

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 734

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-310**
(22) Přihlášeno: **20.07.2001**
(30) Právo přednosti: **21.07.2000 US 2000 220021**
(40) Zveřejněno: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)
(47) Uděleno: **30.07.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **10.09.2014**
(Věstník č. 37/2014)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/023104**

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 977 089 B; WO 99/05150 A.

(73) Majitel patentu:

GILEAD SCIENCES, INC., 94404 Foster City,
CA, US

(72) Původce:

Mark W. Becker, 94002 Belmont, CA, US
Harlan H. Chapman, 94020 La Honda, CA, US
Tomas Cihlar, 94404 Foster City, CA, US
Eugene J. Eisenberg, 94070 San Carlos, CA, US
Gong-Xin He, 94555 Fremont, CA, US
Michael R. Kernan, 94044 Pacifica, CA, US
William A. Lee, 94024 Los Altos, CA, US
Ernest J. Prisbe, 94024 Los Altos, CA, US
John C. Rohloff, 80303 Boulder, CA, US
Mark L. Sparacino, 95037 Morgan Hill, CA, US

(74) Zástupce:

Inventia s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy 9-[2-
(fosfonomethoxy)propyl]adeninu a 9-[2-
(fosfonomethoxy)ethyl]adeninu**

(57) Anotace:

Řešení popisuje zlepšený způsob přípravy 9-[2-
(fosfonomethoxy)propyl]adeninu a 9-[2-
(fosfonomethoxy)ethyl]adeninu s použitím alkoxidu
hořečnatého.

CZ 304734 B6

Způsob přípravy 9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu a 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]-adeninu

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu a 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]adeninu.

10

Dosavadní stav techniky

Je známo mnoho methoxyfosfonátových analogů nukleotidů. Tyto sloučeniny mají obecně strukturu $A-OCH_2P(O)(OR)_2$, kde A je zbytek analogu nukleosidu a R je nezávisle buď vodík nebo různé chránicí nebo prekursorové funkční skupiny. Viz US patenty 5 663 159, 5 977 061 a 5 798 340, Oliyai et al., *Pharmaceutical Research* 16(11): 1687-1693 (1999), Stella et al., *J. Med. Chem.* 23(12):1275-1282 (1980), Aarons, L., Boddy, A. a Petrak, K. (1989) *Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application* (Prescott, J. F. a Nimmo, W. S. ed.), str. 121-126; Bundgaard, H. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H., ed.) str. 70-74 a 79-92; Banerjee, P. K. a Amidon, G. L. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H., ed.) str. 118-121; Notari, R. E. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H., ed.) str. 135-156; Stella, V. J. a Himmelstein, K. J. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H., ed.) str. 177-198; Jones, G. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H. ed.) str. 199-241; Connors, T. A. (1985) *Design of Prodrugs* (Bundgaard, H. ed.) str. 291-316. Veškerá literatura a citace patentů jsou výslovně uvedeny literárním odkazem.

25

Podstata vynálezu

Podstata předloženého vynálezu je způsob přípravy 9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu (nadále označovaného „PMPA“) nebo 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]adeninu (nadále označovaného jako „PMEA“) za použití alkoxidu hořečnatého, který spočívá v reakci 9-(2-hydroxypropyl)-adeninu nebo 9-(2-hydroxyethyl)adeninu, chráněného *p*-toluensulfonyloxymethylfosfonátem a alkoxidu hořečnatého, a získání PMPA, resp. PMEa.

Předložený vynález zahrnuje zlepšený způsob přípravy PMEa a (*R*)-PMPA. Tento způsob zahrnuje reakci 9-(2-hydroxypropyl)adeninu (HPA) nebo 9-(2-hydroxyethyl)adeninu (HEA) s alkoxidem hořečnatým, následné přidání chráněného aglykonu synthonu *p*-toluensulfonyloxymethylfosfonátu (tosylátu) k reakční směsi a izolace PMPA, resp. PMEa.

S výhodou se HPA používá jako obohacený nebo izolovaný *R* enantiomer. Jestliže se použije chirální směs HPA, může se po dokončení syntézy z chirální směsi PMPA izolovat *R*-PMPA.

Tosylát se typicky chrání nižšími alkylovými skupinami, ale jiné vhodné skupiny budou odborníkovi známému oboru zřejmé. Může být výhodné použít tosylát předem substituovaný fosfonátovými substituenty prekursoru léčiva, které mohou působit jako chránicí skupiny při tosylací reakci, čímž umožňují obejít odstranění chránicí skupiny (deprotekční krok) a přímo získat prekursor léčiva nebo jeho meziprodukt.

Alkylová skupina alkoxidu hořečnatého není kritická a může to být kterýkoliv větvený nebo lineární alkyl C_1-C_6 , ale s výhodou *t*-butyl (pro PMPA) nebo isopropyl (pro PMEa). Reakční podmínky také nejsou kritické, ale s výhodou zahrnují zahřívání reakční směsi asi na 70 až 75 °C při současném míchání nebo mírném protřepávání.

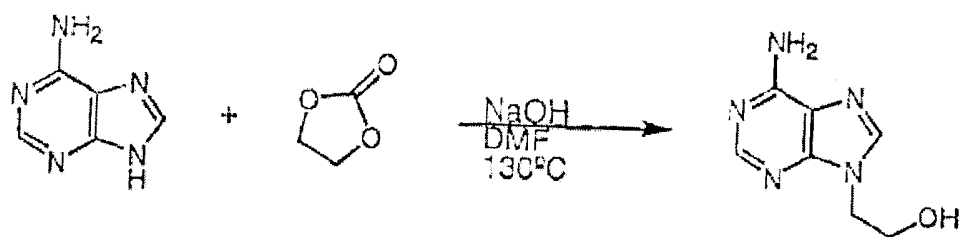
Jestliže není zájem zachovat fosfonátové substituenty, produkt se zbaví chránicích skupin (obvykle pomocí bromtrimethylsilanu, když chránicí skupinou tosylátu je alkyl), a produkt se pak

získá krystalizací nebo jiným konvenčním způsobem, který je odborníkovi známému oboru zřejmý.

Vynález bude lépe pochopen na základě následujících příkladů.

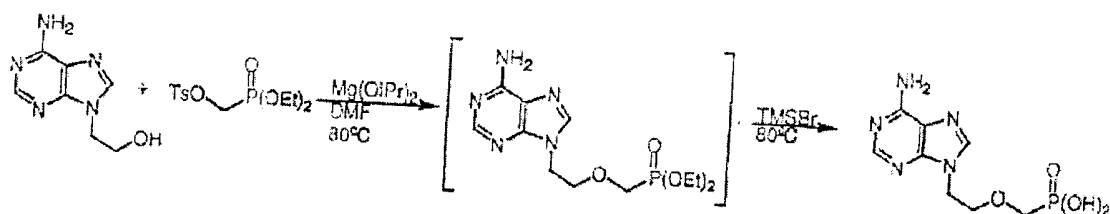
Příklady provedení

Příklad 1



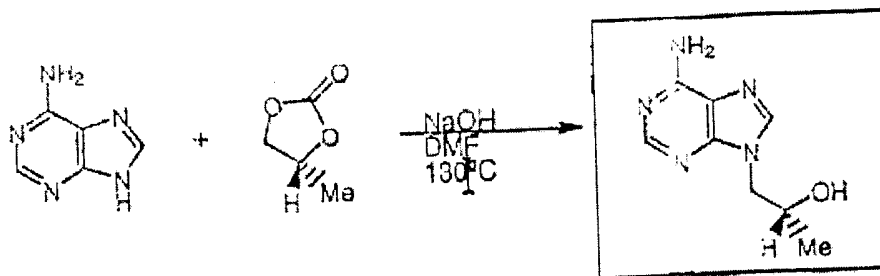
Příprava PMEa z adeninu za použití isopropoxidu hořečnatého.

K suspenzi adeninu (16,8 g, 0,124 mol) v dimethylformamidu (DMF) (41,9 ml) byl přidán ethylen karbonát (12,1 g, 0,137 mol) a hydroxid sodný (0,100 g, 0,0025 mmol). Směs byla přes noc zahřívána na 130 °C. Reakce byla zchlazena pod 50 °C a byl přidán toluen (62,1 ml). Suspenze byla dále chlazená na 5 °C po dobu 2 hodin, zfiltrována a promyta toluenem (2x). Vlhký pevný produkt byl vysušen ve vakuu při 65 °C s výtěžkem 20,0 g (90%) 9-(2-hydroxyethyl)adeninu ve formě špinavě bílé pevné látky. T.t. 238 až 240 °C.



9-(2-hydroxyethyl)adenin (HEA) (20,0 g, 0,112 mol) byl suspendován v DMF (125 ml) a zahřát na 80 °C. Ke směsi byl přidán isopropoxid hořečnatý (11,2 g, 0,0784 mol) nebo alternativně *t*-butoxid hořečnatý a následně diethyl *p*-toluensulfonyloxymethylfosfonát (66,0 g, 0,162 mol) po dobu jedné hodiny. Směs byla míchána při 80 °C po dobu 7 hodin. 30 ml těkavých látek bylo odstraněno vakuovou destilací a k reakční směsi bylo znovu přidáno 30 ml čerstvého DMF. Po zchlazení na teplotu místnosti byl přidán bromtrimethylsilan (69,6 g, 0,450 mol) a směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována na hustou gumovitou látku. Tato gumovitá látka byla rozpuštěna v 360 ml vody, extrahována 120 ml dichlormethanu, upravena na pH 3,2 hydroxidem sodným a výsledná suspenze přes noc míchána při teplotě místnosti. Suspenze byla zchlazena na 4 °C po dobu jedné hodiny. Pevné produkty byly odděleny filtrací, promyty vodou (2x), a vysušeny ve vakuu při 56 °C s výtěžkem 20 g (65,4 %) 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]adeninu (PMEa) jako bílé pevné látky. T.t.: >200 °C rozklad. ¹H NMR (D₂O) • 3,49 (t, 2H); 3,94 (t, 2H); 4,39 (t, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,22 (s, 1H).

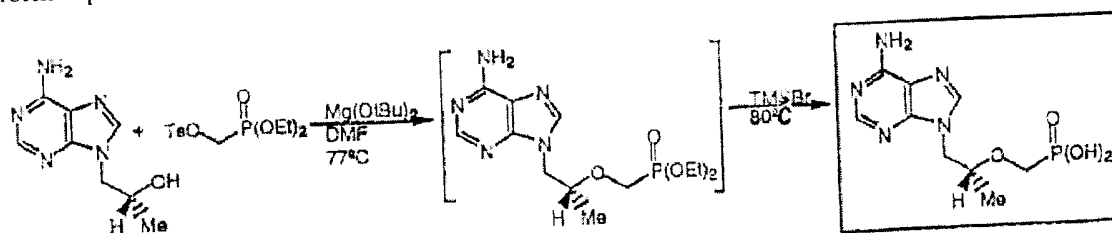
Příklad 2



5 Příprava PMEa z adeninu za použití *t*-butoxidu hořečnatého

K suspenzi adeninu (40 g, 0,296 mol) v DMF (41,9 ml) byl přidán (*R*)-propylen karbonát (34,5 g, 0,338 mol) a hydroxid sodný (0,480 g, 0,012 mmol). Směs byla přes noc zahřívána na 130 °C. Reakční směs byla zchlazena na 100 °C a byl přidán toluen (138 ml) a následně kyselina methansulfonová (4,7 g, 0,049 mol), při čemž byla reakční teplota udržována mezi 100 až 110 °C. Byl přidán další toluen (114 ml), aby se vytvořil homogenní roztok. Roztok byl chlazen na 3 °C po dobu 7 hodin a pak udržován na 3 °C po dobu jedné hodiny. Výsledná pevná látka byla vysušena ve vakuu při 80 °C s výtěžkem 42,6 g (75%) (*R*)-9-[2-(hydroxy)propyl]adeninu (HPA) ve formě špinavě bílé pevné látky. T.t. 188 až 190 °C.

15



(*R*)-9-[2-(hydroxy)propyl]adenin (HPA) (20,0 g, 0,104 mol) byl suspendován v DMF (44,5 ml) a zahřát na 65 °C. Ke směsi byl po dobu jedné hodiny přidáván *t*-butoxid hořečnatý (14,2 g, 0,083 mol), nebo alternativně isopropoxid hořečnatý, a následně *p*-toluensulfonyloxymethylfosfonát (66,0 g, 0,205 mol) po dobu dvou hodin, při čemž byla teplota udržována na 78 °C. Směs byla při 75 °C míchána po dobu 4 hodin. Po zchlazení pod 5 °C byl přidán bromtrimethylsilan (73,9 g, 0,478 mol) a směs vyhřívána na 77 °C po 3 hodiny. Po skončení byla reakční směs zahřátá na 80 °C a těkavé látky byly odděleny destilací za atmosférického tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (120 ml) při 50 °C a pak extrahována ethylacetátem (101 ml). pH vodné fáze bylo nastaveno na pH 1,1 hydroxidem sodným, naočkováno autentickým (*R*)-PMPA a pH vodné vrstvy bylo znovu nastaveno na pH 2,1 hydroxidem sodným. Výsledná suspenze byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Suspenze byla chlazená na 4 °C po 3 hodiny. Pevný produkt byl oddělen filtrací, promyt vodou (60 ml) a vysušen ve vakuu při 50 °C s výtěžkem 18,6 g (63,5 %) surového (*R*)-9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu (PMPA) ve formě špinavě bílé pevné látky.

Surový (*R*)-9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adenin byl zahříván pod zpětným chladičem ve vodě (255 ml) až se veškeré pevné látky rozpustily. Roztok byl chlazen na teplotu místnosti po více než 4 hodiny. Výsledná suspenze byla chlazená na 4 °C po dobu tří hodin. Pevný produkt byl oddělen filtrací, promyt vodou (56 ml) a acetonem (56 ml), a vysušen ve vakuu při 50 °C s výtěžkem 15,0 g (50,4 %) (*R*)-9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu (PMPA) ve formě bílé pevné látky. T.t.: 278 až 280 °C.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy 9-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adeninu nebo 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]-
adeninu, **v y z n a ě n ý t í m**, že zahrnuje reakci 9-(2-hydroxypropyl)adeninu nebo 9-(2-
hydroxyethyl)adeninu, alkoxidu hořčnatého a chráněného *p*-toluensulfonyloxymethylfosfonátu.
- 10 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že fosfonát *p*-toluensulfonyloxymethyl-
fosfonátu je chráněný ethyl esterem.
3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že alkoxidem je alkoxid C₁-C₆.
- 15 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že alkoxid je vybrán z *t*-butyl- nebo iso-
propyloxiidu.

20

Konec dokumentu
