

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2014-941

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/46 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2014**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.06.2016**
(Věstník č. 26/2016)

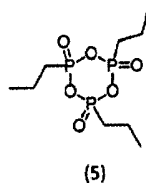
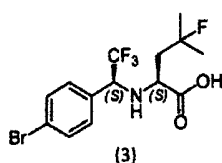
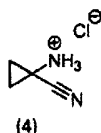
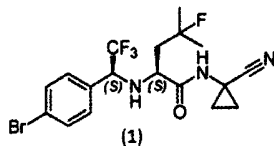
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Peter Babiak, 08001 Prešov, SK
Josef Zezula, Dobrouťov, p. Polná, CZ

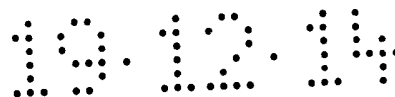
(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Příprava vysoce čistého intermediátu pro syntézu Odanacatibu

(57) Anotace:
Způsob výroby (S)-2-(((S)-1-(4-bromofenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-N-(1-cyanocyklopropyl)-4-fluoro-4-methylpentanamidu vzorce 1, který je intermediátem pro syntézu Odanacatibu, reakcí kyseliny vzorce 3 nebo jejich solí se sloučeninou vzorce 4, přičemž reakce probíhá v rozpouštědle za přítomnosti anhydridu kyseliny *n*-propanfosfonové vzorce 5 a báze.



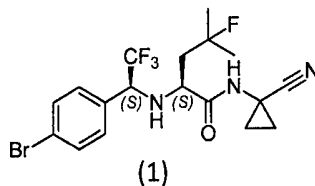
CZ 2014 - 941 A3



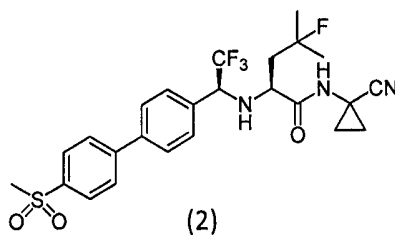
Příprava vysoce čistého intermediátu pro syntézu Odanacatibu

Oblast techniky

Vynález se týká vylepšeného procesu přípravy a čištění (S)-2-(((S)-1-(4-bromofenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-N-(1-cyanocyklopropyl)-4-fluoro-4-methylpentanamidu



Tato sloučenina je pokročilým intermediátem pro syntézu Odanacatibu – inhibitoru cathepsinu K struktury, který byl vyvinut firmou Merck pro léčbu osteoporózy (WO2003/075836).

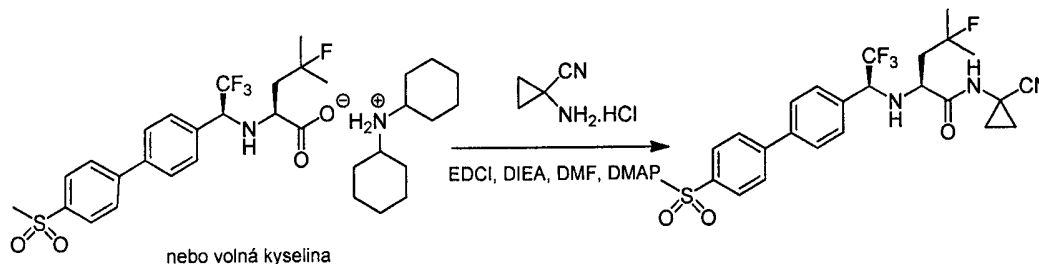


Dosavadní stav techniky

Amidový kapling kterým se připravují deriváty typu 1 se v základním patentu (WO2003/075836) byl prováděn s následující aktivačními činidly: PyBOP (benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)fosfoniumhexafluorofosfát, HATU(o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorofosfát nebo EDCI (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimide hydrochlorid).

Patent firmy Merck Frosst (WO2008/119176) uvádí použití následujících aktivačních činidel N-hydroxysuccinimidu, 2-hydroxypyridinu, N-hydroxyftalimidu, carbonyldiimidazolu (CDI), HOBt (hydroxybenzotriazol) a činidlem je karbodiimid nebo fosfoniová či uroniová sůl. Specificky je upřednostňován EDCI (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorid).

Schéma 1:



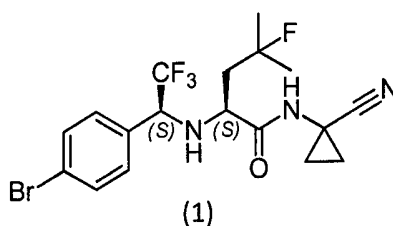
Další procesní patent (WO2012/148555) pro kapling ve schématu 1 nárokuje širokou škálu činidel na bázi benzotriazolu a také karbodiimidové deriváty jako je EDCI za použití pyridinových bází.

Tato dosud používaná činidla však vykazovala poměrně vysokou toxicitu a dále ve vodě nerozpustné vznikající vedlejší produkty působí komplikace izolace a čištění produktu amidace.

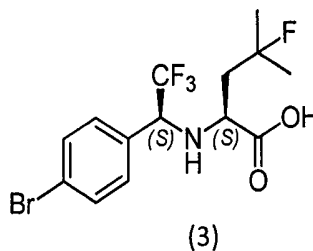
Podstata vynálezu

Vyzkoušením různých činidel, bází, rozpouštědel jsme zjistili, že nejvhodnějším činidlem pro amidový kapling ve Schématu 2 je komerčně dostupný cyklický anhydrid T3P (anhydrid *n*-propanfosfonové kyseliny). Toto činidlo má oproti benzotriazolovým, uroniovým a karbodiimidovým derivátům výhodu nižší toxicity a také vedlejší produkty jsou vodorozpustné a tudíž nekomplikují izolaci a čištění produktu amidového kaplingu. Snazší oddělení vedlejších produktů se projeví zejména ve vyšší čistotě meziprojektu 1 a vyšším výtěžku. Také odpadá riziko používání potenciálně explozivního činidla HOBt (K. D. Wehrstedt et al., *J Hazardous Materials* (2005), A126, 1-7).

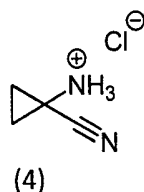
Předložený vynález se týká způsobu výroby (S)-2-(((S)-1-(4-bromofenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-N-(1-cyanocyklopropyl)-4-fluoro-4-methylpentanamidu vzorce 1



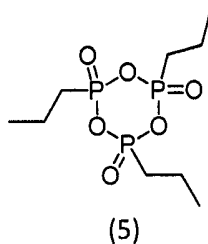
reakcí kyseliny nebo jejich solí vzorce 3



se sloučeninou vzorce 4:



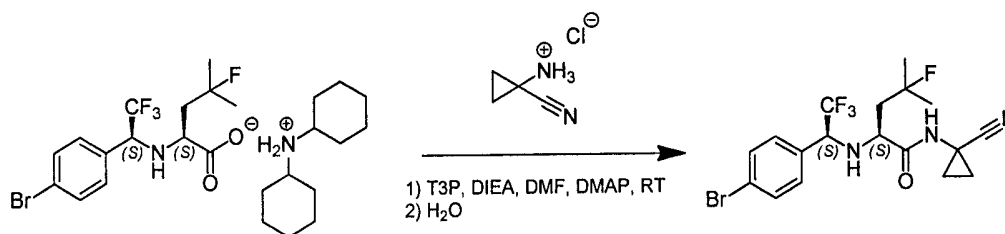
přičemž reakce probíhá za přítomnosti anhydridu kyseliny *n*-propanfosfonové vzorce 5, rozpouštědla a báze:



Dále v reakční směsi je přítomný *N,N*-dimethylaminopyridin (DMAP). Rozpouštědlem při této reakci je výhodně dimethylformamid (DMF) a báží je výhodně diisopropylethylamin (DIEA).

Detailní popis vynálezu

Schéma 2:



Optimalisovaný postup využívá výše uvedených výhod T3P, přídavek *N,N*-imethylaminopyridinu (DMPA) slouží k urychlení reakce. Reakce je s výhodou



prováděna v *N,N*-dimethylformamidu (DMF) kdy po ukončení reakce se získá produkt o vysoké čistotě a výtěžku pomalým přidáním vody do reakční směsi.

Příklady provedení

Příklad 1: EDC

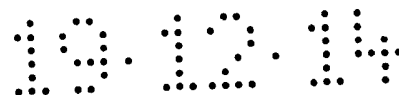
Karboxylát (1 g, 1,82 mmol), 1-amino-1-cyclopropanekarbonitril hydrochlorid (0,216 g, 1,82 mmol) a pyridinu (0,25 g, 5,5 mmol) se suspendoval v DMF (8,5 ml) a suspenze se míchala při laboratorní teplotě 1 hodinu. Potom se reakční směs ochladila na -10 °C a pak byl pomalu přidán EDC (0,4 ml, 2,26 mmol). Reakční směs se při -10 °C míchala 1 hodinu potom 3 hodiny při -5 °C. Potom byla pomalu ohřáta na 35 °C a po 1 hodině byl k ní přidán vodný roztok H₃PO₄ 5 % hmotn. k úpravě pH na hodnotu 7. První podíl precipitát byl izolován filtrací. Filtrát byl ještě naředěn vodou a přes noc vykristaloval druhý podíl produktu. Celkový výtěžek 0,1 g (12,6 %), HPLC čistota 89%.

Příklad 2: HATU v DMF.

Karboxylát (1 g, 1,82 mmol) a 1-amino-1-cyclopropanekarbonitril hydrochlorid (0,216 g, 1,82 mmol) se suspendoval v DMAc (5 ml) a míchaná suspenze se ochladila na 3 °C a pak byl pomalu přidán HATU (0,83 g, 2,2mmol). Reakční směs se pak míchala 15 min a poté byl přidán diisopropylethylamin (DIEA, 1 ml, 5,5 mmol). Směs byla dále míchána 4 hodiny při 5 °C (kontrola pomocí TLC 50/1 chloroform/metanol) potom 3 hodiny při -5 °C. Reakce byla ukončena pomalým přidavkem vody (6 ml) po kapkách při 5 °C a suspenze byla dále 1 hodinu míchána. Precipitát byl izolován filtrací a promyt směsí DMAc-H₂O (10 ml – 10 ml) a sušen za vakua (180 mbar) při 45 °C. Byl získán krystalický produkt 0,66 g (84 %, HPLC 91,00%).

Příklad 3: T3P v EA.

Karboxylát (1 g, 1,82 mmol), 1-amino-1-cyclopropanekarbonitril hydrochlorid (0,216 g, 1,82 mmol) a diisopropylethylamin (DIEA, 1 ml, 5,5 mmol) se suspendoval v DMF (7 ml) a suspenze se míchala 1 hodinu při laboratorní teplotě. Pak byl pomalu přidán T3P 50% roztok v EtOAc (1,16 g, 1,82 mmol po kapkách, během asi 5 min). Reakční směs se pak míchala 16 hodin při laboratorní teplotě. Pak byla směs naředěna



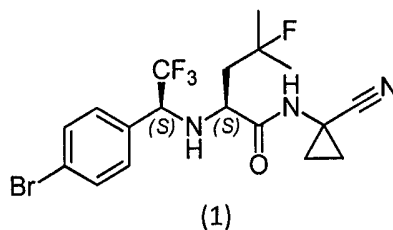
EtOAc (5 ml) a nerozpustný podíl byl odstraněn filtrací. Organická vrstva byla promyta 1x 10 ml vody, 1x 10 ml 5% roztok NaHCO₃, 1x 10 ml solanky a vysušena nad Na₂SO₄. Po filtraci sušidla a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku byl získán pevný produkt (0,81 g, HPLC 72%). Rekrystalizací z toluenu byl získán bílý krystalický produkt (0,47 g, HPLC 99,40%).

Příklad 4: T3P DMF.

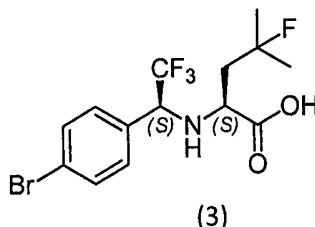
K suspenzi karboxylátu (40 g, 70,48mmol), 1-aminocyclopropan-1-karbonitrilu hydrochloridu (10,02 g, 84,57 mmol) a DMAP (0,86 g, 7,04 mmol) v DIEA (49 ml, 281,92 mmol) a DMF (200 ml) byl během 0,5 hodin přidán 50% roztok T3P v DMF (V=53,8 ml, n=84,57 mmol) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla dále míchána při 22 °C 4 hodiny. Pak byla za míchání (400 otáček/min) přidána voda (280 ml) během 3 hodin. Po přidání vody se suspenze dále míchala 16 hodin při laboratorní teplotě (100 otáček/min). Po 16 hodinách byl skoro bílý krystalický produkt odsát, promyt 100 ml DMF/voda 1:1 obj./obj. a 100 ml vody. Produkt byl sušen 24 hodin při 40 °C vo vákuové sušárně (ca. 180 mbar). Po vysušení byl získán krystalický produkt (30,5 g, 96 %, T_f= 167,8 až169,5 °C, HPLC čistota 96,5%, zbytková rozpouštědla: DIPEA 120 ppm, DMF 1100 ppm, voda 0,10 %, titrace 108,8 %, síranový popel <0,05 %, obsah DMAP <0,01 %).

Patentové nároky

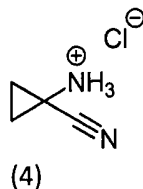
1. Způsob výroby (S)-2-(((S)-1-(4-bromofenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-N-(1-cyanocyklopropyl)-4-fluoro-4-methylpentanamidu vzorce 1



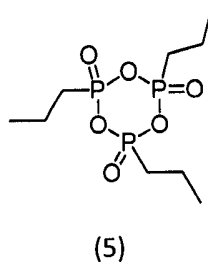
reakcí kyseliny nebo jejich solí vzorce 3



se sloučeninou vzorce 4:

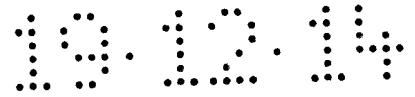


vyznačující se tím, že reakce probíhá v rozpouštědle za přítomnosti anhydridu kyseliny *n*-propanfosfonové vzorce 5 a báze.



2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že je v reakční směsi dále přítomný *N,N*-dimethylaminopyridin.
3. Způsob podle některého z nároků 1 nebo 2 vyznačující se tím, že rozpouštědlem je dimethylformamid.

PV 2014-941



4. Způsob podle některého z předchozích nároků vyznačující se tím, že bází je diisopropylethylamin.