

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2005-93

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.02.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2006**
(Věstník č. 10/2006)

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Hejtmánková Ludmila MVDr., Přelouč, CZ
Dostálová Jana Ing., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

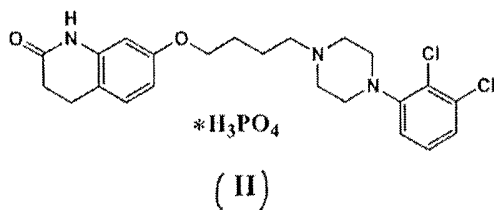
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Fosforečnan aripiprazolu a způsob jeho
přípravy**

(57) Anotace:

Sůl kyseliny fosforečné s 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onem vzorce II včetně jejích tautomerů a solvátů, způsob její přípravy a použití.



CZ 2005 - 93 A3

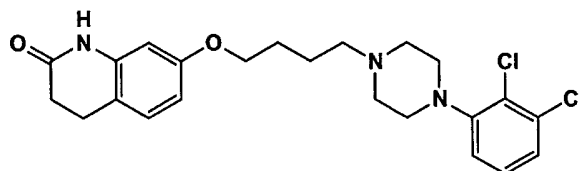
FOSFOREČNAN ARIPIPAZOLU A ZPŮSOB JEHO PŘÍPRAVY

OBLAST TECHNIKY

Vynález se týká nové soli aripiprazolu, tj. 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu, s kyselinou fosforečnou (H_3PO_4), včetně metody její přípravy a fyzikálně-chemických vlastností. Uvedená sůl může sloužit k přípravě léčiva pro léčbu schizofrenie a bipolárních poruch.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

ARIPIPAZOL, chemicky 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on vzorce **I**, je známé antipsychotikum, které bylo prvně popsáno v patentu EP 367141 (1989) firmy Otsuka Pharmaceutical. Aripiprazol se v praxi v současné době používá ve formě volné báze. V základním patentu EP 367141 je popsáno několik solí aripiprazolu, jednak s minerálními kyselinami (hydrochlorid, sulfát), jednak s organickými kyselinami (fumarát, maleát).



I

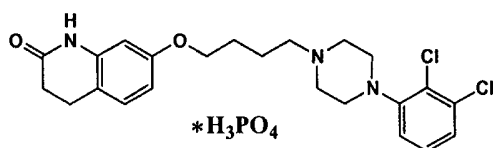
Námi popsané řešení zahrnuje novou sůl aripiprazolu **I** s kyselinou fosforečnou, která vykazuje řadu výhodných vlastností, u dříve popsaných solí dosud nepozorovaných.

PODSTATA VYNÁLEZU

Vynález se týká nové soli aripiprazolu, tj. 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu, s kyselinou fosforečnou (H_3PO_4) a způsobu její přípravy. Tento postup umožňuje získat dosud nepopsanou sůl aripiprazolu **I** s kyselinou fosforečnou (H_3PO_4) s vysokým výtěžkem a v kvalitě požadované pro farmaceutické substance.

Tak například aripiprazol báze získaná známým postupem podle EP 367141, dosáhla čistoty 97,8 %. Z ní vyrobený fosfát podle příkladu 1 tohoto vynálezu měl čistotu 99,21 %. Aripiprazol fosfát navíc není hygroskopický, jak se ukazuje u některých krystalických forem aripiprazolu báze (WO 03/026659).

Z chemického hlediska je naším produktem sůl, která obsahuje složku popsanou vzorcem **I** a kyselinu fosforečnou (H_3PO_4) v poměru 1:1. Chemickou strukturu námi získané soli je možné popsat vzorcem **II**. U získané soli je možné předpokládat účinnost při léčbě schizofrenie a bipolárních poruch stejně jako u volné báze aripiprazolu. Nalezen byl též ekonomický způsob přípravy této soli, který je možné použít i ve výrobním měřítku.



Postup výroby podle vynálezu se vyznačuje reakcí 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu **I** s koncentrovanou kyselinou fosforečnou nebo jejím roztokem v ethanolu, která se provádí v organickém rozpouštědle. Výrobu soli **II** je možné s výhodou provést při teplotě blízké bodu varu použitého rozpouštědla, kdy je zajištěna dobrá rozpustnost výchozí složky **I**. Proces přípravy soli **II** popisuje rovnice ve schématu 1.

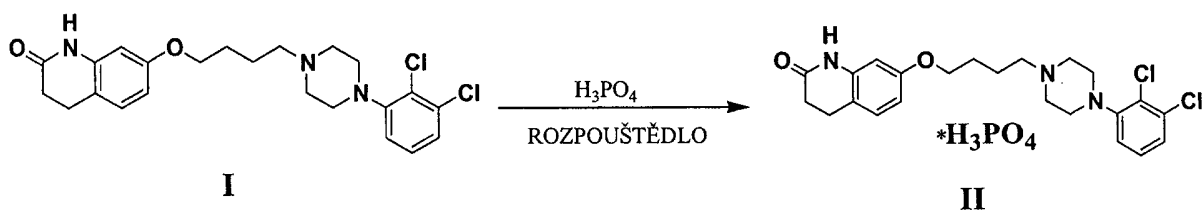


Schéma 1

Volba rozpouštědla závisí na rozpustnosti výchozí látky a produktu. Jako rozpouštědlo je možné použít C_1 - C_4 alkoholy (např. methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, butanoly), estery C_1 - C_3 karboxylových kyselin s C_1 - C_3 alkoholy (např. ethylacetát), ethery (např. dioxan, tetrahydrofuran), ketony (např. aceton), acetonitril, jejich libovolné směsi a směsi s vodou. Pokud se použije předem připravený roztok kyseliny, jedná se o roztok v ethanolu nebo vodě.

Mimořádnou výhodou přípravy nové soli aripiprazolu je její snadná izolace a výborná čistící schopnost převedení na sůl. Jednoduchou operací lze tak snadno dosáhnout chemické čistoty minimálně 99,5 % a vyšší, s obsahy individuálních nečistot pod 0,1 %, tzn. čistoty API substance.

Výhodná forma soli **II** je forma krystalická, která je chemicky stabilní, chemicky vysoce čistá (dle HPLC nad 99,5 %), kterou lze s vysokými výtěžky připravovat v definované krystalové modifikaci. Tyto podmínky splňuje námi připravená krystalická forma soli **II**.

Krystalická struktura soli vzorce **II** byla jednoznačně charakterizována výsledky následujících analytických metod: RTG prášková difrakce (XRPD), bod tání, diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), ^{13}C CP-MAS NMR. Výsledky analýz jsou presentovány v příkladech a v přílohách.

Získanou novou sůl aripiprazolu **II** lze v praxi s výhodou použít pro čištění aripiprazolu.

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

PŘEHLED OBRÁZKŮ NA VÝKRESECH

Obr. 1 znázorňuje XRPD difraktogram krystalické soli aripiprazolu fosfátu.

Obr. 2 znázorňuje DSC křivku krystalické soli aripiprazolu fosfátu.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

PŘÍKLAD 1 - PŘÍPRAVA FOSFOREČNANU V ETHANOLU

Do roztoku 4 g Aripiprazolu ve 100 ml ethanolu o teplotě 60 °C bylo přidáno 0,5 ml kyseliny fosforečné H_3PO_4 . Po ochlazení na laboratorní teplotu se vyloučila na dně baňky viskózní hmota, která se při refluxu během 30 min rozvařila do formy husté bílé kaše. Produkt byl odfiltrován a sušen při teplotě 60 °C. Bod tání 186-191 °C. Obsah vody 0,3 % hm. Čistota produktu zjištěná HPLC byla 99,21 %.

PŘÍKLAD 2 - PŘÍPRAVA FOSFOREČNANU V ETHYLACETÁTU

Do roztoku 10 g Aripiprazolu ve 200 ml ethylacetátu o teplotě 65 °C bylo přidáno 1,3 ml kyseliny fosforečné H_3PO_4 . Po ochlazení na laboratorní teplotu se vyloučila na dně baňky viskózní hmota, která se při refluxu během 50 min rozvařila do formy husté bílé kaše. Produkt byl odfiltrován a sušen při teplotě 60°C. Bod tání 186-191 °C. Obsah vody 0,15 % hm..

ANALYTICKÁ DATA (A-G): Následující analytická data jednoznačně charakterizují krystalickou sůl aripiprazolu fosfátu chemického vzorce **II**.

A RTG prášková difrakce (XRPD)

XRPD difraktogram krystalické soli aripiprazolu fosfátu **II**, která byla připravena dle příkladu 1, je ukázána na **obr. 1**.

Difraktogram byl změřen pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical za následujících experimentálních podmínek:

Záření: $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5402 \text{ \AA}$)

Monochromátor: grafitový

Excitační napětí: 45 kV

Anodový proud: 40 mA

Měřený rozsah: $4 - 40^\circ 2\theta$

Velikost kroku: $0,004 \text{ } 2\theta$

Plochý vzorek o ploše/tloušťce 10/0,5 mm

B Bod tání

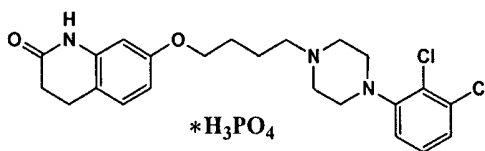
Bod tání krystalické soli aripiprazolu fosfátu **II** byl měřen na Koflerově bloku s rychlostí ohřevu vzorku 10°C (do 150°C) a 4°C (nad 150°C) za minutu. Naměřené hodnoty bodů tání se nalézají v teplotním rozsahu 180 až 200°C . Typické hodnoty bodů tání jsou uvedeny v příkladech 1 a 2.

C Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

DSC záznamy byly změřeny na přístroji Perkin Elmer PYRIS 1. Měření byla provedena pro vzorky o navážce 3 až 6 mg látky. Vzorky byly ohřívány v rozsahu teplot 20 až 210 °C s rychlostí ohřevu 10 °C za minutu. Naměřená DSC křivka je ukázána na **obr. 2**. Krystalická sůl aripiprazolu fosfátu II vykazuje maximum při teplotě 189,2 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

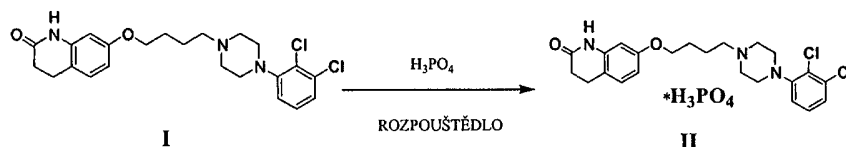
1. Sůl kyseliny fosforečné s 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onem vzorce II



II

včetně jejích tautomerů a solvátů.

2. Sůl podle nároku 1, mající čistotu podle HPLC 99,5 % a vyšší, s obsahy individuálních nečistot pod 0,1 %.
3. Sůl kyseliny fosforečné s 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onem podle nároku 1 v krystalické formě.
4. Sůl podle nároku 3, charakterizovaná X-ray difraktogramem uvedeným na obr.1.
5. Sůl podle nároku 3, mající teplotu tání v intervalu 186 až 191 °C.
6. Sůl podle nároku 3, mající DSC s maximem blízko kolem 189 °C.
7. Způsob přípravy soli kyseliny fosforečné s 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onem vzorce II podle nároku 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 7-{4-[4-(2,3-dichlorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on vzorce I s koncentrovanou kyselinou fosforečnou, přičemž se reakce provádí v organickém rozpouštědle.



8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se použije organické rozpouštědlo zvolené ze skupiny zahrnující C₁-C₄ alkoholy, estery C₁-C₃ karboxylových kyselin s C₁-C₃ alkoholy, ethery, ketony, acetonitril a jejich směsi nebo jejich směsi s vodou v libovolných poměrech.

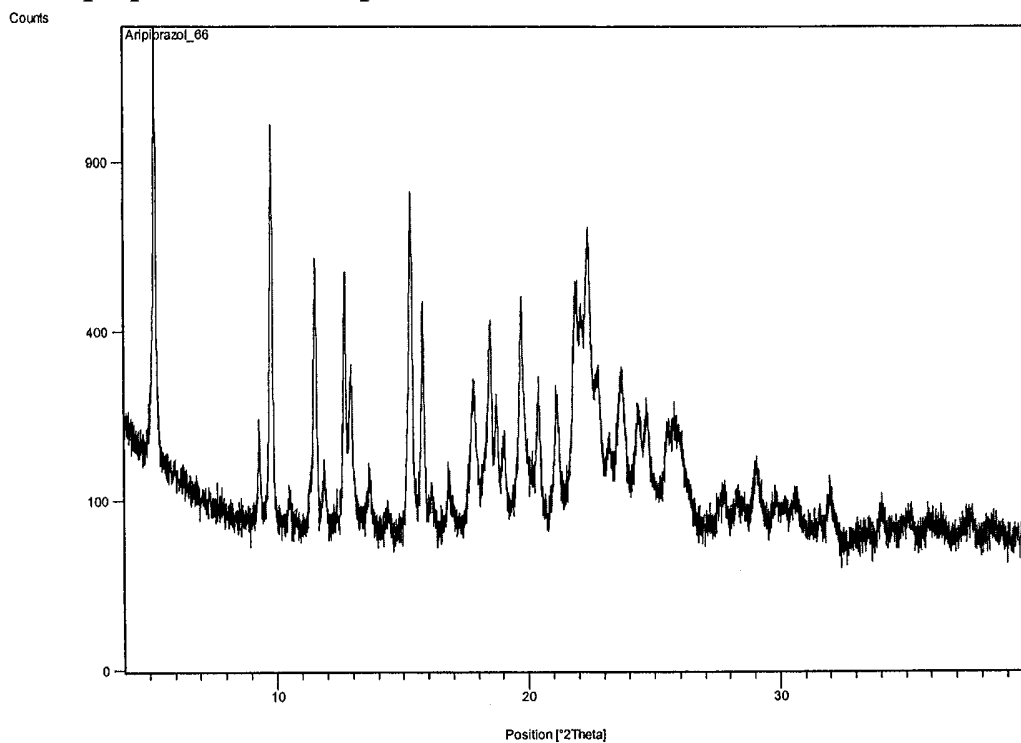
9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije ethanol nebo jeho směs s vodou.
10. Použití solí podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic.
11. Použití solí podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 pro přípravu léčiva s antipsychotickým účinkem.

1/2

15.02.05

2005-93

Obr. 1 RTG prášková difrakce krystalické soli aripiprazolu fosfátu II
připraveného dle příkladu 1



2/2

15.02.03

2005-X95

Obr. 2 DSC křivka krystalické soli aripiprazolu fosfátu II připravené
dle příkladu 1

