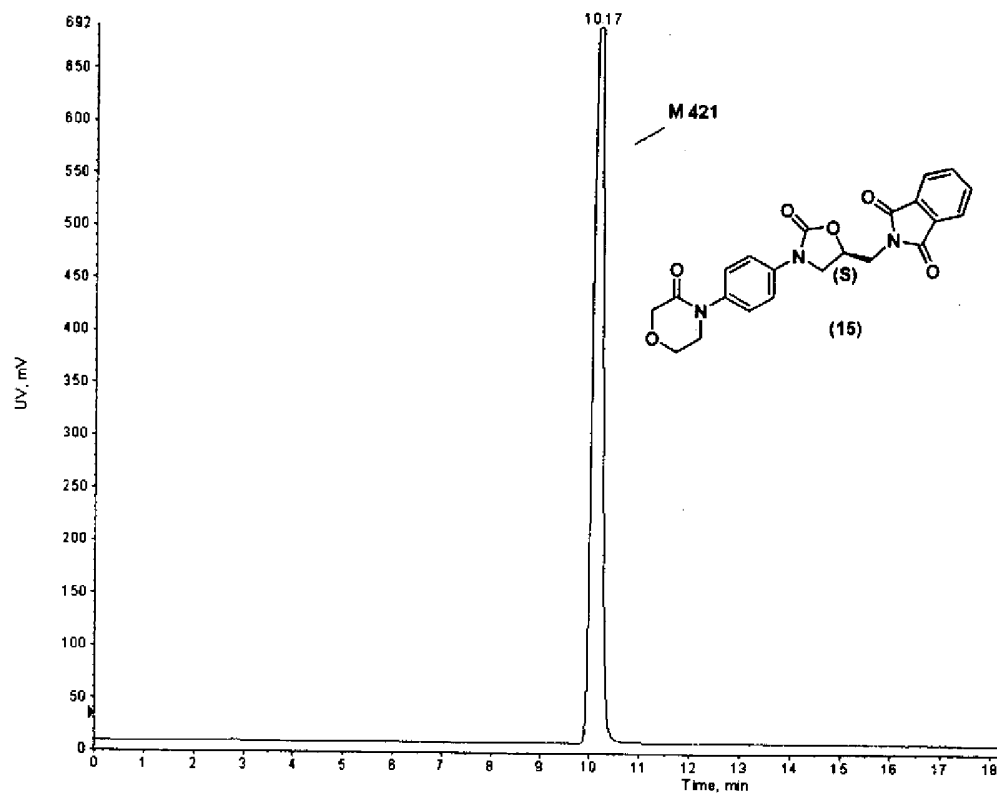
PV 2012-114

3/5



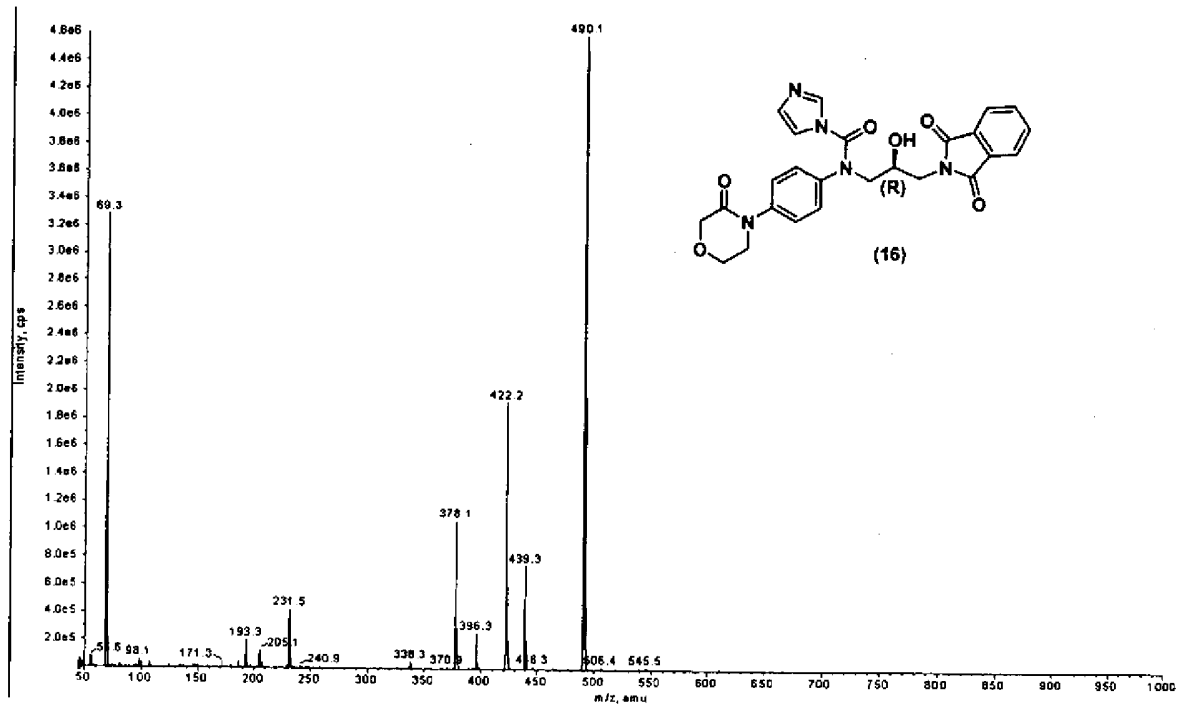
Obr. 3

4/5



Obr. 4

5/5



Obr. 5