

76.761/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

JAVÍTOTT ELJÁRÁS ELETRIPTAN ELŐÁLLÍTÁSÁRA  
ÉS EZT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

A jelen találmány tárgya javított eljárás a migrén elleni, a kereskedelemben hidrogén-bromid só alakjában kapható (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-N-metil-pirrolidin-2-il-metil-1H-indol (eletriptan) előállítására [(I\*HBr) képletű vegyület], továbbá a szóban forgó eljárással kapott, közbenső terméket és dimert nem tartalmazó termék.

A találmány kiterjed a javított eljárással előállított eletriptant tartalmazó gyógyszerkészítményre is.

PR

függő ábra (I\*HBr) képlet

P 03 02465

S. B. G. &amp; K.

Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

03 02465

76.761/SZE

AL

JAVÍTOTT ELJÁRÁS ELETRIPTAN ELŐÁLLÍTÁSÁRA  
ÉS EZT TARTALMAZÓ GYÖGYBERKÉSZÍTMÉLY  
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány tárgya javított eljárás a migrén elleni, a kereskedelemben hidrogén-bromid só alakjában kapható (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-N-metil-pirrolidin-2-il-metil-1H-indol (eletriptan) előállítására [(I\*HBr) képletű vegyület], továbbá a szóban forgó eljárással kapott, közbenső terméket és dimert nem tartalmazó termék.

A 0592438 számú európai szabadalmi bejelentés leírja az eletriptan előállítását (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol katalitikus redukciójával. Ezt a vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy (i) N-benziloxi-karbonil-D-prolin savkloridot Grignard-reagens jelenlétében reagáltatunk 5-bróm-indollal, (ii) a keletkező (R)-3-(N-benziloxi-karbonil-pirrolidin-2-il-karbonil)-5-bróm-1H-indolt redukálva (R)-3-(N-pirrolidin-2-il-karbonil)-5-bróm-1H-indolt kapunk, és (iii) az utóbbi vegyületet palládium katalizátor, triaril-foszfín, és bázis jelenlétében fenil-vinil-szulfonnal reagáltatjuk.

A teljes reakciósorozat az 1. reakcióvázlaton látható.

Az (I) képletű eletriptan elég jó hozammal előállítható az 1. reakcióvázlat szerinti reakciósorozattal, ugyanakkor az a tapasztalat, hogy az (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol közbenső termék, ha megkísérik tiszta formában kristályosítani, és/vagy a katalitikus redukció előtti szárításnál hajlamos a dimerizációra (az 1a. reakcióvázlat szerint).

Ennek a dimer terméknek a keletkezése nemcsak csökkenti az eletriptan hozamát, hanem, ami még fontosabb, ha az elfogadott szabályozások által megkövetelt szigorú előírásoknak megfelelő tisztaságú hidrogén-bromid sót akarunk előállítani, ahhoz a szóban forgó dimert költséges, és időigényes eljárásokkal el kell távolítani.

Ezen nehézség következtében kifejlesztettünk egy másik eljárást az eletriptan előállítására, ami elkerüli a dimerizációra hajlamos közbenső termék alkalmazását. Közelebbről, a jelen találmány szerinti eljárás szerint az eletriptant (R)-1-acetil-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol hidrolízisével állítjuk elő; az utóbbi vegyület kényelmesen előállítható a következő reakciólépésekkel: (i) (R)-5-bróm-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol N-acetilezése; (ii) a keletkező (R)-1-acetil-5-bróm-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol és fenil-vinil-szulfon reagáltatása, palládium katalizátor, triaril-foszfín, és bázis jelenlétében, ekkor (R)-1-acetil-5-(2-benzol-szulfonil-etenil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol keletkezik; majd (iii) az utóbbi vegyület katalitikus redukciója.

A teljes reakciósorozat a 2. reakcióvázlaton látható.

Ennek az eljárásnak az alkalmazásával elkerülhető a nem kívánt dimer keletkezése, és ily módon nagytisztaságú eletriptant kapunk jó hozammal, anélkül, hogy ehhez a dimer szennyezés eltávolításához szükséges költséges, és időigényes tisztítási lépéseket kellene alkalmazni.

Ily módon, a jelen találmány tárgya eljárás (I) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) képletű vegyületet hidrolizálunk, jellemzően bázisos körülmények között, különösen kálium-karbonát alkalmazásával metanol/víz oldószerben.

A jelen találmány egy másik vonatkozása szerint az eljárásban alkalmazott (II) képletű vegyület (III) képletű vegyületnek jellemzően hidrogénnel, vagy valamely hidrogén forrással,

megfelelő katalizátor jelenlétében végzett katalitikus redukciójával állítható elő. A redukciót jellemzően hidrogénnel hajtjuk végre, 1 és 15 atmoszféra közötti nyomáson, vagy hidrogén forrással, mint például ammónium-formát vagy hangyasav. Megfelelő katalizátor többek között, például, a palládium csontszéne, 5 súly% Pd/C, a Raney-nikkel, a platina-oxid, a ródium vagy a ruténium. A redukciót kényelmesen valamely sav, például metán-szulfonsav, ecetsav, vagy trifluoro-ecetsav jelenlétében hajtjuk végre. Az így kapott, (II) képletű vegyületet, az (I) képletű vegyületté történő hidrolízise előtt, kényelmesen hideg vizes tetrahydro-furánban szuszpendáljuk.

A jelen találmánynak tárgya továbbá az eddig még nem leírt (II) képletű vegyület.

A jelen találmány egy további vonatkozása szerint az eljárásban alkalmazott (III) képletű vegyület oly módon állítható elő, hogy (IV) képletű vegyületet palládium katalizátor, triaril-foszfín, és bázis jelenlétében fenil-vinil-szulfonnal reagáltatunk, az 5,607,951 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés 57. példájában leírt eljárás szerint.

A jelen találmány egy további vonatkozása szerint az eljárásban alkalmazott (IV) képletű vegyület (R)-5-bróm-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol N-acetilezésével állítható elő, szintén összhangban a fentebb említett, 5,607,951 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés 57. példájában leírt eljárással.

A jelen találmány szerinti eljárással előállított eletriptan megfelelő savval történő további reakcióban gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóvá alakítható; a szóban forgó átalakítást kényelmesen *in situ* hajtjuk végre, az (I) képletű vegyület elválasztása nélkül. Különösen előnyös só a hidrogén-bromid só, amit bróm-hidrogénsavval történő kezeléssel állítunk elő.

Ily módon, a jelen találmány tárgya dimert nem tartalmazó eletriptan, és gyógyászati lag elfogadható sói, különösen a

hidrobromid előállítására, továbbá e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

### PÉLDA

A jelen találmány szerinti eljárás az (I) képletű (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol, és hidrobromid sója előállításával szemléltethető.

#### (a) (II) képletű (R)-1-acetil-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol előállítása

200 g (III) képletű, az 5,607,951 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés 57. példájában leírt eljárással előállított vegyület 2,0 l acetonban készült oldatához 0,5 l vizet adunk. Cseppenként hozzáadunk 43,2 g (0,95 egyenértéknyi) metán-szulfonsavat, és a keletkező oldatot 5 percig keverjük, majd hozzáadunk 89,0 g 5 súly%-os Pd/C katalizátort (Johnson Matthey 58. típus, 50% nedvességtartalom). Az oldatot szobahőmérsékleten, 1360 kPa nyomású hidrogénnel 18 órán át hidrogénezzük.

Szűrővel eltávolítjuk a katalizátort, és a szűrletet bepárolva acetonmentes szuszpenziót nyerünk. Ehhez cseppenként hozzáadunk 30 ml 40%-os vizes nátrium-hidroxidot, majd 1,5 l vizet. A keletkező szuszpenziót 20 percig keverjük, és hozzáadunk további 20 ml 40%-os vizes nátrium-hidroxidot. 2 órán át történő élénk keverés után a szuszpenziót szűrjük, és 30 percig csökkentett nyomáson szárítjuk, így homokszínű, nedves szilárd anyagot kapunk, amit az alábbi lépések valamelyikével dolgozunk fel:

(i) 45°C hőmérsékleten szárítva 193,0 g kívánt terméket kapunk (95% hozam), vagy

- (ii) 1,6 l tetrahydro-furánban oldjuk, ehhez 10 perc alatt összesen 1,5 l vizet adunk. A keletkező szuszpenziót 18 órán át élénken keverjük, szűrjük, és 30 percig csökkentett nyomáson szárítjuk, így 129,0 g kívánt terméket kapunk homokszínű, nedves szilárd anyagként (67% hozam).

Bármelyik alak közvetlenül alkalmazható a (b) reakciólépésben:

- (b) (I) képletű (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol előállítása

95,9 g, az (a)(i) vagy (a)(ii) reakciólépésben kapott (II) képletű vegyület 1 l acetone és 0,1 l metanol elegyében készült oldatához hozzáadunk 46,8 g (1,5 egyenértéknyi) kálium-karbonátot, és a keletkező reakcióelegyet 24 órán át keverjük. Ehhez a reakcióelegyhez hozzáadunk 50 g csontszén, majd egy órával később 300 g vízmentes magnézium-szulfátot. A keletkező szuszpenziót 1 órán át keverjük, és szűrjük. A szűrlet bepárlásával nedves szilárd anyagot kapunk, amit 45°C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítunk. Így 79,3 g kívánt terméket kapunk (91,8% hozam).

Abban az esetben, amikor az (I) képletű vegyületet gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóvá akarjuk átalakítani, elkerülhetjük az (I) képletű vegyület elválasztását, ha a hidrolízissel kapott oldatot közvetlenül reagáltatjuk a megfelelő savval, például, bróm-hidrogénsavval, így a hidrogén-bromid sót kapjuk.

(c) (I) képletű (R)-5-(2-benzol-szulfonil-etil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol előállítása, és hidrogén-bromid só képzése *in situ*

95,9 g, az (a)(i) vagy (a)(ii) reakciólépésben kapott (II) képletű vegyület 1 l aceton és 0,1 l metanol elegyében készült oldatához hozzáadunk 46,8 g (1,5 egyenértéknyi) kálium-karbonátot, és a keletkező reakcióelegyet 24 órán át keverjük. Ehhez a reakcióelegyhez hozzáadunk 50 g csontszén, majd egy órával később 300 g vízmentes magnézium-szulfátot. A keletkező szuszpenziót 1 órán át keverjük, és szűrjük.

A szűrletet a metanol eltávolítása céljából azeotróp desztillálással részben bepároljuk, és térfogatát acetonnal 0,45 l-re kiegészítjük. Cseppenként hozzáadjuk 33,2 g hidrogén-bromid 48 vegyes%-os, 50 ml acetonban készült oldatát (0,95 egyenértéknyi HBr), és a keletkező szuszpenziót 72 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, 30 percig 45°C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítjuk, így 71,8 g kívánt terméket kapunk (68,5% hozam), homokszínű kristályok alakjában.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy az eljárás a (II) képletű vegyület hidrolízise.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy azt bázisos körülmények között hajtják végre.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó hidrolízist kálium-karbonáttal hajtják végre, metanol/víz oldószerben.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) képletű vegyületet (III) képletű vegyület katalitikus redukciójával állítják elő.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó redukciót hidrogénnel vagy valamely hidrogén forrással hajtják végre, megfelelő katalizátor jelenlétében.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó redukciót 1 és 15 atmoszféra közötti nyomású hidrogénnel hajtják végre.
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, amelyben a hidrogén forrásként alkalmazott anyag ammónium-formiát vagy hangyasav.
8. A 4-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó katalizátor csontszenes palládium, Raney-nikkel, platina-oxid, ródiium vagy ruténium.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó katalizátor 5 súly%-os palládium/csontszén.

10. A 4-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a katalitikus redukciót sav jelenlétében hajtják végre.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó sav metán-szulfonsav, ecetsav, vagy trifluoro-ecetsav.

12. A 4-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a katalitikus redukcióval kapott (II) képletű vegyületet, az (I) képletű vegyületté történő hidrolizálás előtt, hideg vizes tetrahydro-furánban szuszpendálják.

13. A 4-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű vegyületet oly módon kapják, hogy a (IV) képletű vegyületet palládium katalizátor, triaril-foszfin, és bázis jelenlétében fenil-vinil-szulfonnal reagáltatják.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (IV) képletű vegyületet (R)-5-bróm-3-(N-metil-pirrolin-2-il-metil)-1H-indol N-acetilezésével kapják.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapott (I) képletű vegyületet megfelelő savval történő kezeléssel gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítják.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó átalakítást *in situ* hajtják végre, az (I) képletű vegyület elválasztása nélkül.
17. A 15. vagy 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a sav bróm-hidrogénsav, és a keletkező só hidrogén-bromid.
18. A (II) képletű vegyület.
19. Eletriptan, azzal jellemezve, hogy az lényegében nem tartalmaz (V) képletű vegyületet.
20. Az eletriptan gyógyászatilag elfogadható sója, azzal jellemezve, hogy az lényegében nem tartalmaz (V) képletű vegyületet.
21. Az eletriptan 20. igénypont szerinti, gyógyászatilag elfogadható sója, ami a hidrogén-bromid.
22. Eletriptant, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, és megfelelő vivő- vagy töltőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az lényegében nem tartalmaz (V) képletű vegyületet.
23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só a hidrogén-bromid.

B. elöl megzsal

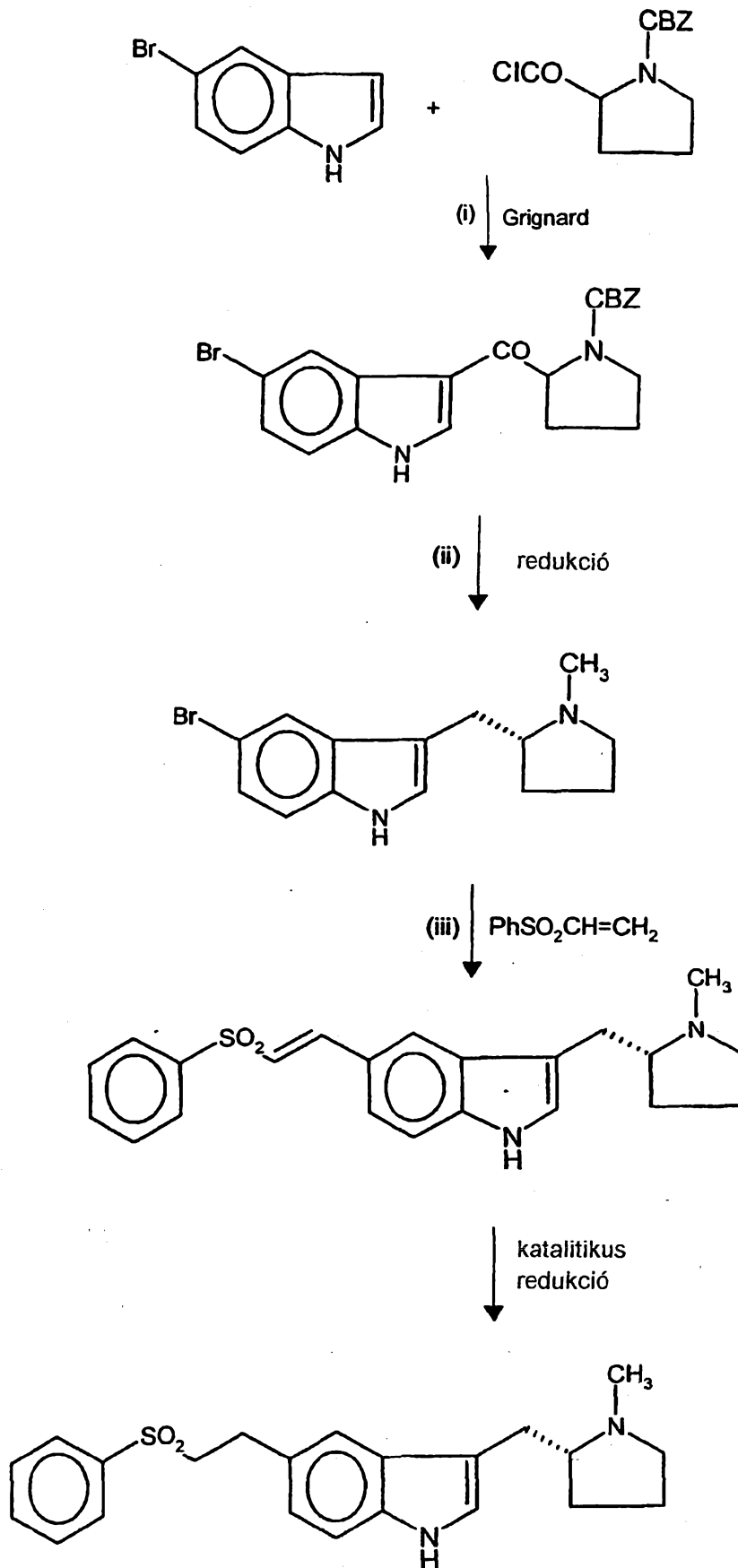
2003.09.25. RK

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Adám  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
tagja

H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

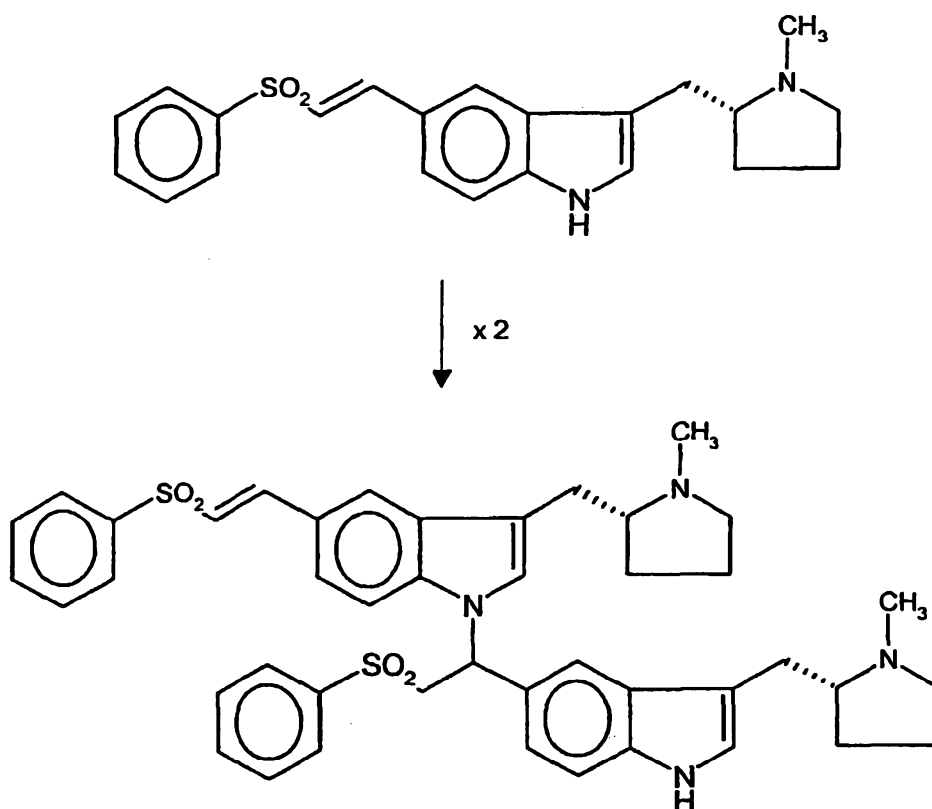
## 1. reakcióvázlat



(1)

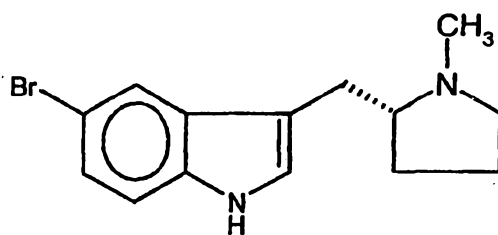
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1.a reakcióvázlat

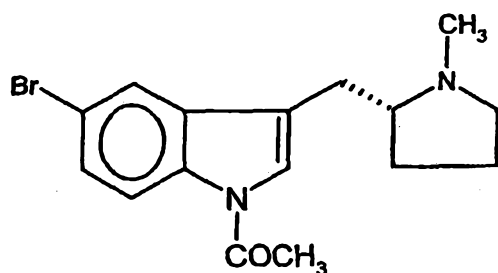


## 2. reakcióvázlat

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

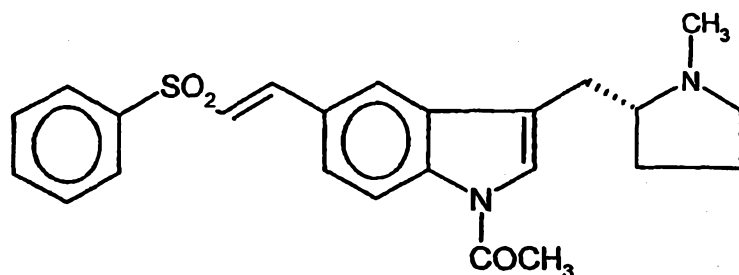


(i) N-acetilezés  
↓



(IV)

(ii) PhSO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>  
↓

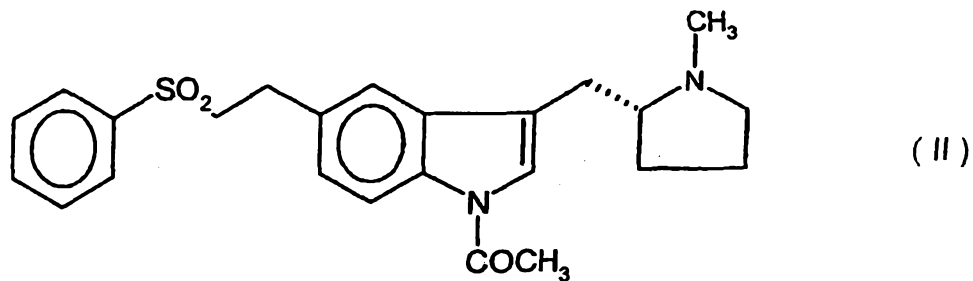


(III)

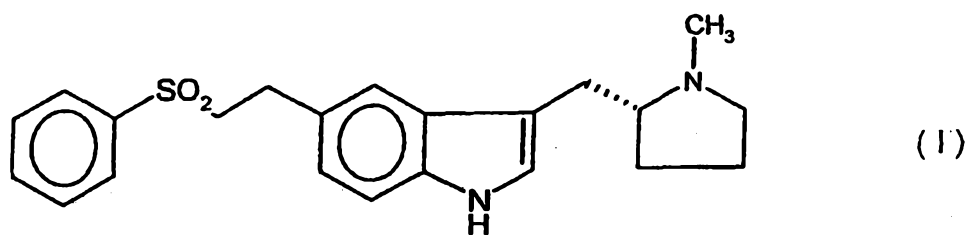
(iii) katalitikus  
redukció  
↓

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

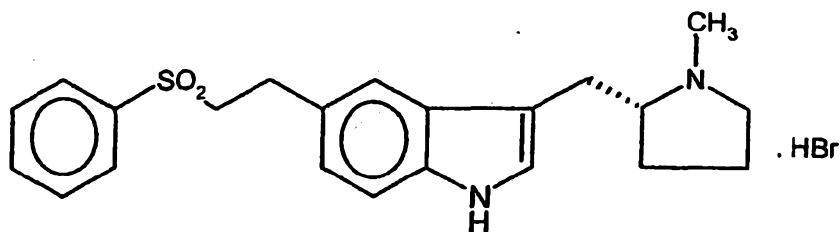
2. reakcióvázlat (folyt.)



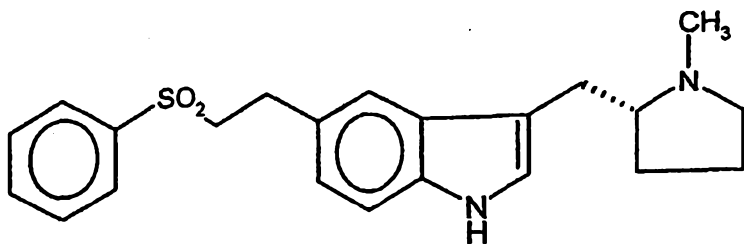
hidrolízis



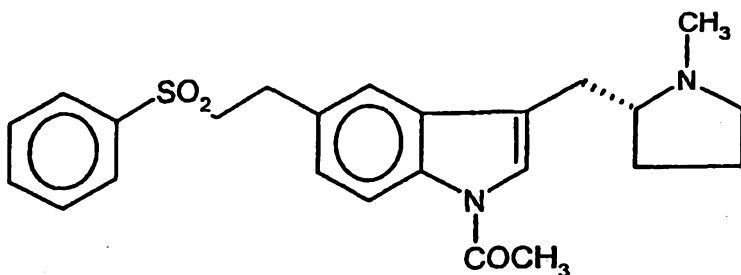
(I)·HBr



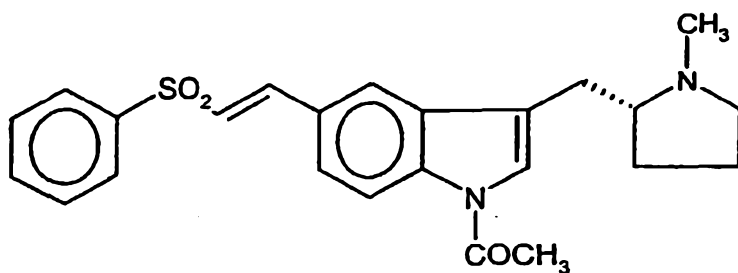
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



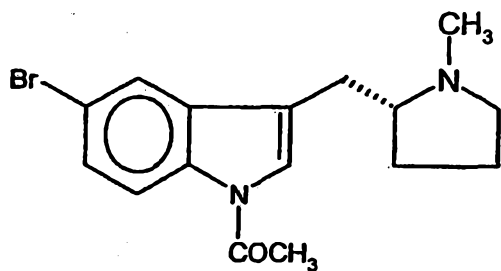
(I)



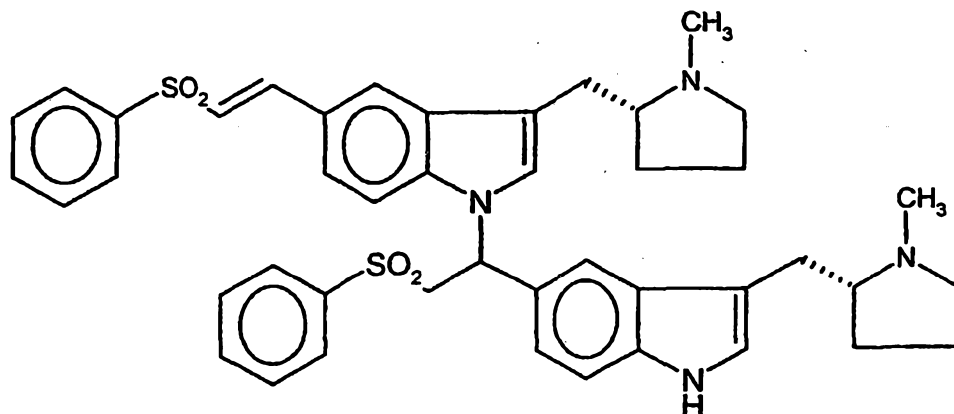
(II)



(III)



(IV)



(V)