

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2014-177

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



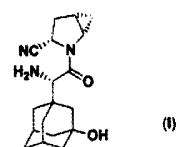
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.03.2014**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **07.10.2015**
(Věstník č. 40/2015)

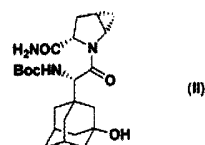
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10- Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Josef Černý, Slaný, CZ
Aleš Halama, Pardubice, CZ
Jan Stach, Praha 9, CZ

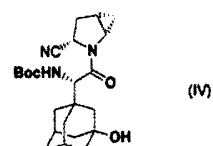
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(I)



(II)



(IV)

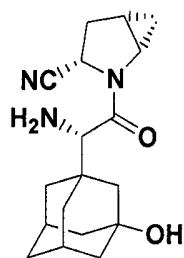
(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby saxagliptinu

(57) Anotace:
Předložené řešení se týká zlepšeného způsobu výroby antidiabetika saxagliptinu vzorce I, který je novým a účinným dipeptidyl peptidasa – 4 inhibitorem (DPP-4) vhodným do kombinální léčby tam, kde monoterapie perorálními antidiabetiky selhává. Způsob výroby saxagliptinu vzorce I zahrnuje reakci intermediátu vzorce II, kde Boc je terc-butyloxykarbonyl, se silylačním činidlem za přítomnosti báze, výhodně pyridinu, přičemž se použije silylační činidlo, které zavádí trimethylsilylovou skupinu. Takto vzniklý meziprodukt je dále dehydratován pomocí fosforoxychloridu v přítomnosti imidazolu za vzniku Boc-saxagliptinu vzorce IV, který se deprotekcí v kyselém prostředí převede na saxagliptin vzorce I.

Způsob výroby saxagliptinu

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby antidiabetika saxagliptinu vzorce I,



(I)

který je nový a účinný dipeptidyl peptidase – 4 inhibitor (DPP-4) vhodný do kombinační léčby tam, kde monoterapie perorálními antidiabetiky selhává. Účinná látka je obsažena vprodávané lékové formě Onglyza firmy Bristol-Myers Squibb.

Dosavadní stav techniky

Syntéza saxagliptinu (schéma I) byla popsána v základním patentu z roku 2001 (WO 0168603). Proces zahrnuje chránění intermediátu vzorce II pomocí triethylsilylové skupiny, dehydrataci vzniklého meziproductu fosforoxychloridem za přítomnosti imidazolu v pyridinu a deprotekcí Boc (terc-butyloxykarbonyl) chránící skupiny za vzniku saxagliptinu. Nevýhodou je použití drahého triethylsilyl triflátu při velmi nízké teplotě (-78°C) a chromatografické izolace vzniklého produktu.

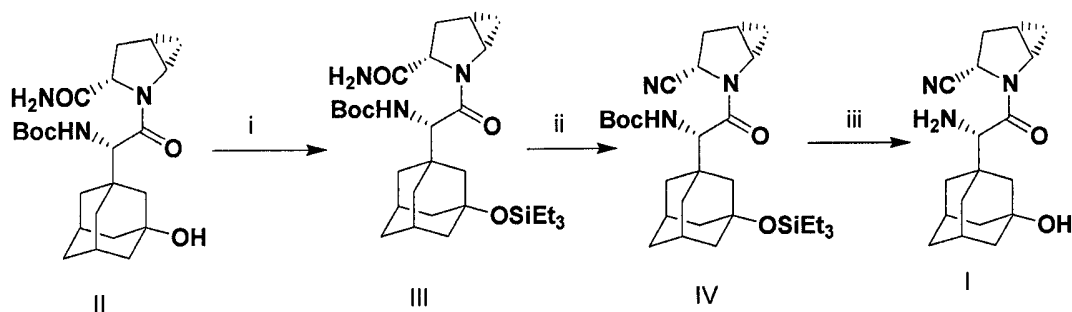
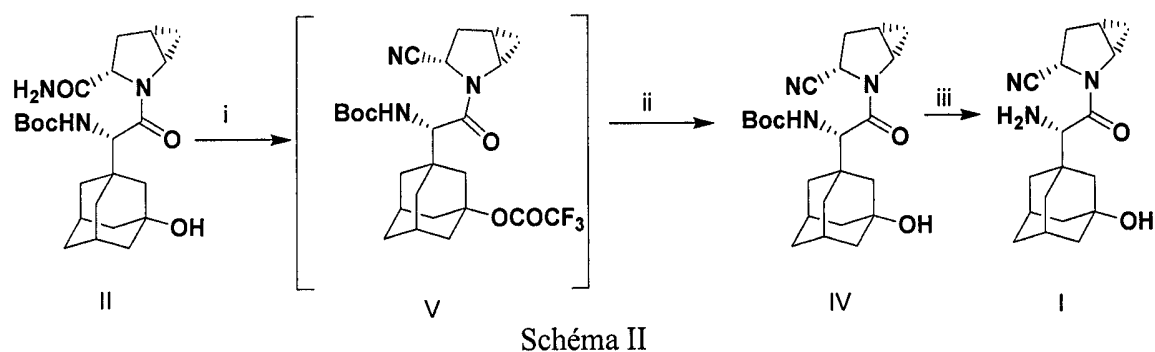


Schéma I

Nový proces firmy Bristol-Myers Squibb využívá trifluoracetanhydrid jako činidlo pro chránění a zároveň jako činidlo pro dehydrataci amidu na nitril (WO 2006020664 , schéma II



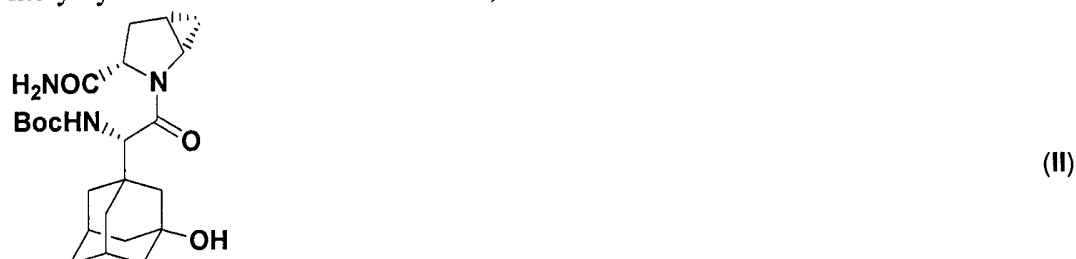
Zlepšený postup nevyžaduje nízkou teplotu, ale používá trifluoracetanhydrid produkující po hydrolýze trifluoroctovou kyselinu, která je významným polutantem a jehož použití je třeba omezit při průmyslové výrobě na nezbytné minimum (Boutonnet JC, Bingham P, Calamari D, de Rooij C, Franklin J, Kawano T, Libre J-M, McCulloch A, Malinverno G, Odom JM, Rusch GM, Smythe K, Sobolev I, Thompson R, Tiedje JM (1999). "Environmental risk assessment of trifluoroacetic acid". *International Journal of Human and Ecological Risk Assessment* 5 (1): 59–124.).

Podstata vynálezu

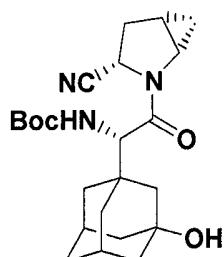
Předmětem podle tohoto vynálezu je zlepšený způsob výroby saxagliptinu vzorce I,



který vychází z intermediátu vzorce II,



který se v jednom kroku chrání pomocí bis(trimethylsilyl)acetamidu (BSA) a takto získaný meziprodukt se bez izolace převede pomocí fosforoxychloridu s imidazolem za přítomnosti pyridinu na Boc-saxagliptin vzorce IV.



(IV)

Při bližším zkoumání výše zmíněného základního patentu (WO 0168603) bylo zjištěno, že reprodukcí příkladu 60, step 3 na straně 89 vzniká pouze směs látek, kde silylovaná je pouze asi 40 % hmotn. výchozí látky a zbytek je výchozí látka a další nečistoty, Po chromatografii lze získat jen nízký výtěžek (30 % hmotn.) produktu, který se dále dehydratuje směsí fosforoxychloridem za přítomnosti imidazolu a pyridinu za vzniku nečistého silylovaného produktu.

V našem případě je pro chránění použit bis(trimethylsilyl)acetamid poskytující chráněný meziprodukt, který však nelze vzhledem k nestabilitě izolovat, což je však značná výhoda pro následnou reakci, kdy po dehydrataci je chránicí skupina uvolněna již pouhým zpracováním reakce. Výsledná surová reakční směs je poté čistější než při použití jakéhokoliv chránicího činidla, které setrvá po dehydrataci v molekule a je třeba jej odstranit například v kyselém nebo alkalickém prostředí za vyšší teploty. Při použití jiných silylačních činidel je reakční směs překvapivě méně čistá. V tabulce je uvedena čistota reakční směsi v závislosti na použitých silylačních činidlech (tab.1)

Tab.1:

činidlo	HPLC reakční směsi (%)	Báze	Teplota (°C)
bis(trimethylsilyl)acetamid	95,6	pyridin	25
trimethylsilylchlorid	91,4	pyridin	25
trimethylsilyltriflát	87,4	pyridin	25
bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid	85,6	pyridin	25

Překvapivý je také efekt báze na čistotu reakční směsi, kde pyridin dává jednoznačně nejlepší výsledky z použitých bází (tab. 2).

Tab.2:

čínidlo	HPLC reakční směsi (%)	Báze	Teplota (°C)
bis(trimethylsilyl)acetamid	95,6	pyridin	25
bis(trimethylsilyl)acetamid	88,4	Ethyldiisopropylamin (EDIPA)	25
bis(trimethylsilyl)acetamid	84,4	triethylamin	25
bis(trimethylsilyl)acetamid	60,7	ethylnikotinát	25

Překvapivý efekt lze vysvětlit synergickým efektem použité báze a silylačního činidla.

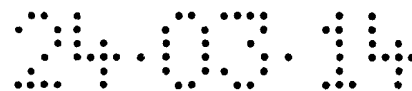
Reakce byly rutinně sledovány pomocí HPLC na přístroji HP 1050 vybaveném kolonou Phenomenex Luna 5 μ C18(2), 250 x 4,6 mm vybaveném UV detektorem 210 nm. Fáze A: 1,74 g K₂HPO₄/1 l vody (pH = 7,5; Fáze B: acetonitril).

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

(S)-N-Boc-3-hydroxyadamantylglycine-L-cis-4,5-methanoprolinamid vzorce **II** (15 g; 34,6 mmol) se rozpustí v 75 acetonitrilu. K vzniklému roztoku se přidá pyridin (6,2 ml; 76,1 mmol). Poté se za chlazení přikape BSA (16,9 ml; 69,2 mmol) takovou rychlostí, aby teplota v reakční směsi nepřekročila 30 °C. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny. Následuje přidání imidazolu (7,1 g; 103,8 mmol) a pyridinu (16,8 ml; 207,6 mmol). Po 5 minutách míchání se přikape POCl₃ (9,7 ml; 103,8 mmol) a reakční směs se míchá za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. K vzniklé suspenzi se přikape voda (100 ml) a produkt se extrahuje



do ethylacetátu (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty se postupně promyjí 1 M HCl (40 ml), 24 % roztokem K_2CO_3 (40 ml) a nasyceným roztokem NaCl (40 ml). Organická rozpouštědla se odpaří na vakuové rotační odparce. Surový produkt se krystaluje ze směsi acetonitril (45 ml) voda (210 ml). Vyloučená látka se odsaje a promyje vodou (30 ml). Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Bylo získáno 10,8 g (75 % hmotn. teoretického množství) Boc-saxagliptinu (IV).

Příklad 2:

Do reaktoru se nasadí *N*-Boc-3-hydroxy-1-adamantyl-*D*-glycin (60 g; 184,4 mmol), *cis*-4,5-methanoprolinamid methansulfonát (43 g; 193,6 mmol), Hydroxybenztriazol hydrát (28 g; 180,7 mmol) a 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (39 g; 201,0 mmol). K pevným látkám se přidá předem připravený roztok ethyldiisopropylaminu (71 ml, 405,7 mmol), acetonitrilu (180 ml) a ethylacetátu (60 ml). Reakční směs se ohřeje na 40 °C a míchá se po dobu 3 hodin. Postupně se k reakční směsi přilije ethylacetát (540 ml), 2 M HCl (92 ml) voda (92 ml) a solanka (160 ml). Vše se míchá po dobu 20 minut. Následuje oddělení vodné vrstvy. Organická vrstva se promyje 20% roztokem $KHCO_3$ (2 x 300 ml). Roztok se zahustí vakuovou destilací na objem 180 ml. Po přidavku acetonitrilu (120 ml) se pokračuje v destilaci za průběžného přidávání acetonitrilu (450 ml) takovou rychlostí, aby byl v reaktoru udržován konstantní objem. Po ukončení destilace se k roztoku přidá pyridin (33 ml; 405,7 mmol). Poté se za chlazení přikape BSA (90 ml; 368,8 mmol) takovou rychlostí, aby teplota v reakční směsi nepřekročila 30 °C. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny, čímž si připravíme silylovaný intermediát vzorce II. Do druhého reaktoru se nasadí $POCl_3$ (52 ml; 553,2 mmol) a acetonitril (50 ml). K roztoku $POCl_3$ se přikape roztok imidazolu (38 g; 553,2 mmol) a pyridinu (89 ml; 1106,3 mmol) v acetonitrilu (30 ml) za chlazení. Po 5 minutách míchání se přikape roztok silylovaného intermediátu vzorce II a reakční směs se míchá za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Poté se odfiltruje pevná látka a roztok produktu se přikape do vody (400 ml). Produkt se extrahuje do ethylacetátu (3 x 250 ml). Spojené organické extrakty se postupně promyjí 2 M HCl (100 ml), 8% roztokem $NaHCO_3$ (100 ml). Organická rozpouštědla se odpaří na vakuové rotační odparce. Surový produkt se krystaluje ze směsi isopropanol (180 ml) voda (600 ml). Vyloučená látka se odsaje a promyje směsí isopropanol/voda (3/1; 100 ml). Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Bylo získáno 59,8 g (78 % hmotn. teoretického množství) Boc-saxagliptinu vzorce IV.

Příklad 3:

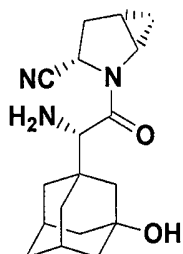
Boc-Saxagliptin vzorce **IV** (40 g; 96,3 mmol) se suspenduje v 40 ml isopropanolu a 40 ml vody. Přidá se trifluoroctová kyselina (1,5 ml; 19,3 mmol) a vše se ohřeje na 65 °C. Následuje přikapání trifluoroctové kyseliny (28 ml; 365,8 mmol) a vše se míchá za 65 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí na 25 °C a přidá se voda (80 ml) a dichlormethan (240 ml). K intenzivně míchané emulzi se postupně přikape 10M roztok NaOH (18,3 ml) a 24% roztok K₂CO₃ (18 ml). Po přidání NaCl (63 g) se vše míchá po dobu 30 minut. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se zahustí na objem 125 ml. Po přidání ethylacetátu (40 ml) se roztok přefiltruje. K čirému filtrátu se přidá 40 ml ethylacetátu a 1,1 ml vody a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. K suspenzi se přidá 1,1 ml vody a míchá se dalších 20 minut. Následuje přidavek 8,5 ml vody. Pomocí vakuové destilace za průběžného přidávání ethylacetátu se zamění veškerý dichlormethan za ethylacetát. Po ukončení destilace se přidá voda (3 ml) a suspenze se ochladí na 5 °C. Vyloučená látka se odsaje a promyje vlhkým ethylacetátem (2 ml vody a 80 ml ethylacetátu). Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Bylo získáno 26,6 g (83 % hmotn. teoretického množství) monohydrátu Saxagliptinu vzorce **I**.

Příklad 4:

Boc-Saxagliptin (**IV**) (5 g; 12,0 mmol) se suspenduje v 5 ml isopropanolu a 5 ml vody. Přidá se methansulfonová kyselina (1,09 ml; 16,8 mmol) a vše se ohřeje na 65 °C. Vše se míchá za 65 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na 25 °C a přidá se voda (10 ml) a dichlormethan (30 ml). K intenzivně míchané emulzi se postupně přikape 10 M roztok NaOH (0,760 ml) a 24% roztok K₂CO₃ (1,13 ml). Po přidání NaCl (6,2 g) se vše míchá po dobu 30 minut. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se odpaří. Produkt se krystaluje ze směsi ethylacetát (15 ml) voda (0,75 ml). Bylo získáno 3,1 g (78 % hmotn. teoretického množství) monohydrátu Saxagliptinu (**I**).

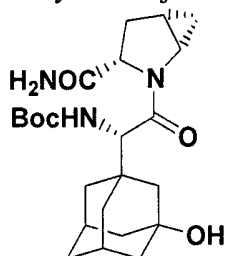
PATENTOVÉ NÁROKY

1) Způsob výroby saxagliptinu vzorce I,



(I)

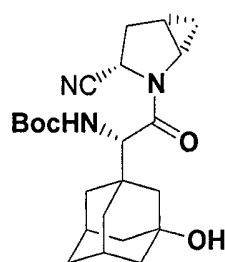
který zahrnuje reakci intermediátu vzorce II,



(II)

kde Boc je terc-butyloxykarbonyl,

se silylačním činidlem za přítomnosti báze, vzniklý meziprodukt je dále dehydratován pomocí fosforoxychloridu za přítomnosti imidazolu a báze za vzniku Boc-saxagliptinu vzorce IV,



(IV)

který se deprotekcí v kyselém prostředí převede na saxagliptin vzorce I, vyznačující se tím,

že se použije silylační činidlo, které zavádí trimethylsilylovou skupinu.

2) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že silylační činidlo se vybere ze skupiny obsahující bis(trimethylsilyl)acetamid, trimethylsilylchlorid, trimethylsilyltriflát, bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid.

- 3) Způsob výroby podle nároku 2, vyznačující se tím, že silylačním činidlem je bis(trimethylsilyl)acetamid.
- 4) Způsob výroby podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že se báze volí ze skupiny obsahující pyridin, ethyldiisopropylamin, triethylamin a ethylnikotinát.
- 5) Způsob výroby podle nároku 4, vyznačující se tím, že výhodně bází je pyridin.