

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2012-879

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.12.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2014**
(Věstník č. 25/2014)

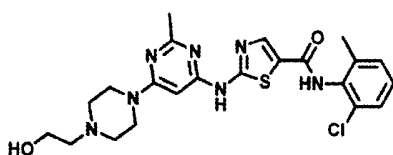
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Karel Zelenka, Praha 6, CZ
Josef Hájíček, Nehvizdy, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy a čištění nových i známých
polymorfů a solvátů dasatinibu**

(57) Anotace:
Způsob přípravy bezvodého dasatinibu v polymorfní formě N-6 vzorce I, charakterizovaný reflexemi v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,8; 12,3; 13,2; 13,8; 16,7; 21,0; 24,3 a 24,8 $\pm$ 0,2° 2-theta, přičemž způsob sestává z následujících kroků: a) přípravy a izolace dasatinibu ve formě solvátu nebo v nesolvatované formě, b) rozpuštění dasatinibu z kroku a) v krystalizačním rozpouštědle ze skupiny nižších alkoholů, c) přidání kosolventu ze skupiny acetonitrilu a propionitrilu, nebo jejich směsi, a izolace krystalického dasatinibu v polymorfní formě N-6.



(I)

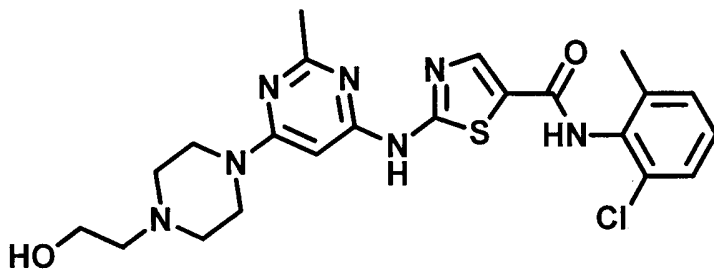
Způsob přípravy a čištění nových i známých polymorfů a solvátů dasatinibu

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby a čištění polymorfů a solvátů dasatinibu

Dosavadní stav techniky

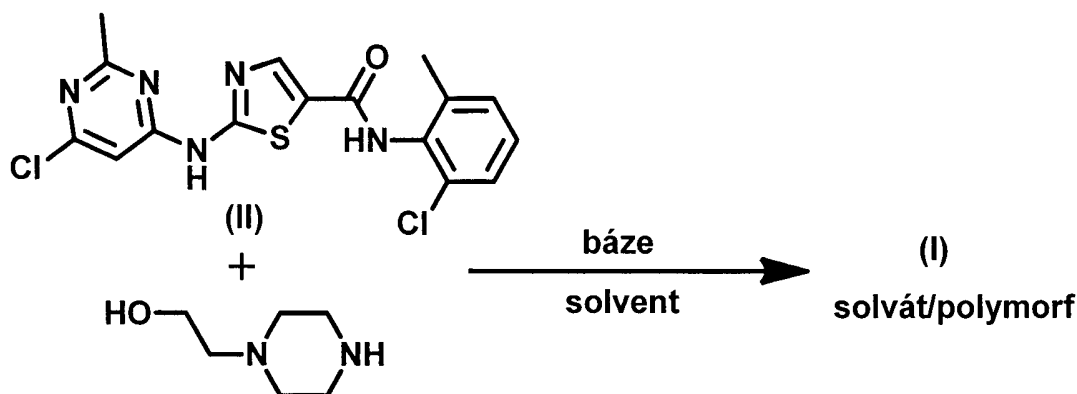
Dasatinib, N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide vzorce **I**, také známý jako BMS-354825, je lékem na léčbu rakoviny vyvinutý firmou Bristol-Myers Squibb a prodáváný pod názvem Sprycel®. Dasatinib je inhibítozem skupin multi- BCR/ABL a Src tyrosin kinás a používá se při léčbě chronické myeloidní leukémie (CML) jako sekundární léčivo po primární léčbě imatinibem (Gleevec®). Také se používá pro léčbu akutní lymfoblastické leukémie způsobené mutací/translokací chromozomů a vznikem tzv. Philadelphského chromozomu (Ph⁺ ALL). Jeho potenciál je však tak široký, že se v současné době stále zkoumá možnost využití i pro léčbu jiných druhů rakoviny, včetně pokročilého stadia rakoviny prostaty.



(I)

Podle základního patentu WO2000062778A1 se dasatinib připravuje reakcí klíčového intermediátu vzorce **II** s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem v přítomnosti báze a vhodného rozpouštědla (Schéma 1.). Podobného způsobu přípravy bylo později použito v řadě dalších procesních patentů, pouze za variace příslušné báze či rozpouštědla. Volbou vhodného rozpouštědla či postupu lze připravit celou řadu solvátů či polymorfů. Polymorfy jsou v poslední době jednou z nejstudovanějších fyzikálních vlastností aktivních farmaceutických substancí (API). Různé polymorfy jedné API tak mohou mít naprosto odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti, jako jsou například rozpustnost, bod tání, mechanická odolnost krystalů ale mohou ovlivňovat i chemickou a fyzikální stabilitu. Tyto vlastnosti pak mohou ovlivnit další procesy

jako například nakládání s danou API, mletí či způsob formulace. Tyto různé fyzikálně-chemické vlastnosti polymorfů ovlivňují výslednou biodostupnost pevné lékové formy. Hledání nových polymorfů nebo solvátů se tak stává důležitým nástrojem pro získání polymorfní formy s žádanými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.



V procesním patentu WO2005077945A2 jsou popsány přípravy solvátů dasatinibu: monohydrát, butanolvý solvát a dále dvě bezvodé formy (N-6 a T1H1-7). Příbuzný patent též zmiňuje dva etanolové solváty, hemiethanolový a diethanolový (US 8 242 270B2). Soli, různé kombinace solí a jejich solváty byly detailně popsány v patentové přihlášce WO2007035874A1.

Další procesní patent WO2009053854A2 se zabýval přípravou celé řady solvátů, případně směsných solvátů, z nichž stojí za zmínku zejména isopropanolový a směsný isopropanolový/dimethylsulfoxidový solvát a také nová pevná forma B, další bezvodý polymorf dasatinibu. Další patentové přihlášky se též zabývaly přípravou dalších solvátů/směsných solvátů (WO2010067374A2), případně procesy pro přípravu a čištění monohydrátu/bezvodé formy (WO2010139981A2) a jeho polymorfů (WO2011095059A1).

Solváty či soli API jsou v mnohých případech používány v lékových formulacích. V případě solvátů je třeba striktně dodržovat limity pro jednotlivá rozpouštědla, jejich obsahy či maximální denní dávky. Tyto limity pak mohou dramaticky omezit jejich efektivní využití. Jednoznačně nejvýhodnější formou je tedy použití dostatečně stabilních polymorfů API, neobsahujících žádná krystalicky vázaná rozpouštědla.

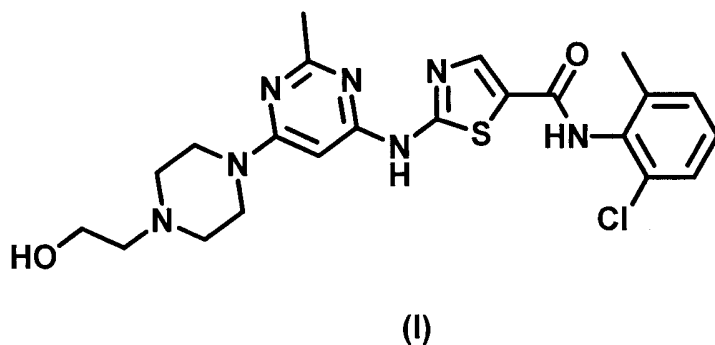
Přípravou stabilní bezvodé formy dasatinibu (N-6) se zabývají některé výše uvedené patentové dokumenty. Hlavní nevýhodou přípravy N-6 dle jednotlivých patentových dokumentů je nutnost desolvatace solvatované formy API za vysokých teplot (WO2009053854A2), případně aplikace zvýšené teploty (50°C a více) a vakua po relativně dlouhou dobu (8-12h; WO2010139981A2 a WO2005077945A2). Tyto postupy jsou obecně technologicky, energeticky a časově náročné, nehledě k nutnosti pracovat pod inertní atmosférou, aby se předešlo možným

oxidačně-degradačním reakcím API. Dasatinib může být totiž oxidován vzdušným kyslíkem na příslušný N-oxid (oxidace probíhá na piperazinovém kruhu), který může za zvýšených teplot podléhat Copeho eliminaci. Tato vedlejší reakce se pak může negativně projevit na čistotě připravované API.

S přihlédnutím k výše uvedeným faktům je evidentní, že je nezbytně nutné vyvíjet zcela nové postupy a procesy i pro již známé polymorfy či solváty. Obecně je vývoj technologicky a ekonomicky efektivnějších postupů hlavním určujícím parametrem při jejich průmyslovém využití pro přípravu API.

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy dasatinibu vzorce **I** v bezvodé formě N-6, charakterizované reflexemi v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,8; 12,3; 13,2; 13,8; 16,7; 21,0; 24,3 a $24,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta,



který sestává z následujících kroků:

- a) přípravy a izolace dasatinibu ve formě solvátu nebo v nesolvatované formě
- b) rozpuštění dasatinibu z kroku a) v krystalizačním rozpouštědle ze skupiny nižších alkoholů
- c) přidání kosolventu ze skupiny acetonitrilu a propionitrilu, nebo jejich směsi, a izolace krystalického dasatinibu v polymorfní formě N-6

Postup přípravy podle vynálezu je založen na překvapivém zjištění, že bezvodý polymorf dasatinibu N-6 lze získat rekrystalizací jakékoliv formy dasatinibu ze směsi vhodného rozpouštědla a vhodného kosolventu. Tento nový způsob přípravy bezvodého polymorfu N-6 se odlišuje od již známých postupů výbornou opakovatelností a hlavně jednoduchostí provedení. Odpadá potřeba intenzivního sušení (při vysoké teplotě, po dlouhou dobu, za vakua) a produkt odsátý přímo po krystalizaci odpovídá podle XRPD záznamu polymorfu N-6, jak je popsán v literatuře.

Podrobný popis vynálezu

Dasatinib vzorce I se připravuje reakcí intermediátu vzorce IIs 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem v přítomnosti diisopropylethylaminu (DIPEA) v organickém rozpouštědle ze skupiny dipolárně aprotických rozpouštědel, vyšších alkoholů nebo diolů.

Při použití dipolárně aprotického rozpouštědla ze skupiny *N*-methyl-2-pyrrolidon (NMP), *N,N*-dimethylformamid (DMF), *N,N*-dimethylacetamid (DMA), dimethylsulfoxid (DMSO), formamid (FA), *N,N'*-dimethylpropylen urea (DMPU) a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) se reakce provádí při 50-110 °C po dobu 1/2-6 hodin pod inertní atmosférou. Ve výhodném provedení se použije NMP, DMSO, DMPU či DMI a reakce se provádí při 90 °C po dobu 1-3 hodin. Výsledkem reakce je surový dasatinib se formě roztoku v příslušném rozpouštědle.

V případě použití alkoholu ze skupiny isoamylalkoholu či 1,3-propandiolu jako rozpouštědla pro přípravu surového dasatinibu se reakční směs zahřívá po dobu 2-12 hodin na 120-160 °C, ve výhodném provedení při 135 °C po dobu 3-6 hodin.

V případě použití dipolárně aprotických rozpouštědel (NMP, DMF, DMA, DMSO, FA, DMPU a DMI) v kroku a) se k horkému roztoku (90 °C) přidá srážedlo pod inertní atmosférou za stálého míchání v 2-15 násobku (objemového) vzhledem k dipolárně aprotickému rozpouštědlu, nejlépe 4-10 násobku. Mezi vhodná srážedla patří zejména acetonitril, propionitril, nejlépe pak acetonitril.

Získaný roztok je po přidání srážedla odstaven z tepelné lázně, pod inertní atmosférou za stálého míchání se nechává pomalu chladnout na 22 °C. Krystalizace nastává během 1-120 minut (záleží na objemu, do úplného zchladnutí). Po zchladnutí na 22 °C (laboratorní teplotu) je suspenze dále míchána ještě 1 hodinu. Příslušný krystalický solvát dasatinibu je odsát pod inertní atmosférou známými postupy při 10-35 °C, nejlépe při 22 °C a promyt příslušným kosolventem.

Takto získaný solvát dasatinibu může být přímo použit v dalším kroku - rekrystalizaci, bez nutnosti sušení. Pokud je třeba, produkt může být sušen při 10-35 °C, nejlépe při 25 °C a tlaku 10-200 kPa, nejlépe 50 kPa po dobu 6-24 hodin, nejlépe 12 hodin.

V případě použití NMP jako rozpouštědla v kroku a) je izolován příslušný NMP solvát. Získaný vysušený krystalický NMP solvát (NM) dasatinibu má charakteristický XRPD záznam, který je uveden na obrázku č.1. NMP solvát (NM) má charakteristické píky: 5,88; 6,73; 10,73; 11,92; 13,39; 14,97; 16,72; 18,95; 20,17; 21,46; 22,81; 24,65; 25,18; 26,02 a $28,06 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

V případě použití isoamylalkoholu či 1,3-propandiolu jako rozpouštědel v kroku a) se po uplynutí reakční doby (3-6 h) ponechá reakční směs zchladnout na 22 °C. Krystalizace začíná zpravidla při poklesu vnitřní teploty reakční směsi na 100 °C. Po zchladnutí na 22 °C (laboratorní teplotu) je suspenze dále míchána ještě 1 hodinu. Krystalický dasatinib je odsát pod inertní atmosférou známými postupy při 10-35 °C, nejlépe při 22 °C a promyt příslušným rozpouštědlem.

Získaný produkt je sušen při 10-35 °C, nejlépe při 25 °C a tlaku 10-200 kPa, nejlépe 50 kPa po dobu 6-24 hodin, nejlépe 12 hodin.

Získaný krystalický isoamylalkoholový solvát (SI) dasatinibu má charakteristický XRPD záznam, který je uveden na obrázku č.2. Solvát (SI) má charakteristické píky: 5,72; 10,35; 11,42; 12,61; 13,14; 14,27; 15,33; 17,18; 17,44; 17,97; 19,12; 19,95; 20,38; 22,05; 22,42; 23,01; 23,46; 23,68; 25,26; 26,20; 26,45; 26,62 a $27,78 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Získaný krystalický 1,3-propandiolový solvát (SP) dasatinibu má charakteristický XRPD záznam, který je uveden na obrázku č.3. Solvát (SP) má charakteristické píky: 6,04; 12,01; 15,10; 17,95; 18,35; 18,77; 21,25; 21,51; 22,96; 24,08; 24,62; 25,80; 26,16; 28,16 a $33,6578 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Tyto solváty (či polymorfní formy) se dále v kroku b) a c) snadno převedou na požadovaný bezvodý polymorf N-6, případně na jiný solvát. Všechny takto připravené formy jsou dostatečně stabilní a snadno se izolují v chemické čistotě 99% a vyšší (dle HPLC).

Polymorfní bezvodá forma N-6 se připravuje následujícím způsobem: jakýkoliv solvát či jiný polymorf je rozpuštěn pod inertní atmosférou při 90 °C (reflux) v 10-30 násobku (hmotnostním) krystalizačního rozpouštědla nejlépe 20 násobku. Mezi vhodná krystalizační rozpouštědla patří zejména methanol, ethanol, isopropanol, nejlépe methanol.

K získanému roztoku se za inertní atmosféry při teplotě 90 °C přidá kosolvent v 0,1-10 násobku, nejlépe ½-1 násobku objemu použitého krystalizačního rozpouštědla. Kosolventem je například acetonitril, propionitril a jejich směsi, nejlépe acetonitril. Získaný roztok je po přidání kosolventu odstaven z tepelné lázně, pod inertní atmosférou za stálého míchání se nechává pomalu chladnout na 22 °C. Krystalizace nastává během 1-120 minut (záleží na objemu, do úplného zchladnutí). Po zchladnutí na 22 °C (laboratorní teplotu) je suspenze dále míchána ještě 1 hodinu. Krystalický dasatinib je odsát pod inertní atmosférou známými postupy při 10-35 °C, nejlépe při 22 °C a promyt příslušným kosolventem. Získaný produkt má chemickou čistotu 99% (dle HPLC), jedná se polymorfní formu N-6 a XRPD záznam je uveden na obrázku č.4. Polymorfní forma N-6 má charakteristické píky: 6,77; 12,31; 13,16; 13,75; 16,70; 17,20; 18,54; 19,34; 20,25; 20,95; 21,94; 24,28; 24,82; a $27,80 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Přehled obrázků:

Obrázek 1: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalického solvátu NM. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2θ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

Obrázek 2: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalického solvátu isoamylalkoholu SI. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2θ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

Obrázek 3: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalického solvátu 1,3-propandiolu SP. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2θ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

Obrázek 4: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalické bezvodé formy N-6. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2θ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

Příklady provedení vynálezu:

Následující příklady provedení ilustrují způsoby přípravy dasatinibu vzorce I, jeho polymorfní formy N-6 a jeho solvátů NM, SI, SP.

Polymorfní formy a solváty dasatinibu byly charakterizovány RTG práškovou difrakcí za použití následující metody:

Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření CuK α ($\lambda = 0,1542$ nm), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,01^\circ 2\theta$. Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky $0,02$ rad a protirozptylová clonka $\frac{1}{4}$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbin, Sollerovy clonky $0,02$ rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

HPLC metoda:

Zásobní roztok vzorků: rozpustit 5,0 mg vzorku v 10,0 ml 50% acetonitrilu R s vodou.

Rozměry chromatografické HPLC kolony: $l = 0,10$ m, $d = 3$ mm

- stacionární fáze: Zorbax Eclipse Plus Phenyl-Hexyl RRHD 1,8 μm ; teplota: 35 °C.

Mobilní fáze: A: fosfátový pufr (0,01 M dihydrogenfosfát sodný, pH upraveno přidáním hydroxidu sodného na $7,00 \pm 0,05$); B: acetonitril R.

Gradient (A/B; průtok 0,6 ml/min): 0 min 80/20; 10 min 50/50; 11 min 50/50; 12 min 80/20.

Detekce při vlnové délce 220 nm.

Nástřik: 2 μl zásobního roztoku vzorku

Příklad 1.

Příprava NMP solvátu (NM) dasatinibu:

Intermediát vzorce **II** (1,00 g; 2,54 mmol) a 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (1,66 g; 12,77 mmol) byly rozpuštěny v N-methylpyrrolidonu (5 ml) pod inertní atmosférou, do reakční směsi byl přidán diisopropylethylamin (0.9 ml, 5,18 mmol). Reakční směs byla míchána a zahřívána na 90°C po dobu 70 minut, pak byl do reakce přidán acetonitril (30 ml). Směs byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána. Krystalizace začala po 5 minutách, suspenze byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla míchána další 2 hodiny. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta acetonitrem (5 ml) a sušena prosáváním pod inertní atmosférou dusíku po dobu 15 minut. XRPD záznam takto získaného vzorku odpovídá NMP solvátu (NM) a lze jej použít v dalších krocích bez nutnosti sušení. Sušení po 6 hodinách v exsikátoru za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa) poskytlo 1,2 g krystalického dasatinibu; 80 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,12%. ^1H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají údajům známým z literatury. XRPD záznam vysušeného produktu odpovídá NMP solvátu (NM).

Solvát NM je charakterizovaný reflexemi uvedenými v tabulce 1:

Tabulka 1 - Forma NM

poz. [°2 θ .]	mezirovinná vzdálenost [nm]	rel. int. [%]
5,88	1,5024	81,8
6,73	1,3131	100,0
10,73	0,8236	10,6
11,92	0,7420	59,2
13,39	0,6606	19,6
14,97	0,5915	38,4
16,72	0,5298	45,0
18,95	0,4679	10,9
20,17	0,4399	13,9
21,46	0,4138	13,4

22,81	0,3895	21,0
24,65	0,3608	13,3
25,18	0,3534	14,4
26,02	0,3422	11,9
28,06	0,3177	5,8

Příklad 2.

Příprava DMF solvátu dasatinibu:

Intermediát vzorce **II** (0,50 g; 1,27 mmol) a 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (0,8 g; 6,15 mmol) byly rozpuštěny v DMF (2,5 ml) pod inertní atmosférou, do reakční směsi byl přidán diisopropylethylamin (0,45 ml, 2,59 mmol). Reakční směs byla míchána a zahřívána na 90 °C po dobu 3 hodin, pak byla reakce ukončena přidáním acetonitrilu (15 ml). Směs byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána. Krystalizace začala po 1 minutě, suspenze byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla míchána další 2 hodiny. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta acetonitrilem (10 ml) a sušena 6 hodin v exsikátoru za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa). Výtěžek byl 0,52 g; 73 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 98,12%. XRPD záznamy před i po sušení v exsikátoru odpovídají DMF solvátu známému z literatury (WO2009053854A2).

Příklad 3.

Příprava DMSO solvátu dasatinibu:

Intermediát (**II**) (0,50 g; 1,27 mmol) a 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (0,8 g; 6,15 mmol) byly rozpuštěny v DMSO (2,5 ml) pod inertní atmosférou, do reakční směsi byl přidán diisopropylethylamin (0,45 ml). Reakční směs byla míchána a zahřívána na 90 °C po dobu 3 hodin, pak byla reakce ukončena přidáním acetonitrilu (15 ml). Směs byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána. Krystalizace začala po 3 minutách, suspenze byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla míchána další 2 hodiny. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta acetonitrilem (15 ml) a sušena 6 hodin v exsikátoru za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa). Výtěžek byl 0,48 g; 67 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,20%. XRPD záznamy před i po sušení v exsikátoru odpovídají DMSO solvátu známému z literatury (WO2009053854A2).

Příklad 4.

Příprava isoamylalkoholového solvátu (SI) dasatinibu:

Intermediát vzorce **II** (0,42 g; 1,07 mmol), 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (0,8 g; 6,15 mmol) a diisopropylethylamin (0,38 ml, 2,18 mmol) byly suspendovány v isoamylalkoholu (7 ml) pod

inertní atmosférou. Reakční směs byla míchána a zahřívána na 140 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána. Krystalizace začala při vnitřní teplotě 95 °C, suspenze byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla míchána další 2 hodiny. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta isoamylalkoholem (7 ml) a sušena 5 hodin v za laboratorní teploty pod vakuem (2,5 kPa). Výtěžek byl 0,5 g; 81 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,10%. XRPD záznam odpovídá isoamylalkohol solvátu (SI). Solvát SI je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 2:

Tabulka 2 - Solvát SI

poz. [°2 θ .]	mezirovinná vzdálenost [nm]	rel. int. [%]
5,72	1,5450	100,0
10,35	0,8541	27,0
11,42	0,7740	20,0
12,61	0,7015	8,7
13,14	0,6735	4,4
14,27	0,6204	1,6
15,33	0,5775	1,9
17,18	0,5158	8,7
17,44	0,5080	12,4
17,97	0,4933	9,5
19,12	0,4637	1,7
19,95	0,4448	3,4
20,38	0,4354	13,9
22,05	0,4028	5,6
22,42	0,3963	4,5
23,01	0,3861	12,6
23,46	0,3789	1,9
23,68	0,3755	1,6
25,26	0,3523	5,0
26,20	0,3399	10,1
26,45	0,3367	3,4
26,62	0,3346	4,9
27,78	0,3209	2,1

Příklad 5.

Příprava 1,3-propandioloého solvátu (SP) dasatinibu:

Intermediát vzorce **II** (0,25 g; 0,63 mmol), 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (0,42 g; 3,23 mmol) a diisopropylethylamin (0,22 ml, 1,26 mmol) byly suspendovány v 1,3-propandiolu (3 ml) pod inertní atmosférou. Reakční směs byla míchána a zahřívána na 140 °C po dobu 3 hodin. Reakční

směs byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána. Suspenze byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla míchána další den. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta 1,3-propandiolem (6 ml), acetonem (5 ml) a sušena 30 minut proudem dusíku. Výtěžek byl 0,1 g; 28 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,43%. XRPD záznam odpovídá 1,3-propandiol solvátu (SP). Solvát SP je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 3:

Tabulka 3 - Solvát SP

poz. [°2Th.]	mezirovinná vzdálenost [nm]	rel. int. [%]
6,04	1,4613	100,0
12,01	0,7363	45,6
15,10	0,5861	70,3
17,95	0,4939	12,2
18,35	0,4831	12,3
18,77	0,4723	10,0
21,25	0,4179	17,3
21,51	0,4128	13,2
22,96	0,3871	11,8
24,08	0,3693	20,1
24,62	0,3613	28,1
25,80	0,3451	5,8
26,16	0,3404	6,4
28,16	0,3167	7,2
33,65	0,2661	3,4

Rekrystalizace dasatinibu:

Příklad 6.

Příprava N-6 bezvodé formy dasatinibu:

Libovolný solvát dasatinibu (0,4 g, získaný dle příkladu 1, případně 2, 3, 4 nebo 5) byl rozpuštěn za varu v MeOH (8 ml), směs byla míchána 5 minut pod inertní atmosférou. Acetonitril (4 ml) byl přidán za stálého míchání a varu pro inertní atmosférou. Čirý roztok byl odstaven z tepelné lázně, intenzivně míchán a byl ponechán chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla vzniklá suspenze míchána další hodinu. Krystalická látka byla odsána na fritě S3 a promyta acetonitrem (4 ml). XRPD záznam takto získaného nesusušeného vzorku odpovídá polymorfní bezvodé formě N-6. Sušení 3 hodiny za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa) poskytlo 0,3 g krystalického dasatinibu; 90 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,70%.

XRPD záznam odpovídá polymorfní bezvodé formě N-6. ^1H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají údajům známým z literatury. Forma N-6 je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 4:

Tabulka 4 – Forma N-6.

poz. [°2 θ .]	mezirovinná vzdálenost [nm]	rel. int. [%]
6,77	1,2842	100,0
12,31	0,7187	40,4
13,16	0,6720	40,0
13,75	0,6433	27,8
16,70	0,5306	24,9
17,20	0,5151	6,3
18,54	0,4782	3,1
19,34	0,4586	3,4
20,25	0,4383	5,6
20,95	0,4237	7,4
21,94	0,4048	10,7
24,28	0,3663	17,0
24,82	0,3584	9,6
27,80	0,3207	5,9

Příklad 7.

Příprava IBMK solvátu dasatinibu:

Libovolný solvát dasatinibu (0,85 g, získaný dle příkladu 1, případně 2, 3, 4 nebo 5) byl suspendován ve vroucím IBMK (20 ml) a var pro inertní atmosférou byl udržován po dobu 15 minut. Suspenze byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána a byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty (20 minut) bylo rozpouštědlo odsáto nástavcem pro zpětnou filtraci. Zbylá krystalická látka byla opět převrstvena IBMK (20 ml), suspenze uvedena k varu a zahřívána po dobu 15 minut a intenzivně míchána. Suspenze byla odstavena z tepelné lázně, intenzivně míchána a byla ponechána chladnout za stálého míchání. Po dosažení laboratorní teploty byla krystalická látka odsána na fritě S3, promyta IBMK (5 ml) a sušena 12 hodiny za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa). Výtěžek byl 0,70 g. HPLC čistota 99,54%. XRPD záznam odpovídá IBMK solvátu známému z literatury (WO2009053854A2).

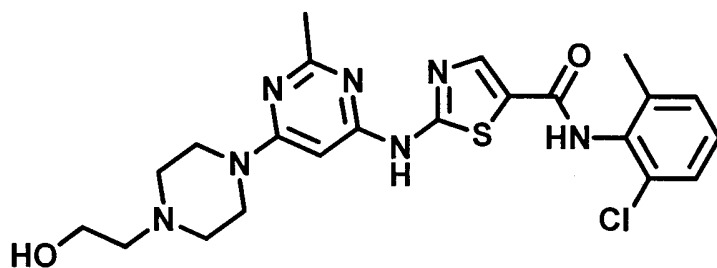
Příklad 8.

Příprava N-6 bezvodé formy dasatinibu:

IBMK solvát dasatinibu (0,4 g, 0,68 mmol; získaný dle příkladu 7) byl rozpuštěn za varu ve směsi MeOH (6 ml) acetonitril (3 ml) pod inertní atmosférou. Aktivní uhlí bylo přidáno, suspenze zahřívána k varu. Po 5 minutách byl horký roztok filtrován přes Seitz filtr, filtrační koláč promyt horkou směsí MeOH/acetonitril (3 ml, 2:1). Čirý filtrát byl míchán a ponechán 90 minut chlادنout za stálého míchání. Krystalická látka byla odsána na fritě S3, promyta 3 ml acetonitrilu. XRPD záznam takto získaného nesusušeného vzorku odpovídá polymorfní bezvodé formě N-6. Sušení 12 hodiny za laboratorní teploty pod vakuem (50 kPa) poskytlo 0,22 g krystalického dasatinibu; 66 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,90%. XRPD záznam odpovídá polymorfní bezvodé formě N-6.

Patentové nároky

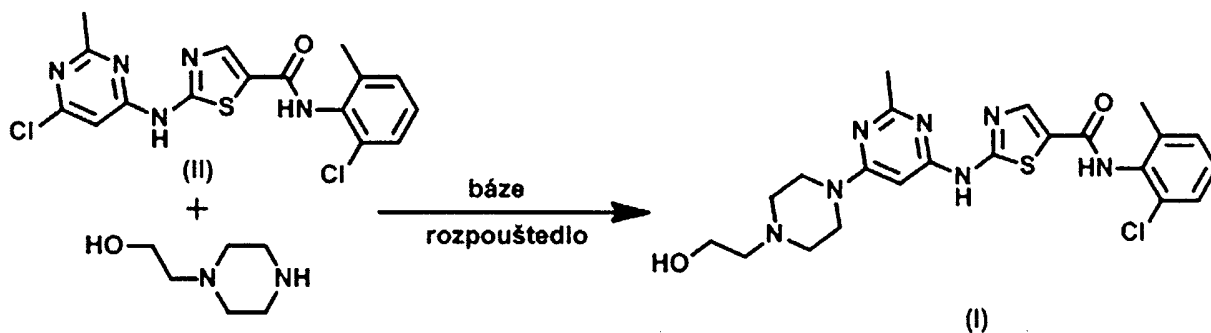
- 1) Způsob přípravy bezvodého dasatinibu v polymorfní formě N-6 vzorce I, charakterizovaný reflexemi v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,8; 12,3; 13,2; 13,8; 16,7; 21,0; 24,3 a $24,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta,



(I)

vyznačující se tím, že sestává z následujících kroků:

- přípravy a izolace dasatinibu ve formě solvátu nebo v nesolvatované formě
 - rozpuštění dasatinibu z kroku a) v krystalizačním rozpouštědle ze skupiny nižších alkoholů
 - přidání kosolventu ze skupiny acetonitrilu a propionitrilu, nebo jejich směsi, a izolace krystalického dasatinibu v polymorfní formě N-6.
- 2) Způsob přípravy podle nároku 1 vyznačující se tím, že v kroku a) se dasatinib připraví reakcí sloučeniny vzorce II a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu



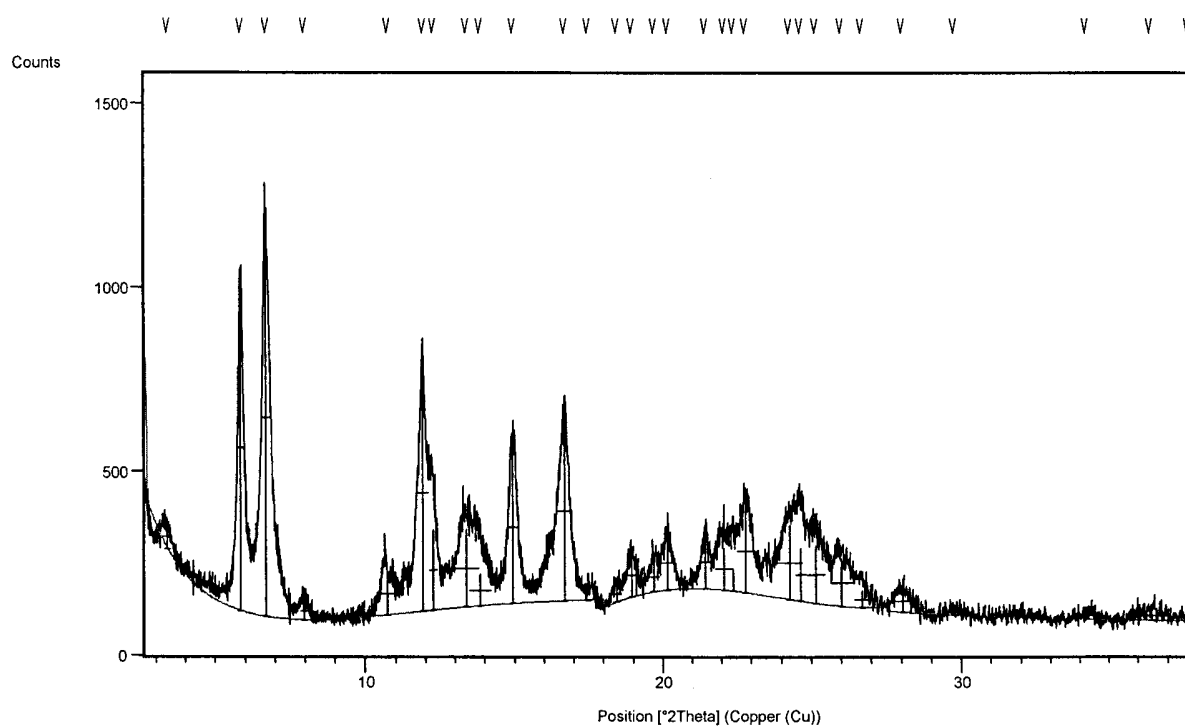
v přítomnosti báze diisopropylethylaminu a ve vhodném rozpouštědle ze skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel, vyšších alkoholů nebo diolů.

- 3) Způsob přípravy podle nároku 1-2, vyznačující se tím, že se ze skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel použije *N*-methyl-2-pyrrolidon-NMP, dimethylformamid-DMF, *N,N*-dimethylacetamid-DMA, dimethylsulfoxid-DMSO, formamid-FA, dimethylpropylen urea-DMPU nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon-DMI a izolace dasatinibu se provede vysrážením z reakční směsi přidáním rozpouštědla ze skupiny acetonitril nebo propionitril.
- 4) Způsob přípravy podle nároku 3, vyznačující se tím, že se ze skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel použije NMP, DMSO, DMPU nebo DMI a izolace dasatinibu se provede vysrážením z reakční směsi přidáním acetonitrilu.
- 5) Způsob přípravy podle nároku 1-2, vyznačující se tím, že se ze skupiny vyšších alkoholů nebo diolů použije isoamylalkohol, nebo 1,3-propandiol a izolace dasatinibu se provede krystalizací z reakční směsi.
- 6) Způsob přípravy podle nároku 1-5, vyznačující se tím, že se dasatinib izoluje ve formě *N*-methylpyrrolidonového solvátu-NM, isoamylalkoholového solvátu (SI) či 1,3-propandiolového solvátu (SP).
- 7) Způsob přípravy podle nároku 6, vyznačující se tím, že se dasatinib izoluje ve formě *N*-methylpyrrolidonového solvátu, vykazující následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,9; 6,7; 11,9; 15,0; 16,7; 24,7 a $25,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
- 8) Způsob přípravy podle nároku 6, vyznačující se tím, že se dasatinib izoluje ve formě isoamylalkoholového solvátu-SI, vykazující následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,7; 10,4; 11,4; 12,6; 17,4; 20,4; 23,0 a $26,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
- 9) Způsob přípravy podle nároku 6, vyznačující se tím, že se dasatinib izoluje ve formě 1,3-propandiolového solvátu-SP, vykazující tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 6,0; 12,0; 15,1; 18,0; 21,3; 23,0; 24,1; 24,6 a $28,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

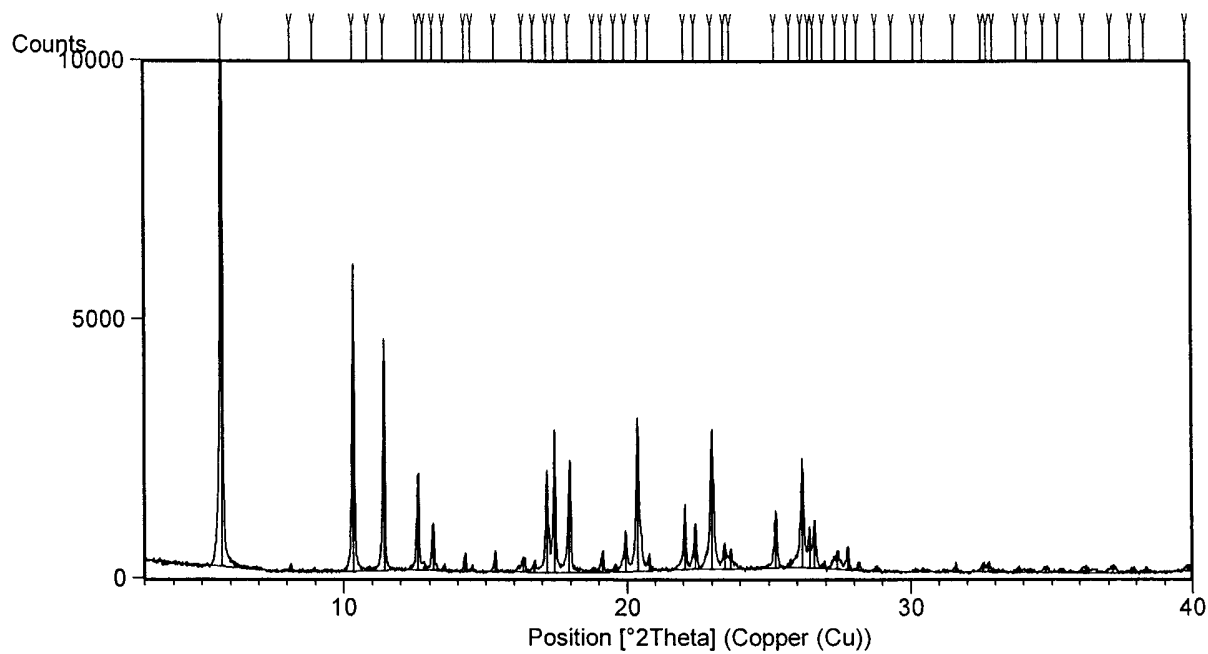
- 10) Způsob přípravy podle nároku 1-9, vyznačující se tím, že se jako krystalizační rozpouštědlo ze skupiny nižších alkoholů použije methanol, ethanol nebo isopropanol v množství 10-30 násobku hmotnostnímu vzhledem k hmotnosti dasatinibu.
- 11) Způsob přípravy podle nároku 10, vyznačující se tím, že se jako krystalizační rozpouštědlo použije methanol.
- 12) Způsob přípravy podle nároku 1-11, vyznačující se tím, že se jako kosolvent použije acetonitril v množství $\frac{1}{2}$ -1 násobku objemu použitého krystalizačního rozpouštědla.

1/4

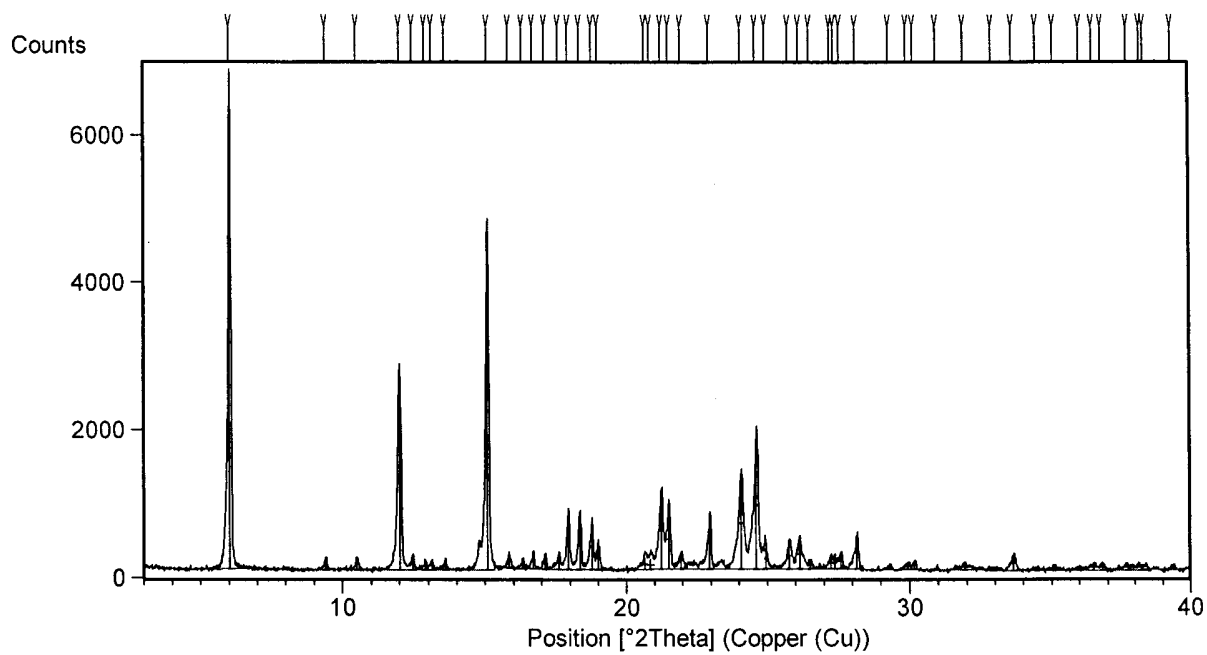
Obrázek 1: RTG záznam NMP solvátu (NM)



Obrázek 2: RTG záznam isoamylalkoholového solvátu (SI)



Obrázek 3: RTG záznam 1,3-propandiolového solvát (SP)



Obrázek 4: RTG záznam bezvodé N-6 formy.

