

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

303 627

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 209/68 (2006.01)

C07C 211/30 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-770**
(22) Přihlášeno: **25.11.2011**
(40) Zveřejněno: **16.01.2013**
(Věstník č. 3/2013)
(47) Uděleno: **05.12.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.01.2013**
(Věstník č. 3/2013)

(56) Relevantní dokumenty:

US 2007/0043243 A; WO 2007/127449 A; WO 2009/002427 A.

IP.COM JOURNAL, 2011-03-25, XP013144491; Tetrahedron Letters, Vol. 49 (1), 2007, str. 13-15, Practical synthesis of the calcimimetic agent, cinacalcet; XP022374243.

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Vlasáková Růžena, Dobřichov, pošta Pečky, CZ

Hájíček Josef, Nehvizdy, CZ

(74) Zástupce:

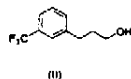
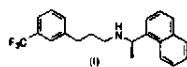
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby Cinacalcetu

(57) Anotace:

Způsob výroby Cinacalcetu vzorce I a jeho farmaceuticky
přijímatelných solí, který spočívá v přímé alkylaci (R)-(1-
naftyl)ethylaminu vzorce III 3-(
(trifluoromethyl)fenyl]propanolem vzorce II, v přítomnosti
katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle.

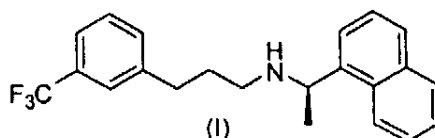


CZ 303627 B6

Způsob výroby Cinacalcetu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby Cinacalcetu vzorce I, chemicky N-[(1R)-1-(naftyl)ethyl]-3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propan-1-aminu, a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, např. hydrochloridu.



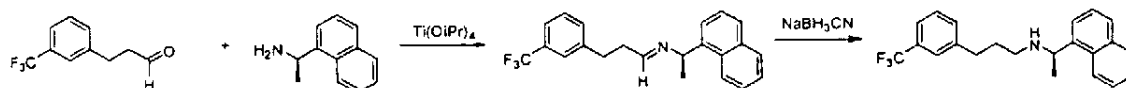
Dosavadní stav techniky

Cinacalcet ve formě hydrochloridu se prodává pod značkou Mimpara. Je schválený pro léčbu sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů s onemocněním ledvin a také k léčbě hyperkalcémie u pacientů s rakovinou příštítných tělísek.

Patent US 6 011 068 uvádí skupinu arylalkylaminů, v které je zahrnut i Cinacalcet a obecně jeho farmaceuticky přijatelné soli. patent US 6 211 244 již popisuje konkrétně Cinacalcet. Tento patent také ukazuje možnou syntézu látek analogické struktury k Cinacalcetu, a to využitím redukční aminace spočívající v kondenzaci příslušného aromatického aldehydu nebo ketonu s vhodným arylaminem, následovanou redukcí hydridovým činidlem. Amin lze kondenzovat také s nitrilem v přítomnosti diisobutyl aluminium hydridu, což vede k přípravě příslušného iminu, který se opět redukuje. Tento proces je popsán v patentu US 5 504 253.

Příprava Cinacalcetu, popsaná v Drugs of the future 2002, 27(9), 831 až 836, zahrnuje reakci (R)-(1-naftyl)ethylaminu s 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propionaldehydem v přítomnosti titaniu tetraisopropoxidu, za vzniku příslušného iminu, který je nakonec redukován kyanoborohydridem v ethanolu (viz schéma 1).

Schéma 1:

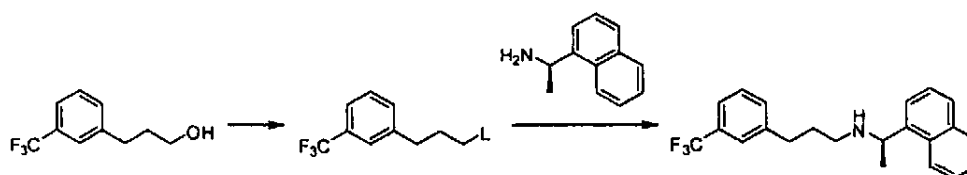


Příprava výchozího aldehydu je popsána v Tetrahedron letters 2004, (45), 8355 až 8358, jako redukce 3-(trifluormethyl) skořicové kyseliny na příslušný alkohol následovaná oxidací na žádaný aldehyd.

Výše zmíněné postupy vyžadují reagenty jako titaniu tetraisopropoxid nebo DIBAL, které nejsou vhodné pro velkoobjemové výroby a zvyšují nebezpečnost a obtížnost procesu. Patentová přihláška WO 2008/035 212 uvádí alternativní postup přípravy 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]-propionaldehydu oxidací příslušného alkoholu radikálovým činidlem TEMPO.

Další možnost přípravy Cinacalcetu uvedená v patentu US 7 250 533 spočívá v převedení alkoholové skupiny 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolu na dobře odstupující skupinu a následně N-alkylaci (R)-(1-naftyl)ethylaminu, jak je znázorněno v následujícím schématu 2.

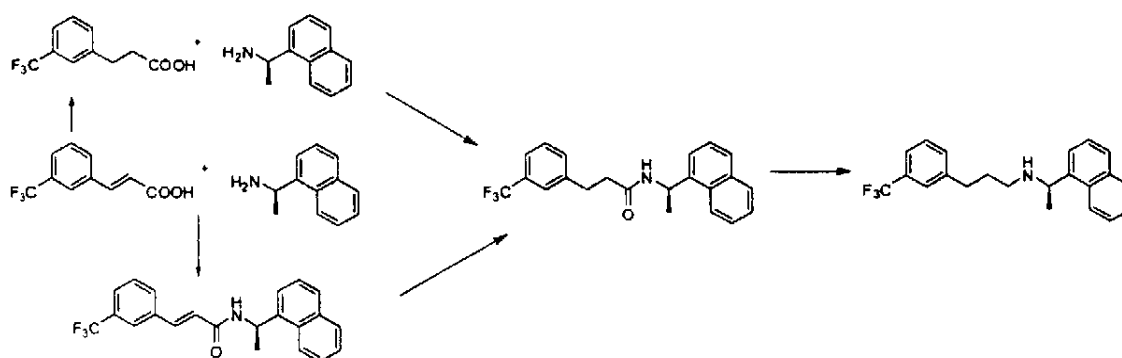
Schéma 2:



L = dobře odstupující skupina

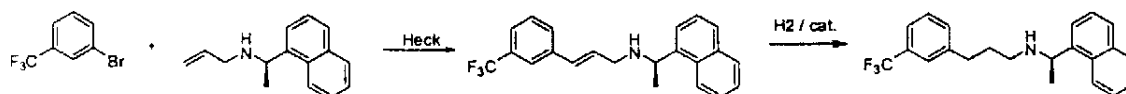
Patentová přihláška US 2007/259964 a článek v Tetrahedron letters, 2008, (49), 13 až 15, popisují proces přípravy Cinacalcetu zahrnující redukci kyseliny 3-(trifluormethylfenyl)skořicové na 3-(3-trifluormethylfenyl)propanovou kyselinu, která se reakcí s (R)-(1-naftyl)ethylaminem převede na příslušný amid a jeho redukcí se připraví Cinacalcet (viz schéma 3).

Schéma 3:



Patent US 7 393 967 uvádí přípravu Cinacalcetu s využitím Heckovi reakce 3-bromotrifluorotoluenu s (R)-N-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)prop-2-en-1-aminem. Vzniklý nenasycený derivát Cinacalcetu je pak převeden na žádny produkt hydrogenací (viz schéma 4).

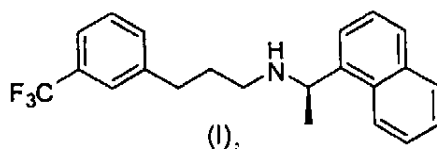
Schéma 4:



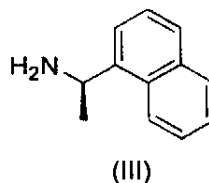
Několik dalších patentových přihlášek z poslední doby jsou variacemi na výše zmíněné postupy lišící se zařízením N-chránících skupin nebo substituentu na propylový řetězec. Všechna taková řešení však zvyšují potřebný počet kroků v syntéze Cinacalcetu.

Podstata vynálezu

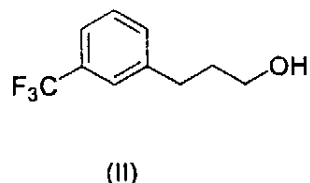
Předmětem vynálezu je nový efektivní postup výroby Cinacalcetu vzorce I a jeho farmaceuticky přijatelných solí



který spočívá v přímé alkylaci (R)-(1-naftyl)ethylaminu vzorce III



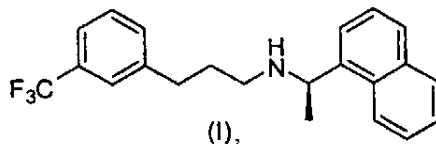
alkoholem, konkrétně 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolem vzorce II,



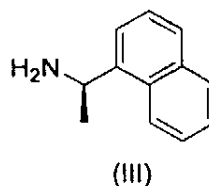
v přítomnosti katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle.

Detailní popis vynálezu

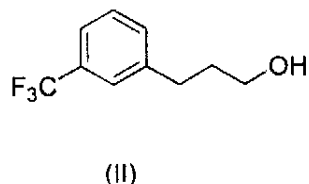
Předmětem vynálezu je nový efektivní postup výroby Cinacalcetu vzorce I a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí



který spočívá v přímé alkylaci (R)-(1-naftyl)ethylaminu vzorce III



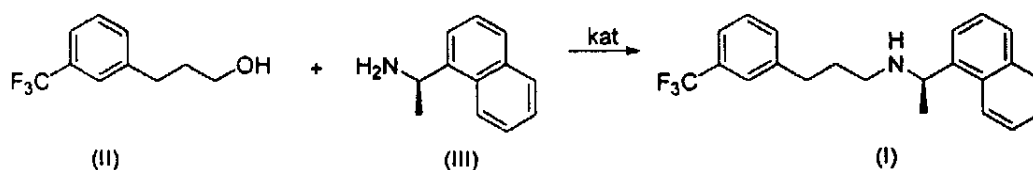
alkoholem, konkrétně 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolem vzorce II,



v přítomnosti katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle.

Nový způsob syntézy Cinacalcetu vzorce I je znázorněn na následujícím schématu 5.

Schéma 5:



Výchozí látkou je přímo 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanol vzorce II, který je reagován s (R)-
 (1-naftyl)ethylaminem vzorce III za přítomnosti katalyzátoru. Takovým katalyzátorem jsou katalyzátory na bázi přechodového kovu jako např. Fe, Cu, Au, Pd, Ru, Rh, Re, Ir. Ve výhodném provedení se používají katalyzátory na bázi Ru, Ir, zejména [dichlor(pentamethylcyclopentadienyl)-
 iridium(III)dimer] = $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ a $[\text{Ru}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$. Katalyzátor je používán v množství 0,4 až 5 % mol vzhledem k výchozí látce. Alkylace se provádí v inertním organickém rozpouštědle jako jsou např. aromatické uhlovodíky, zejména toluen.

Reakce se provádí v rozmezí teplot 80 až 130 °C, výhodně při teplotách 100 až 110 °C

Takto připravenou surovinou bázi Cinacalcetu vzorce I lze izolovat a posléze převést na příslušnou farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ve výhodném provedení se příslušná sůl připravuje bez izolace báze. Po přidavku příslušné kyseliny buď ve vodě, nebo v organickém rozpouštědle přímo do reakční směsi po alkylaci se připraví sůl cinacalcetu, která z reakční směsi přímo vykrystaluje, nebo se před krystalizací přidá vhodný kosolvent.

Takový postup vede k farmaceuticky použitelné soli ve vysoké čistotě a výtěžku.

V preferovaném provedení se alkylace provádí v toluenu za přítomnosti katalyzátoru, kterým je [dichlor(pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) dimer] při teplotě 100 až 110 °C. Pak se reakční směs naředí kosolventem, kterým je ethylacetát a k reakční směsi se přidá chlorovodík v organickém rozpouštědle, např. v etheru. Z reakční směsi se izoluje příslušný hydrochlorid v 75 % a čistotě HPLC vyšší než 99,5 %. V případě potřeby se produkt může krystalovat, např. z ethylacetátu.

Nový způsob výroby Cinacalcetu a jeho soli je jednostupňový, pro alkylaci není na rozdíl od dříve popsanych postupů nutno převádět málo reaktivní hydroxylovou skupinu na jinou lépe odstupující skupinu a umožňuje získání Cinacalcetu a jeho soli ve vysokém výtěžku a s čistotou vhodnou po farmaceutické použití.

Takové uspořádání je při výrobě výhodné, protože dochází k úspoře výrobního času a nákladů.

Příklady provedení vynálezu

Příprava Cinacalcet hydrochloridu

Příklad 1

Do baňky se naváží 6,12 g (35,7 mmol) (R)-1-(1-naftyl)ethylaminu a 8,02 g (39,3 mmol) 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanu. Směs se naředí 16 ml toluenu, a přidá se 0,14 g (0,5 % mol) $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$. Směs je zahřívána 6 hodin pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku v lázni o $t = 110$ °C. Po schladnutí se směs naředí 80 ml ethylacetátu a během 5 min se přikape roztok

chlorovodíku v diethyletheru. Vzniklá suspenze se míchá 1 h za laboratorní teploty a 1 h v ledové lázni. Po odsátí, promytí 10 ml ethylacetátu a dosušení (2,5 h ve vakuové sušárně při 45 °C) se získá 10,53 g (75 %) Cinacalcet hydrochloridu (odpovídající formě A) o čistotě 99,52 % (HPLC). V případě potřeby se produkt přečistí krystalizací z ethylacetátu.

5

Po stanovení HPLC byla použita kolona Gemini C-18 s reversní fází o délce 150 mm a průměru 3 mm, jako eluent methanol, acetonitril a pufr o pH = 9,5, detekce 220 nm.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,11 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 7,55 – 7,44 (m, 4H), 5,40 – 5,21 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,6 (m, 3H), 2,02 (pent, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CHCH₃);

¹³C NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 142,23, 134,09, 133,32, 132,39 (q, *J*_{CF} = 1,2 Hz), 130,26, 129,33, 129,04 (q, *J*_{CF} = 31,3 Hz), 128,88, 128,86, 126,88, 126,12, 125,50, 124,69 (q, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 124,33, 124,21 (q, *J*_{CF} = 272,1 Hz), 122,77 (q, *J*_{CF} = 3,9 Hz), 122,58, 52,02, 44,65, 31,48, 27,02, 19,92.

Příklad 2

20

Do baňky se naváží 173 mg (1 mmol) (R)-1-(1-naftyl)ethylaminu a 200 mg (1 mmol) 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolu. Směs se naředí 2 ml suchého toluenu, a přidá se 28 mg (5 % mol) katalyzátoru [Ru(*p*-cymen)Cl₂]₂ a 52 mg (10 % mol) bis[(2-difenyolphosphino)fenyl]etheru. Směs je zahřívána 18 hodin pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku v lázni o *t* = 110 °C. Po vychladnutí je do reakční směsi přidán 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po odpaření na rotační vakuové odparce produkt rozmícháním se 3 ml ethylacetátu. Odsátím získáno 230 mg (60 %) Cinacalcet hydrochloridu.

Příklad 3

30

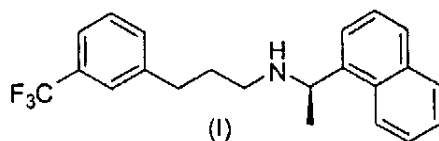
Do baňky se naváží 2,51 mg (14,7 mmol) (R)-1-(1-naftyl)ethylaminu a 3,01 g (14,7 mmol) 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolu. Směs se naředí 6 ml toluenu a přidá se 53 mg (0,45 % mol) [IrCp*Cl₂]₂. Směs je zahřívána 20 hodin pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku v lázni o *t* = 110 °C. Po schladnutí se reakční směs naředí směsí hexanu a ethylacetátu. Po přidání roztoku chlorovodíku v diethyletheru se vytvoří pevná sůl, jejímž odsátím se získá 4,83 g (83 %) Cinacalcet hydrochloridu o čistotě 97,8 % (HPLC). Pro stanovení HPLC byla použita metoda uvedená v příkladu 1.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

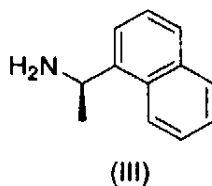
45

1. Způsob výroby Cinacalcetu vzorce I a jeho farmaceuticky přijatelné soli

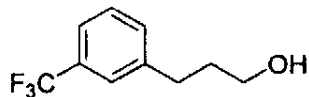


50

vyznačující se tím, že (R)-1-(1-naftyl)ethylaminu vzorce III



se přímo alkyluje 3-[3-(trifluormethyl)fenyl]propanolem vzorce II



(II)

v přítomnosti katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle a následně se Cinacalcet vzorce I převede na jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob výroby podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že katalyzátor je na bázi přechodových kovů, Ru, Ir.
3. Způsob výroby podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že katalyzátorem je [dichlor-(pentamethylcyklopentadienyl)iridium(III) dimer] nebo [Ru(p-cymen)Cl₂]₂.
4. Způsob výroby podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství katalyzátoru je v rozmezí 0,4 až 5 % molárních.
5. Způsob výroby podle nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inertním organickým rozpouštědlem je toluen, přičemž alkylace se provádí při teplotě v rozmezí 80 až 130 °C.
6. Způsob výroby podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se alkylace provádí při teplotě v rozmezí 100 až 110 °C.
7. Způsob výroby podle nároků 1 až 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je sloučenina vzorce II v přebytku 1,1 ekvivalentu vůči sloučenině vzorce III.
8. Způsob výroby podle nároků 1 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelnou solí je hydrochlorid.

Konec dokumentu
