

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **233778**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **418019**

(22) Data zgłoszenia: **19.07.2016**

(51) Int.Cl.

*C07D 409/12 (2006.01)*

*C07D 409/14 (2006.01)*

*C07D 215/14 (2006.01)*

(54) **Sposób wytwarzania brekspiprazolu oraz zastosowanie związków pośrednich  
w sposobie wytwarzania brekspiprazolu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**29.01.2018 BUP 03/18**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**29.11.2019 WUP 11/19**

(73) Uprawniony z patentu:

**ADAMED PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA,  
Pieńków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**RAFAŁ RUSIECKI, Warszawa, PL  
MARCIN ŚNIEŻEK, Warszawa, PL**

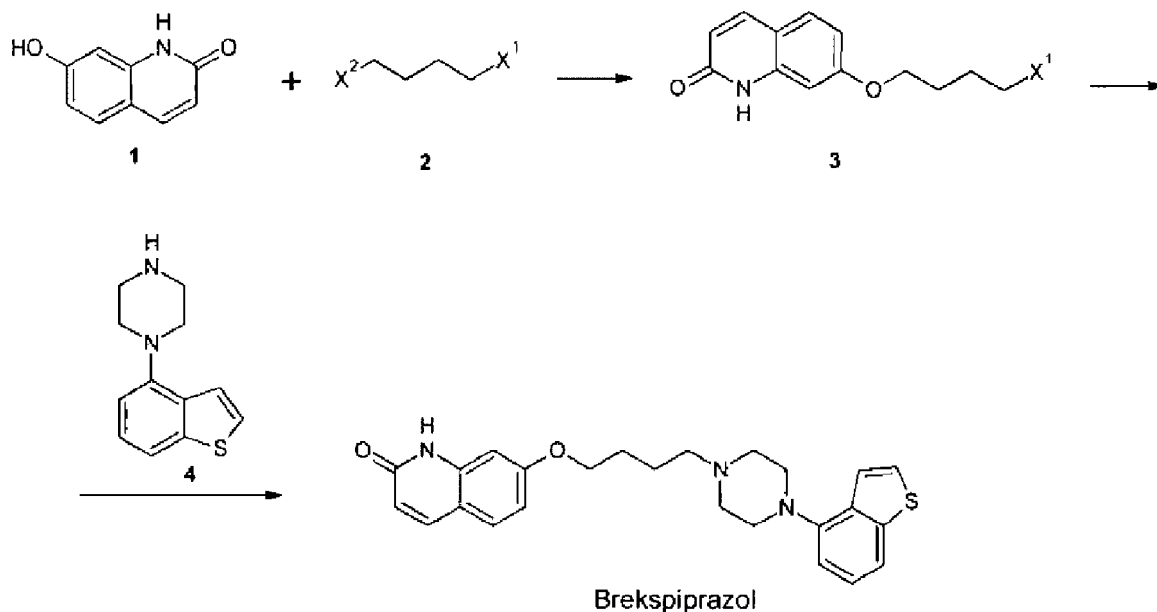
(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Daniel Sulikowski**

**PL 233778 B1**

## Opis wynalazku

Sposób wytwarzania brekspiprazolu oraz zastosowanie związków pośrednich w sposobie wytwarzania brekspiprazolu. Brekspiprazol i jego syntezę ujawniono po raz pierwszy w WO2006112464. Otrzymywanie to polegało na konstrukcji cząsteczki brekspiprazolu z dwóch fragmentów **3** i **4** na drodze reakcji substytucji nukleofilowej pomiędzy grupą odchodzącą  $X^1$  w postaci halogenu a drugorzędową grupą aminową układu piperydyny.



Z kolei substrat do tej reakcji, związek **3**, otrzymywano z wykorzystaniem reakcji 7-hydroksychinolin-2(1H)-onu **1** z odpowiednim dwupodstawionym związkiem **2** w warunkach zasadowych, przy czym grupę  $X^2$  również stanowił halogen.

Identyczne przejście z wykorzystaniem jako grupy odchodzącej  $X^1$  pochodnej halogenowej ujawniono w WO 2013015456, WO 2013035892, WO 2013162046, CN 104447723, CN 104829602, CN 104844585, CN 1050614: CN105440026, CN 105461704, CN 105461703, z wykorzystaniem jako grupy odchodzącej  $X^1$  pochodnej siarczanowej w US2015361099, z wykorzystaniem jako grupy odchodzącej  $X^1$  pochodnej mesylanowej w CN 105399736.

Głównymi problemami, które wiążą się z wykorzystywaniem sposobów znanych ze stanu techniki, jest przede wszystkim powstawanie bardzo trudno usuwalnych zanieczyszczeń, które tworzą się w drodze niekontrolowanych reakcji podstawienia nukleofilowego.

I tak, w procesie wytwarzania związku **3**, główną reakcją uboczną jest wtórna reakcja alkilowania związku **3** kolejną cząsteczką związku **1**. Zadawalających wyników nie daje rozdzielanie reaktywności grup  $X^1$  oraz  $X^2$  poprzez wykorzystanie różnych grup odchodzących o różnej reaktywności.

Dodatkowo, na etapie reakcji pomiędzy związkami **3** i **4**, ze względu na konieczność prowadzenia reakcji w zasadowym środowisku i w podwyższonej temperaturze dochodzi do wtórnej reakcji pomiędzy tymi związkami co również prowadzi do powstawania zanieczyszczeń, które bardzo trudno usunąć wykorzystaniem prostych technik oczyszczania takich, jak krystalizacja.

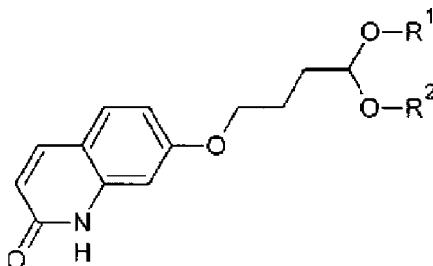
Trudności z oczyszczaniem brekspiprazolu otrzymanego sposobami znanymi ze stanu techniki sprawiają, że finalne wydajności tego związku o czystościach odpowiednich do wykorzystania w preparatach farmaceutycznych są zwykle niezadowalające.

W związku z tym koniecznym jest opracowanie nowego sposobu wytwarzania brekspiprazolu, który z jednej strony będzie dawał produkt końcowy w bardzo czystej postaci, bez konieczności przeprowadzania złożonych procedur oczyszczania, a z drugiej z wysoką wydajnością.

Cel ten rozwiązuje sposób według niniejszego wynalazku z wykorzystaniem sposobu obejmującego etapy tworzenia jonu iminiowego oraz jego następczej redukcji środkiem redukującym. Sposób ten jest schematycznie przedstawiony poniżej:



Ponadto, dodatkowym aspektem niniejszego wynalazku jest zastosowanie związku o poniższym wzorze:



przy czym  $R^1$ ,  $R^2$  oznaczają niezależnie grupy alkilowe zawierające 1 do 5 atomów węgla do wytwarzania 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanal. Ten związek jest wyjątkowo korzystnym związkiem pośrednim w syntezie 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanolu, gdyż poddany hydrolizie w obecności jonów kwasowych daje z bardzo wysokimi, praktycznie ilościowymi, wydajnościami wymieniony aldehyd o wysokiej czystości.

Dzięki sposobowi według wynalazku otrzymuje się brekspiprazol z wysokimi wydajnościami, bardzo wysokimi czystościami. Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest to, że oba etapy tj. etap tworzenia soli iminiowej oraz etap redukcji tej soli do brekspiprazolu można prowadzić w temperaturze pokojowej.

Przykłady

#### I. Otrzymywanie acetalu

##### a) 7-(4,4-dietoksybutoksy)chinolin-2(1H)-on **8**, $R^1=R^2=Et$ (Metoda 1)

Do zawiesiny 10 g (62 mmoli) chinolinonu **1** w 40 ml DMSO dodano kolejno 13 ml (74 mmole) 4-chloro-1,1-dietoksybutanu, 2 g (6 mmoli) TBAB, 10 g (74 mmole) węgla potasu. Mieszaninę ogrzano do 120°C i utrzymywano w tej temperaturze przez godzinę. Po ochłodzeniu do 30°C wylano zawiesinę na 300 ml wody. Mieszano w temperaturze pokojowej przez noc a następnie odsączono osad i przemyto wodą. Krystalizowano z etanolu uzyskując 11 g produktu 7-(4,4-dietoksybutoksy)chinolin-2(1H)-onu o czystości UPLC/MS powyżej 99%, m/z 305. Wydajność 58%.

##### b) 7-(4,4-dietoksybutoksy)chinolin-2(1H)-on **8**, $R^1=R^2=Et$ (Metoda 2)

Do zawiesiny 50 g (310 mmoli) chinolinonu **1** w mieszaninie 100 ml DMF-u i 100 ml wody, dodano kolejno 124 ml (684 mmole) 4-chloro-1,1-dietoksybutanu, 10 g (31 mmoli) TBAB, 50 g (350 mmoli) węgla potasu. Mieszaninę ogrzano do 100°C i utrzymywano w tej temperaturze przez 4 godziny. Po ochłodzeniu do 60°C dodano 300 ml 30% roztworu izopropanolu a, następnie ochłodzono mieszaninę do 25°C. mieszano w tej temperaturze przez 5 h, ochłodzono do temperatury 3°C mieszano przez 2 h, odsączono a następnie przemyto wodą. Krystalizowano z mieszaniny heksan – izopropanol uzyskując 70 g 7-(4,4-dietoksybutoksy)chinolin-2(1H)-onu o czystości UPLC/MS powyżej 99% m/z 305. Wydajność 74%.

##### c) 7-(4,4-dietoksybutoksy)chinolin-2(1H)-on **8**, $R^1=R^2=Me$

Pochodną dimetylową otrzymano analogicznie jak w przykładzie I – Metodą 1, ale stosując 4-chloro-1,1-dimetoksybutan zamiast 4-chloro-1,1-dietoksybutan. Wydajność 52 %.

#### II. Otrzymywanie 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanal **5**

Do roztworu 6,6 mmola dowolnego acetalu z przykładu I w 20 ml DCM dodano 20 ml 3M roztworu HCl. Intensywnie mieszano przez 12 h w temperaturze pokojowej. Odsączono osad, następnie przemyto wodą i nasyconym roztworem  $NaHCO_3$ . Po wysuszeniu otrzymano 1,5 g 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanal. Czystość UPLC/MS 99,95%. Wydajność 100%.

#### III. Otrzymywanie brekspiprazolu

##### a) Warunki 1

1,5 g (6,5 mmola) 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanal z przykładu II zawieszono w 65 ml metanolu. Dodano 746  $\mu$ l kwasu octowego (13 mmoli) i 2 g (7,8 mmola) chlorowodoru 1-(1-benzotiofen-4-yl)piperazyny. Mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej. Dodano 1,65 g (7,8 mmola) triacetoksyborowodoru sodu w jednej porcji. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej dodano kolejną porcję 1,65 g (7,8 mmola) triacetoksyborowodoru sodu. Reakcję prowadzono przez kolejną godzinę w temperaturze pokojowej. Wylano na 120 ml 1M HCl, wypadł osad, który odsączono i przemyto wodą. Otrzymano 2,4 g surowego produktu o czystości UPLC/MS 93%.

Po krystalizacji z 70% etanolu otrzymano 1,72 g brekspiprazolu o czystości UPLC/MS 99,3%, m/z=433. Wydajność 61%.

**c) Warunki 2**

1,5 g (6,5 mmola) 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanalul przykłądu II zawieszono w 50 ml metanolu. Dodano 559 µl kwasu octowego (9,7 mmola) i 1,65 g (6,5 mmola) chlorowodoru 1-(1-benzotiofen-4-ylo)piperazyny. Mieszano przez 15 min w temperaturze 35°C. Dodano 1,38 g (6,5 mmola) triacetoksyborowodoru sodu w jednej porcji. Po 5 minutach mieszania w 35°C dodano kolejną porcję 1,38 g (6,5 mmola) triacetoksyborowodoru sodu i po 5 minutach jeszcze jedną 1,38 g (6,5 mmola). Reakcję prowadzono jeszcze przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Wylano na 100 ml IM HCl, wypadł osad, 30 który odsączono i przemyto wodą. Otrzymano 2,7 g surowego produktu czystości UPLC/MS 96%

Produkt poddano dwukrotnej krystalizacji. Pierwsza z 70% etanolu i druga z dodatkiem 1,2 równoważnika NaOH z 50% etanolu. Otrzymano produkt o czystości 99,84% z wydajnością 62%.

**IV. Porównanie czystości brekspiprazolu otrzymanego sposobem według wynalazku z brekspiprazolem otrzymanym sposobem według stanu techniki.**

Brekspiprazol porównawczy otrzymano zgodnie z procedurą ujawnioną w WO 2006112464A1 w Przykładzie 1. Zgodnie z zamieszczonym tam przepisem, przerób mieszaniny reakcyjnej polegał na jej wylaniu na wodę, odsączeniu produktu, a następnie krystalizacji z 70% etanolu. Wydajność procesu 52%. Czystość tak otrzymanego brekspiprazolu, uzyskana drogą analizy UPLC w warunkach opisanych poniżej wyniosła 92.87%.

Analogicznie, surową próbkę brekspiprazolu otrzymaną w Warunkach 1 w punkcie III powyżej podano krystalizacji z 70% etanolu i otrzymano brekspiprazol z wydajnością całkowitą procesu 61% o czystości 99.69%.

W przedstawionych wynikach wyraźnie widać, że sposób według wynalazku nie tylko daje brekspiprazol z wyższą wydajnością (nawet porównując z Warunkami 1, które pozwalają otrzymać produkt z niższą wydajnością niż Warunki 2), ale także czystość tak otrzymanego brekspiprazolu jest istotnie wyższa 99.69% vs. 92.87%.

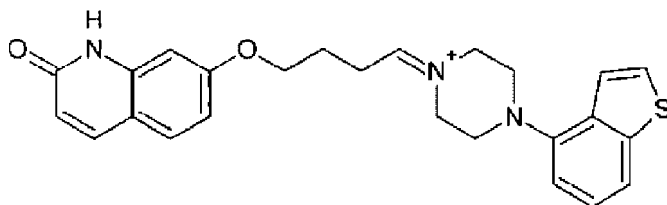
**Warunki analizy UPLC**

Analizy prowadzone były na sprzęcie Waters Aquity UPLC, detector SQD; Kolumna Waters BEHC18 1,7 µm 100 mm x 2,1 mm Faza A: woda, amoniak, kwas mrówkowy; Faza B: 100% metanol; Przepływ 0,5 ml/min; Detekcja 210–400 nm; Temp autosamplera 5°C; Temp kolumny 40°C; Elucja gradientowa: 0–4 min %A-80 – %B-20; 4–5,5 min %A0,1 – %B-99,9 krzywa gradientu liniowa. Czas analizy 5,5 min.

## Zastrzeżenia patentowe

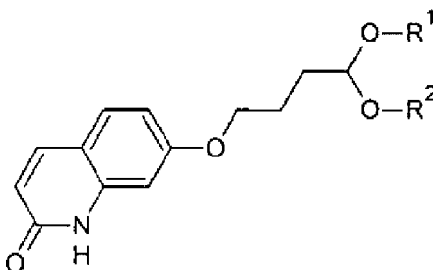
1. Sposób wytwarzania brekspiprazolu obejmujący następujące etapy:
  - a) reakcja 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanalul z 1-(1-benzotiofen-4-ylo)piperazyną lub jej solą w rozpuszczalniku obecności katalizatora kwasowego;
  - b) redukcja soli iminiowej utworzonej w etapie a) za pomocą środka redukującego w rozpuszczalniku ewentualnie w obecności katalizatora kwasowego,
2. Sposób według zastrz. 1, przy czym katalizatorem jest kwas octowy.
3. Sposób według powyższych zastrzeżeń, przy czym w etapie a) reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku wybranym spośród chlorku metylenu, dichloroetanu, metanolu, etanolu THF, DMF oraz acetonitrylu.
4. Sposób według zastrz. 3, przy czym rozpuszczalnikiem jest metanol.
5. Sposób według powyższych zastrzeżeń, przy czym w etapie a) 1-(1-benzotiofen-4-ylo)piperazynę stosuje się w postaci soli chlorowodoru.
6. Sposób według zastrz. 2-5, przy czym kwas octowy stosuje się w ilości 1-3 równoważników w stosunku do aldehydu.
7. Sposób według powyższych zastrzeżeń, przy czym środek redukujący w etapie b) jest wybrany z grupy składającej się z NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>4</sub> oraz H<sub>2</sub>/Pd.
8. Sposób według zastrz. 7, przy czym środkiem redukującym jest NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

9. Sposób według powyższych zastrzeżeń, przy czym reakcję redukcji w etapie b) prowadzi się w rozpuszczalniku wybranym spośród chlorku metylenu, dichloroetanu, metanolu, etanolu, THF, EtOH, DMF oraz acetonitrylu.
10. Sposób według zastrz. 9, przy czym rozpuszczalnikiem jest metanol.
11. Sposób według powyższych zastrzeżeń, przy czym zarówno etap a) jak i etap b) prowadzi się w temperaturze pokojowej.
12. Zastosowanie chlorowodoru o wzorze:



do wytwarzania brekspiprazolu.

13. Zastosowanie związku o wzorze:



przy czym  $R^1$ ,  $R^2$  oznaczają niezależnie, grupy alkilowe zawierające 1 do 5 atomów węgla do wytwarzania 4-[(2-okso-1,2-dihydrochinolin-7-yl)oksy]butanal.