

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2019-396

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.06.2019**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **30.12.2020**

(Věstník č. 53/2020)

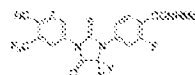
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jan Stach, Praha 10, Pitkovice, CZ
Lukáš Rýček, Dolní Újezd, CZ
Martin Štefko, Bratislava, SK
Petra Kutzendorferová, Praha 9, Strážkov, CZ
Petr Lustig, Pardubice, Bílé Předměstí, CZ
Stanislav Rádl, Květnice, CZ
Marcela Tkadlecová, Praha 6, Řepy, CZ
Petr Gibala, Praha 9, Hloubětín, CZ

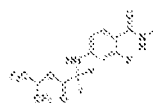
(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy inhibitorů signalizace
androgenních receptorů**

(57) Anotace:
Řešením je způsob přípravy sloučenin vzorce I, kde
Z je CH nebo N, a Y jsou nezávisle na sobě
vybrány z C1-C3 alkylů, nebo oba substituenty Y
společně s atomem uhlíku, na němž jsou vázány,
tvorí C3-C6 cykloalkylen, ve kterém se sloučenina
vzorce XV podrobí cyklizaci s isothiokyanátem
vzorce XIII, kde Z je CH nebo N, za tvorby
sloučeniny vzorce I.



I



XV



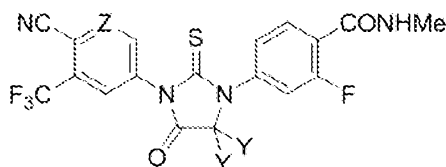
XIII

Způsob přípravy inhibitorů signalizace androgenních receptorů

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I,



(I)

10

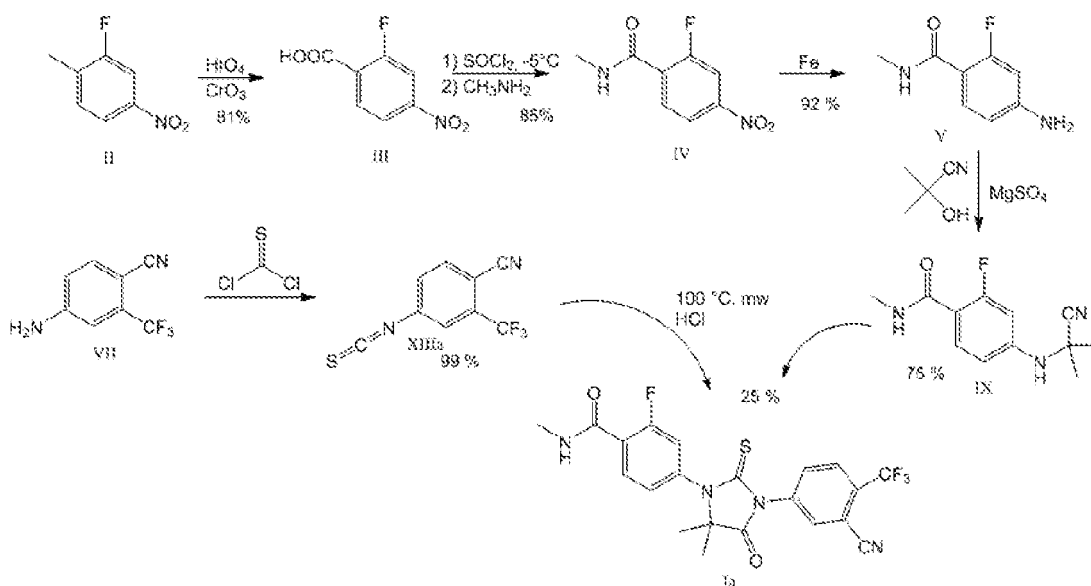
Mezi sloučeniny obecného vzorce I spadají inhibitory signalizace androgenních receptorů enzalutamid a apalutamid, které se používají v léčbě karcinomu prostaty. Způsob přípravy využívá některé nové intermediáty.

15

Dosavadní stav techniky

Anti-androgeny jsou léčiva, která snižují účinek androgenů. Do této skupiny řadíme inhibitory signalizace androgenních receptorů. Zástupci nesteroidních inhibitorů signalizace androgenních receptorů jsou například apalutamid, enzalutamid. Vzhledem k medicínskému využití těchto látek je potřeba nalézt jejich účinný, průmyslově využitelný a ekonomicky nenáročný způsob výroby.

Syntéza enzalutamidu, vzorce Ia (Schéma I) byla popsána v patentové přihlášce z roku 2006 (WO2006/124118). Klíčovým krokem je závěrečná cyklizace isothiokyanátu vzorce XIIIa a nitrilu vzorce IX, která však probíhá s velmi nízkým výtěžkem (25 %, dle údajů z WO2006/124118) a za průmyslově nevhodných podmínek (teplota 100 °C a mikrovlnné záření).



30

Schéma I

Proces firmy Medivation Prostate Therapeutics, Inc. (WO2011/106570) zlepšuje závěrečnou cyklizaci tím, že pro cyklizaci využívá methylesteru vzorce **X**, který se připravuje z výchozí kyseliny vzorce **XI** (Schéma II).

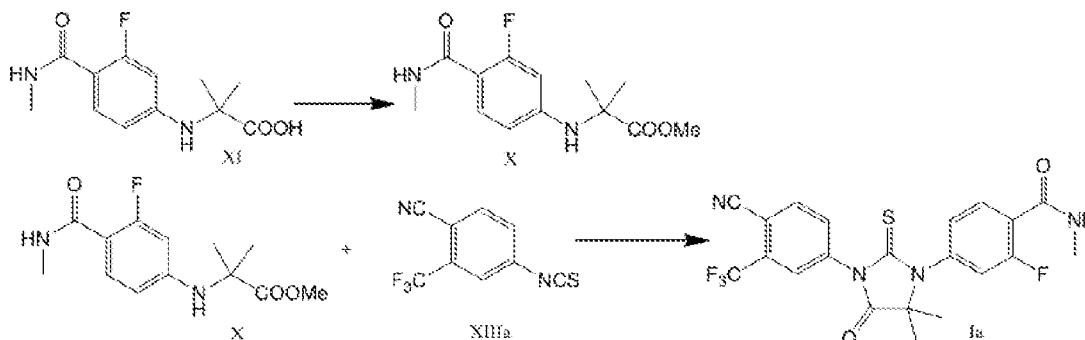


Schéma II

V patentové přihlášce WO2011/106570 je uvedeno, že zbytkové báze (například anorganické ionty) negativně ovlivňují cyklizační reakci a vedou k řadě vedlejších reakcí. Reakce probíhá za zvýšené teploty zahříváním ve směsi DMSO a isopropylacetátu. Získaný produkt byl navíc získán až po několikastupňovém promývání, extrakci a odpaření rozpouštědel při teplotě 0 °C. V přihlášce však není uvedeno, jaké konkrétní vedlejší reakce při cyklizaci probíhají. Tento zlepšený postup poskytuje sice dobrý výtěžek, avšak potřebuje alespoň 100% nadbytek isothiokyanátu vzorce **XIIIa**, který reaguje s methanolem, jenž se uvolňuje při cyklizační reakci. Z ekonomického hlediska tak není tento postup efektivní.

Pro apalutamid vzorce **Ib**, je v přihlášce (WO2007/126765) popsána cyklizace nitrilu vzorce **XII** a isothiokyanátu vzorce **XIIIb**. Cyklizace probíhá s nízkým výtěžkem (35 %, dle údajů z WO2007/126765), za průmyslově nevhodných podmínek (mikrovlnné záření) a produkt se navíc čistí chromatografií (Schéma III).

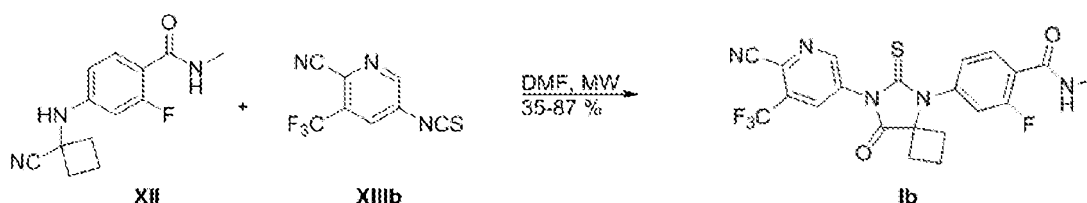


Schéma III

V patentové přihlášce WO2018/136001 je popsána syntéza z methylesteru vzorce **XIV** a isothiokyanátu vzorce **XIIIb** (Schéma IV) s výtěžkem okolo 50 %, při použití více než dvou ekvivalentů látky vzorce **XIIIb**, vztaženo na methylester vzorce **XIV**. Výsledný produkt se navíc opět čistí chromatografií. Při reakci stejně jako v případě výše zmíněného enzalutamidu dochází k uvolnění methanolu, který reaguje s isothiokyanátem a spotřebuje minimálně jeden ekvivalent této látky.

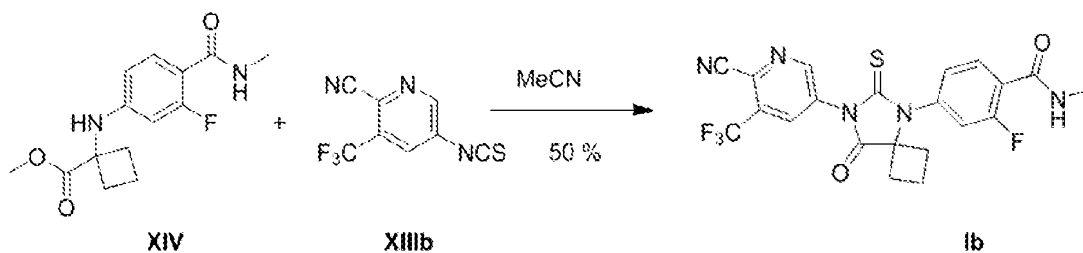
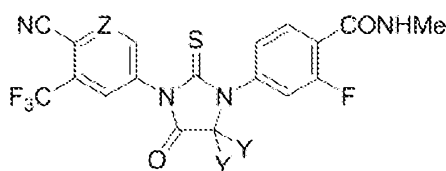


Schéma IV

- Úkolem tohoto vynálezu je tedy nalézt účinný, průmyslově využitelný a ekonomicky méně náročný způsob výroby sloučenin vzorce I.

Podstata vynálezu

- Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin vzorce I,

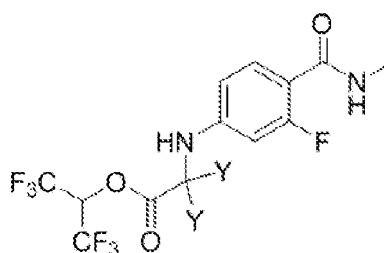


(I)

- kde Z je CH nebo N, a

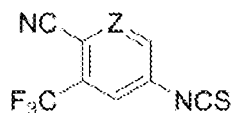
Y jsou nezávisle na sobě vybrány z C1-C3 alkylů, nebo oba substituenty Y společně s atomem uhlíku, na němž jsou vázány, tvoří C3-C6 cykloalkylen,

- při němž se sloučenina vzorce XV,



(XV)

- kde Y je substituent definovaný výše, podrobí cyklizaci s isothiokyanátem vzorce XIII



(XIII)

kde Z je CH nebo N, za tvorby sloučeniny vzorce I.

5

V rámci předkládaného vynálezu byl zjištěn překvapivý efekt odstupujícího 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanolu, který překvapivě nereaguje s isothiokyanátem vzorce XIII. Tudíž je možné ušetřit až jeden ekvivalent isothiokyanátu vzorce XIII.

10

Ve výhodném provedení jsou oba Y methyly, nebo oba Y spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cyklobutylen.

15

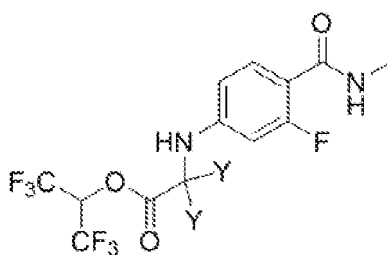
Obzvláště výhodně je substituentem Z skupina CH a oba substituenty Y jsou methyly; pak je sloučeninou vzorce I enzalutamid. V jiném obzvláště výhodném provedení je Z atom dusíku a oba Y spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cyklobutylen; pak je sloučeninou vzorce I apalutamid.

20

Cyklizace podle vynálezu může probíhat při teplotách od 70 °C do 90 °C, ve výhodném provedení při 85 °C. Mezi vhodná rozpouštědla pro cyklizaci patří zejména dimethylsulfoxid a isopropylacetát nebo jejich směs. Ve výhodném provedení je rozpouštědlem směs dimethylsulfoxidu a isopropylacetátu, s výhodou ve vzájemném poměru 2:10 až 1:20, nejvýhodněji 1:10.

25

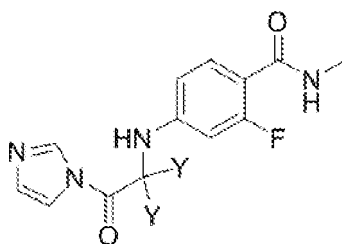
Předmětem předkládaného vynálezu je dále sloučenina vzorce XV, kde Y je definováno pro obecný vzorec I. Sloučenina vzorce XV je intermediátem postupu přípravy sloučeniny vzorce I.



(XV)

30

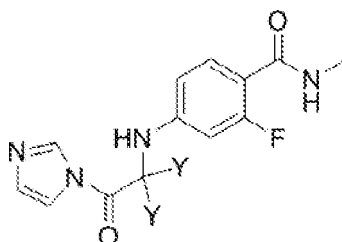
Tento intermediát vzorce XV se s výhodou připraví reakcí sloučeniny vzorce XVIII



(XVIII)

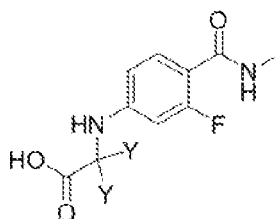
s 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-olem za katalýzy. Tuto reakci lze s výhodou provádět v acetonitrilu. Reakce probíhá již za laboratorní teploty.

Dále je předmětem předkládaného vynálezu sloučenina vzorce **XVIII**, kde Y je definováno pro obecný vzorec **I**. Sloučenina vzorce **XVIII** je intermediátem výhodného postupu přípravy sloučeniny vzorce **I**.



(XVIII)

Tento intermediát vzorce **XVIII** se s výhodou připraví reakcí sloučeniny vzorce **XVII**



(XVII)

s karbonyldiimidazolem. Tuto reakci lze s výhodou provádět v acetonitrilu. Reakce probíhá již za laboratorní teploty.

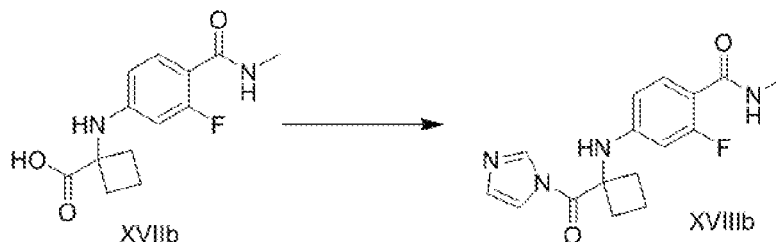
V jednom výhodném provedení lze reakci sloučeniny **XVII** s karbonyldiimidazolem za tvorby intermediátu **XVIII**, a následnou reakci intermediátu **XVIII** s 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-olem za tvorby intermediátu **XV** provádět bez izolace intermediátu **XVIII**. Ani při tomto postupu se nesníží čistota a výtěžek sloučeniny **I**.

Vynález je dále blíže objasněn v následujících příkladech provedení.

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1: Příprava 4-((1-(1H-imidazol-1-karbonyl)cyklobutyl)amino)-2-fluor-N-methylbenzamidu (**XVIIIb**)

5



K 1 g výchozí látky vzorce **XVIIIb** v acetonitrilu (10 ml) se přidá karbonyldiimidazol (0,6 g) a směs se míchá 2 h při laboratorní teplotě (25°C), po odsátí se získala bílá krystalická látka vzorce **XVIIIb** (0,9 g; 75,6 %).

10

HPLC: 99,58 %

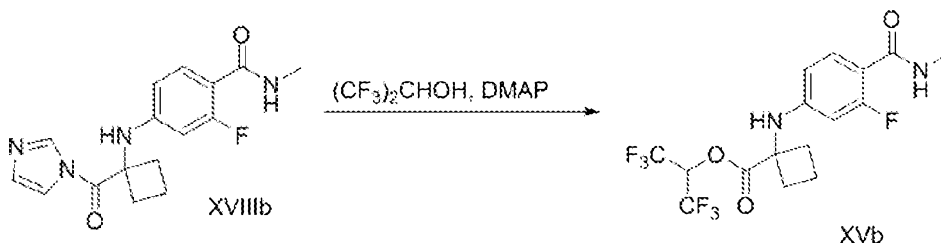
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.42 (1H, s, ArH), 7.74 (1H, s, NH), 7.69 (1H, overlap, ArH), 7.69 (1H, overlap, NH), 7.44 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.01 (1H, s, ArH), 6.29 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, ArH), 6.06 (1H, dd, *J* = 13.7, 1.8 Hz, ArH), 2.86 (2H, m, CH₂), 2.70 (3H, d, *J* = 4.7 Hz, CH₃), 2.39 (2H, m, CH₂), 2.08 (1H, m, CH₂), 1.91 (1H, m, CH₂).

15

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 171.59, 163.73, 160.86, 148.95, 137.20, 131.88, 129.90, 117.08, 111.41, 108.45, 98.14, 60.85, 30.26, 26.28, 14.64.

20

Příklad 2: Příprava 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl-1-((3-fluor-(methylkarbamoyl)fenyl)amino)cyklobutan-1-karboxylátu (**XVb**)



25

K výchozí látce vzorce **XVIIIb** (0,6 g) v acetonitrilu (10 ml) se přidal hexafluorisopropanol (1,5 g) a 0,05 g N,N-dimethylaminopyridinu, po 24 h míchání při 25°C se směs naředila ethylacetátem (20 ml), promyla vodou, 10 % citronovou kyselinou, solankou a po odpaření a krystalizaci z ethylacetátu se získalo 1,5 g produktu vzorce **XVb** (89,7 %). HPLC: 99,4 %

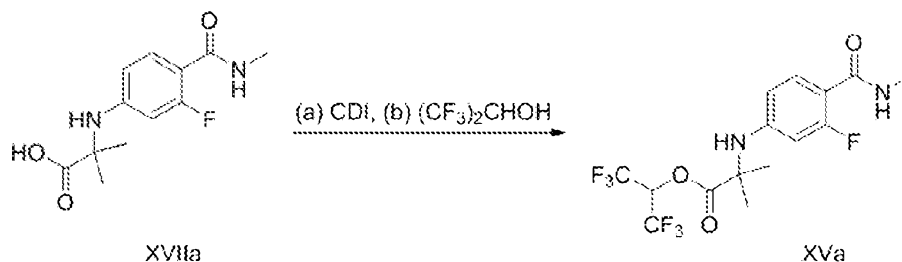
30

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.93 (1H, t, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.58 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, NH), 6.30 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, ArH), 6.04 (1H, dd, *J* = 14.5, 2.2 Hz, ArH), 5.71 (1H, m, CH), 4.74 (1H, s (br), NH), 2.98 (3H, d, *J* = 4.3 Hz, CH₃), 2.79 (2H, m, CH₂), 2.35 (2H, m, CH₂), 2.18 (2H, m, CH₂).

35

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.69, 164.56, 162.53, 149.81, 133.88, 120.63, 111.39, 110.31, 99.81, 67.57, 60.30, 31.93, 27.11, 15.62.

Příklad 3: Příprava 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl-2-((3-fluor-4-(methylkarbamoyl)fenyl)amino)-2-methylpropanoátu (**XVa**)



5

K výchozí látce **XVIIa** (1g) v acetonitrilu (10 ml) se přidal karbonyldiimidazol (0,63 g) a směs se míchala 2 h, poté se přidal hexafluorisopropanol (2,2 g) a 0,05 g N,N-dimethylaminopyridinu, po 24 h míchání při 25°C se směs naředila ethylacetátem (20 ml), promyla vodou, 10 % citronovou kyselinou, solankou a po odpaření a krystalizaci z ethylacetátu se získalo 1,4 g produktu vzorce **XVa** (88,6 %). HPLC: 99,4 %

10

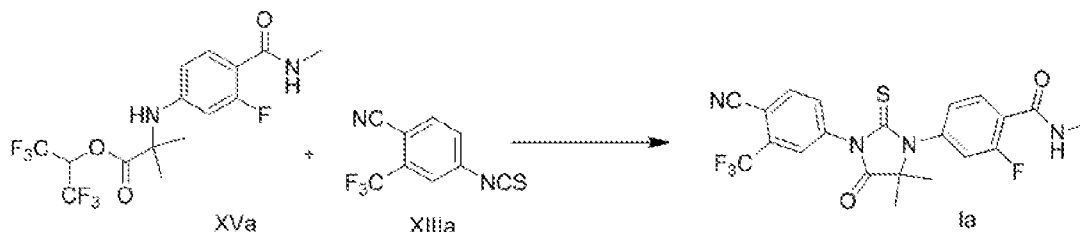
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.92 (1H, t, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, NH), 6.37 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, ArH), 6.14 (1H, dd, *J* = 14.8, 2.2 Hz, ArH), 5.74 (1H, m, CH), 4.54 (1H, s (br), NH), 2.98 (3H, d, *J* = 4.5 Hz, CH₃), 1.67 (6H, s, CH₃).

15

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.86, 164.56, 162.43, 149.58, 133.64, 120.70, 111.14, 111.03, 100.52, 67.68, 57.94, 27.10, 26.43.

Příklad 4: Syntéza enzalutamidu (**Ia**)

20



25

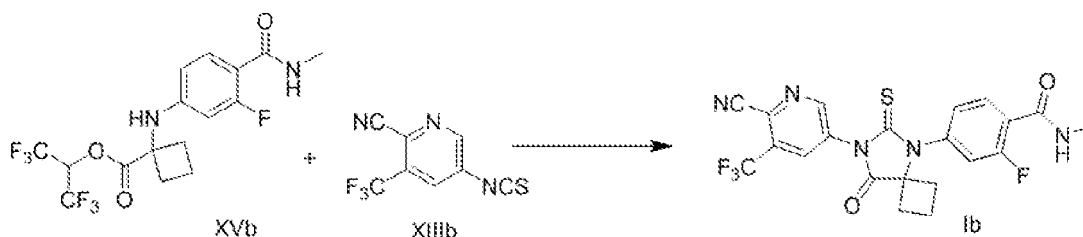
Ester (**XVa**, 0,5 g) se smíchá s isothiokynátem (**XIIIa**, 0,4 g) ve směsi isopropylacetát (5 ml) a dimethylsulfoxid (0,5 ml), směs se zahřívá při 85 °C po dobu 16 hodin, po odpaření a krystalizaci z isopropanolu se získá enzalutamid vzorce **Ia** (0,5 g, 86 %).

b.t. 197-199 °C.

30

HPLC čistota: 99.76 %, ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1.64 (s, 6H), 3.10 (t, 3H), 6.75 (b, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.30 (t, 1H)

Příklad 5: Syntéza apalutamidu (**Ib**)



Ester (**XVb**, 0,5 g) se smíchá s isothiokyanátem (**XIIIb** 0,36 g) ve směsi isopropylacetát (5 ml) a dimethylsulfoxid (0,5 ml), směs se zahřívá při 85 °C po dobu 16 hodin, po odpaření a krystalizaci z isopropanolu se získá apalutamid vzorce **Ib** (0,46 g, 86 %).

b.t. 180°C.

Seznam analytických metod

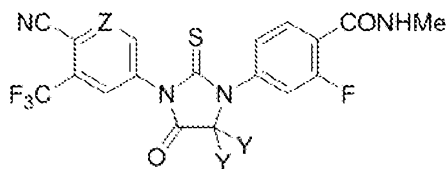
¹H NMR spektra byla změřena na spektrometru Bruker Avance 500 s měřicí frekvencí 500,131 MHz. ¹³C NMR spektra byla změřena na spektrometru Bruker Avance 500 s měřicí frekvencí 125 MHz. Spektra byla měřena pro roztoky v DMSO-D₆, CDCl₃ chemické posuny byly vztaženy na vnitřní standard TMS δ = 0 ppm.

HPLC chromatogramy byly měřeny na přístroji HP 1100. K analýzám byla užitá kolona Ascentis Express 100 mm x 4,6 mm I. D.; 2,7 μm. Jako mobilní fáze byla použita směs acetonitrilu (70 %) a fosfátového pufru (1,2 g NaH₂PO₄ na 1 l vody, pH upraveno kyselinou fosforečnou na 3) Měření byla provedena v gradientovém modu s průtokem mobilní fáze 1 ml/min při 25°C na koloně.

Body tání měřeny na přístroji Stuart SMP30.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy sloučenin vzorce I,

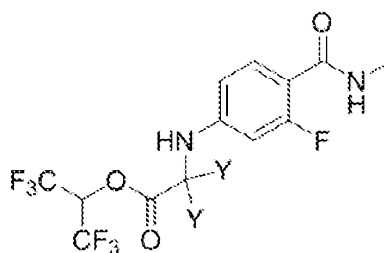


(I)

kde Z je CH nebo N, a

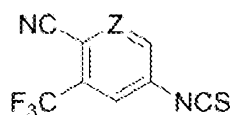
Y jsou nezávisle na sobě vybrány z C1-C3 alkylů, nebo oba substituenty Y společně s atomem uhlíku, na němž jsou vázány, tvoří C3-C6 cykloalkylen,

vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce XV,



(XV)

kde Y je substituent definovaný výše, podrobí cyklizaci s isothiokyanátem vzorce XIII



(XIII)

kde Z je CH nebo N, za tvorby sloučeniny vzorce I.

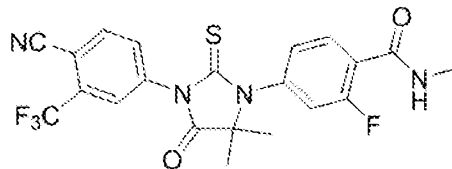
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že cyklizace probíhá při teplotě v rozmezí 70 až 90 °C, s výhodou 80 až 85 °C.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že cyklizace probíhá v rozpouštědle vybraném ze skupiny dimethylsulfoxid, isopropylacetát a/nebo jejich směsi, s výhodou je rozpouštědlem směs dimethylsulfoxidu a isopropylacetátu ve vzájemném poměru v rozmezí 2:10 až 1:20.

4. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že jsou oba Y methyly, nebo oba Y spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cyklobutylen.

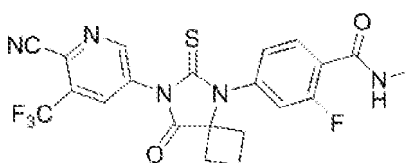
5. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že sloučenina vzorce **I** je vybrána z

5 enzalutamidu vzorce **Ia**



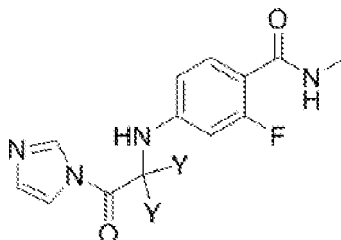
(Ia),

10 a apalutamidu vzorce **Ib**



(Ib).

15 6. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že sloučenina vzorce **XV** se připraví reakcí sloučeniny vzorce **XVIII**

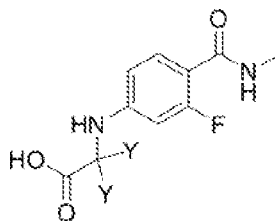


(XVIII)

20 s 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-olem, za katalýzy.

7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že sloučenina vzorce **XVIII** se připraví reakcí sloučeniny vzorce **XVII**

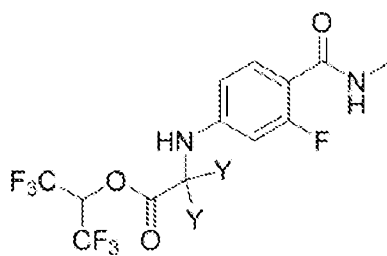
25



(XVII)

s karbonyldiimidazolem.

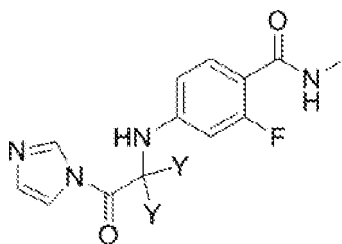
8. Sloučenina vzorce **XV**,



(XV)

kde Y jsou nezávisle na sobě vybrány z C1-C3 alkylů, nebo oba substituenty Y společně s atomem uhlíku, na němž jsou vázány, tvoří C3-C6 cykloalkylen,

9. Sloučenina vzorce **XVIII**,



(XVIII)

kde Y jsou nezávisle na sobě vybrány z C1-C3 alkylů, nebo oba substituenty Y společně s atomem uhlíku, na němž jsou vázány, tvoří C3-C6 cykloalkylen,