

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 358

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-500**
(22) Přihlášeno: **25.07.2007**
(40) Zveřejněno: **04.03.2009**
(Věstník č. 9/2009)
(47) Uděleno: **16.02.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **30.03.2011**
(Věstník č. 13/2011)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5998402; WO 2006/047791; WO 2005/0227965.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Jirman Josef, Praha 10, CZ

Richter Jindřich, Pardubice, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Nové soli bazedoxifenu

(57) Anotace:

Předmětem řešení jsou nové krystalické soli bazedoxifenu,
prostřednictvím kterých lze snadno dosáhnout vysoké kvality
API ve vysokém výtěžku.

CZ 302358 B6

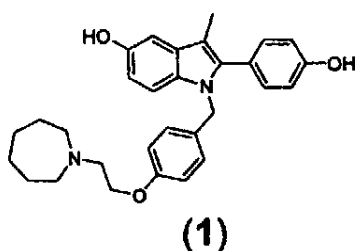
Nové soli bazedoxifenu

Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou nové krystalické soli selektivního modulátoru estrogenních receptorů 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu s polykarboxylovými kyselinami, zejména soli s dikarboxylovými a trikarboxylovými kyselinami a zvláště pak soli v poměru složek 2:1.

Dosavadní stav techniky

Bazedoxifen (1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol) vzorce 1:

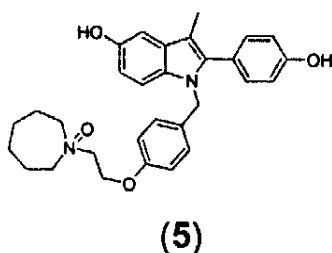
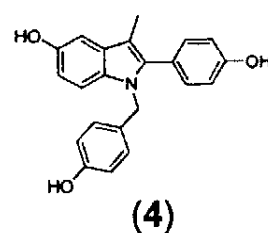
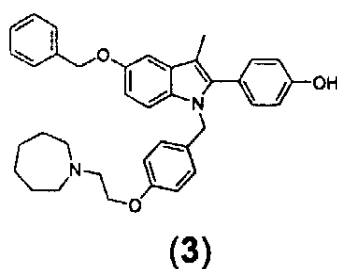
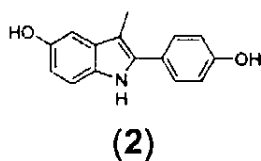


patří mezi selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs). Další popis biologické aktivity je uveden například v *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117–121.

Příprava bazedoxifenu a jeho acetátu byla publikována v US 5 998 402 a US 6 479 535. Příprava bazedoxifenu byla také uvedena v *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1654–1657. V US 2005/0227965 A1 jsou porovnávány dva krystalické polymorfy bazedoxifenu acetátu. V US 2005/0227964 A1 je uveden bazedoxifen askorbát a jeho použití.

Použití látky pro farmaceutické účely má vysoké nároky na kvalitu substance. Nejefektivnější čistící operací je krystalizace. U substancí, které nejsou schopné krystalizace, se těžko dosahuje mezinárodně uznávaných kritérií kvality definovaných pokyny ICH. Amorfni formy látek navíc snadněji podléhají rozkladům, zejména hydrolýzám či oxidacím, což je způsobeno jejich velkým povrchem. Z dosud známých a ověřovaných informací lze mezi takové látky, špatně čistitelné a podléhající rozkladům, zařadit i bazedoxifen a jeho dosud známé formy.

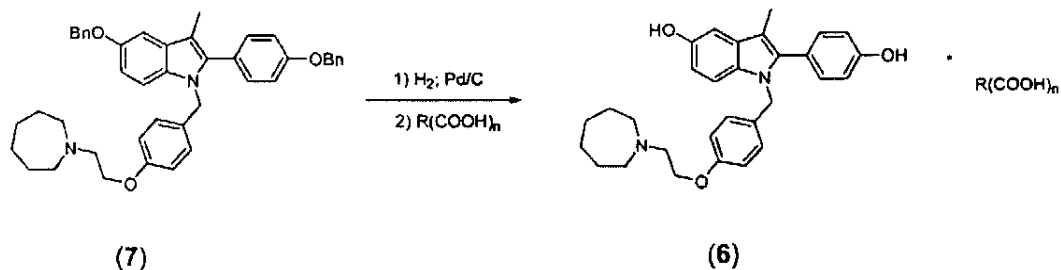
Bazedoxifen i bazedoxifen askorbát je nekrystalické formy, které lze získat zahuštěním roztoku do sucha. Tím však v získané substancí zůstávají všechny nežádoucí, netěkavé látky, pocházející ze syntézy či rozkladu API. Jedná se zejména o 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol vzorce 2 a 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-5-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol vzorce 3, pocházející ze syntézy, a 1-(4-hydroxybenzyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol vzorce 4 a 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol N-oxid vzorce 5, vznikající rozkladem bazedoxifenu.



Údajně krystalický acetát neřeší problém kvality. Přítomnost i malých množství nečistot výše uvedených, nebo i jiných, znemožňuje krystalizaci bazedoxifenu acetátu připraveného podle patentových dokumentů US 5 998 402; US 6 479 535 nebo US 2005/0227965. Acetát se pak daří získat upraveným postupem v amorfní formě s výtěžky okolo 40 %. Acetát podléhá rozkladným reakcím za vzniku nežádoucích nečistot, a to zejména oxidací za vzniku nežádoucí látky vzorce 5. K potlačení uvedeného rozkladného procesu se dosud používá přídavek kyseliny askorbové jako antioxidantu. Proto byla hledána vhodnější forma bazedoxifenu, která by byla snadno připravitelná ve vysokém výtěžku a hlavně v kvalitě odpovídající API a zároveň nepodléhala nežádoucím rozkladům.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových stabilních krystalických solí 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu (bazedoxifenu) s kyselinou fumarovou, přičemž způsob přípravy spočívá v reakci 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu vzorce 1 s kyselinou fumarovou ve vhodném rozpouštědle. Použitý proces, při kterém lze snadno dosáhnout chemické čistoty produktu 99,9 % a vyšší, s obsahy individuálních nečistot pod 0,1 %, popisuje rovnice ve schématu 1. Nalezen byl též ekonomický způsob přípravy těchto solí, který je možné použít i ve výrobním měřítku.



Bn-benzyl

Schéma 1

Z chemického hlediska je produktem sůl, která obsahuje složku popsanou vzorcem 1 a kyselinu $(R(COOH))_n$ tvořenou dvěma nebo více karboxylovými funkčními skupinami, spojenými vzájemně kovalentní vazbou nebo řetězcem obsahujícím C a H, O, N, S nebo halogen).

- 5 V uvedeném vzorci může být řetězec představující R tvořen zbytky alifatických nebo cyklických uhlovodíků o délce C1 až C18. Tyto uhlovodíkové zbytky mohou být substituovány skupinami obsahujícími atomy O, N, S nebo halogen. Mohou být též substituovány skupinami $NR^1R^2R^3$, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle buď vodík nebo uhlovodíkový řetězec C1 až C5, O, OR¹, S, SR¹ nebo SO_mR^1 , kde m nabývá hodnoty od 1 do 3, nebo halogenem, a n nabývá hodnot od 2 do 5.
10 Dále mohou být tyto uhlovodíkové zbytky substituovány skupinami OH.

- Způsob přípravy látky vzorce 6 se vyznačuje použitím vhodného rozpouštědla. Volba rozpouštědla závisí na rozpustnosti výchozí látky a produktu a zejména na schopnosti produktu tvořit v daném rozpouštědle pevnou krystalovou mřížku. Jako rozpouštědlo je možné použít alkoholy C1–C5 (např. methanol, ethanol, 1–propanol, 2–propanol, butanoly), estery karboxylových kyselin (např. ethylacetát), ethery (např. dioxan, tetrahydrofuran, diethylether), ketony (např. acetony, cyklobutanon), acetonitril, jejich libovolné směsi a směsi s vodou v libovolných poměrech. Výhodné provedení je pak v případě, je-li jako rozpouštědlo použit ethanol nebo jeho směs s vodou, ethylacetátem, nebo toluenem v poměrech 97,5:2,5, až 90:10. Bylo prokázáno, že zvolený postup vede ke krystalické soli sloučeniny vzorce 6, která obsahuje sloučeninu vzorce 1 a polykarboxylovou kyselinu (např. fumarovou, jantarovou, šťavelovou, maleinovou, vinnou, citrónovou). Zvláště výhodná je forma soli v poměru 2:1.

- Výhodná forma soli sloučeniny vzorce 6 je forma krystalická, která je chemicky stabilní, chemicky vysoce čistá (dle HPLC nad 99,5 %), kterou lze s vysokými výtěžky připravovat v definované krystalové modifikaci a která se vyznačuje vhodnou velikostí částic pro další zpracování. Tyto podmínky splňují námi připravené krystalické formy solí bazedoxifenu vzorce 1 a polykarboxylové kyseliny, zejména kyselina fumarová, šťavelová, jantarová, maleinová, vinná a citrónová.

- 30 Krystalická struktura těchto solí vzorce 6 byla jednoznačně charakterizována výsledky následujících analytických metod: RTG prášková difrakce (dále jen XRPD), bod tání a diferenční skenovací kalorimetrie (dále jen DSC). Výsledky analýz jsou prezentovány v příkladech a na příložených obrázcích.

- 35 Krystalickou formu soli sloučeniny vzorce 6 podle vynálezu je zvláště výhodné připravit v případě, je-li jako rozpouštědlo použit alkohol (C1–C5) nebo jeho směs s toluenem, DMF nebo ethylacetátem v poměrech 90:10 až 95:5. Proces vede výlučně k definované krystalové modifikaci (stanovené pomocí DSC a XRPD) a definované velikosti částic, navíc se tento proces vyznačuje vysokou kvalitou a vysokými výtěžky, které jsou dosahovány reprodukovatelně. Vyjmenované vlastnosti krystalické soli sloučeniny vzorce 6 jsou velmi výhodné pro její výrobu a farmaceutické využití.

- 45 Použitý způsob vedl opakovaně s výtěžky 90 až 95 % ke krystalické soli kyseliny fumarové s 1–[4–(2–azepan–1–yl–ethoxy)benzyl]–2–(4–hydroxyfenyl)–3–methyl–1H–indol–5–olem a vyznačující se vysokou kvalitou (obsah HPLC > 99,95%).

- 50 Získanou sůl kyseliny fumarové s 1–[4–(2–azepan–1–yl–ethoxy)benzyl]–2–(4–hydroxyfenyl)–3–methyl–1H–indol–5–olem vzorce 10, lze v praxi použít pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic.

- Získané soli polykarboxylových kyselin s 1–[4–(2–azepan–1–yl–ethoxy)benzyl]–2–(4–hydroxyfenyl)–3–methyl–1H–indol–5–olem vzorce 6, lze v praxi použít pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic.

55

V procesu hledání nejvhodnější soli 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu (bazedoxifenu) byla také připravena dosud nepopsaná sůl s kyselinou mravenčí (HCOOH) (bazedoxifen formiát), a nový polymorf soli s kyselinou octovou (CH₃COOH) (bazedoxifen acetát), které lze také v praxi použít pro přípravu farmaceuticky využitelných kompozic, i když jejich výtěžky i kvalita jsou ve srovnání se solemi polykarboxylových kyselin nižší, což jen potvrzuje výhodnost použití soli bazedoxifenu volné báze s polykarboxylovými kyselinami.

Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem nemají žádný vliv na rozsah ochrany definovaný patentovými nároky.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněna RTG prášková difrakce krystalické soli kyseliny fumarové s bazedoxifenem připravené podle příkladu 2 (bazedoxifen fumarát-polymorf A). Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2 theta, závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

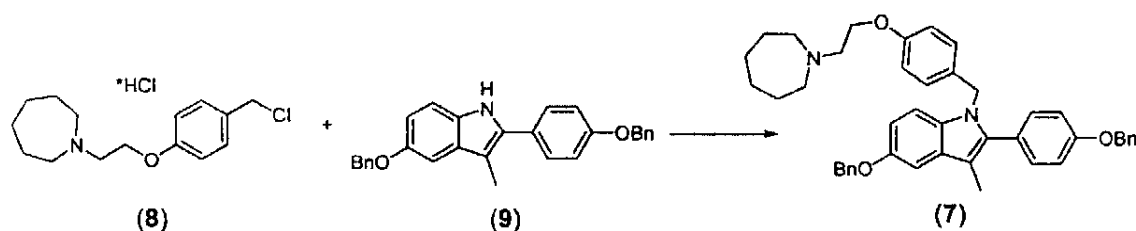
Na obr. 2 je znázorněna DSC křivka krystalické soli kyseliny fumarové s bazedoxifenem připravené podle příkladu 2 (bazedoxifen fumarát-polymorf A). Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: teplota °C; závisle proměnná: spotřebovaný tepelný tok (endoterma) mW.

Na obr. 3 je znázorněna RTG prášková difrakce krystalické soli kyseliny fumarové s bazedoxifenem připravené podle příkladu 3 (bazedoxifen fumarát-polymorf B). Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe 2 theta, závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-benzyloxyfenyl)-5-benzyloxy-3-methyl-1H-indolu (benzylovaného bazedoxifenu)

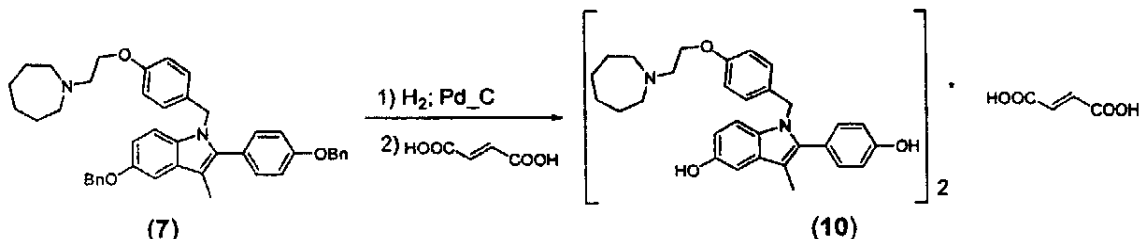


Pod inertní atmosférou byl suspendován NaH (2,7 g; 112 mmol) v DMF (80 ml). Při 0 až 5 °C byl přidán 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol (11 g; 26 mmol) a suspenze byla 30 minut míchána. Pak byl přikapán během 1 hodiny roztok 4-(2-azepan-1-ylethoxy)-benzylchloridu (8 g; 26 mmol) v DMF (30 ml). Chlazení bylo odstaveno a reakční směs byla dál míchána ještě 2,5 hodiny. Poté byla do reakční směsi opatrně přikapána voda (1,2 ml) a reakční směs byla přefiltrována přes slabou vrstvu celitu. Do jasně žlutého filtrátu bylo za intenzivního míchání přikapáno dalších 35 ml vody.

Vyloučený bílý produkt byl odfiltrován a promyt methanolem. Výtěžek surového produktu byl 13,7 g (81 %). Surový produkt byl rozpuštěn v 70 ml ethylacetátu s malým množstvím karborafinu a za horka přefiltrován. Do filtrátu bylo přidáno 100 ml methanolu. Výtěžek krystalizace byl 80,5 %. B.t. = 109 až 112 °C. Obsah HPLC 99,8%.

Příklad 2

Příprava soli 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu s kyselinou fumarovou v poměru 2/1 (bazedoxifen fumarát), polymorf A.

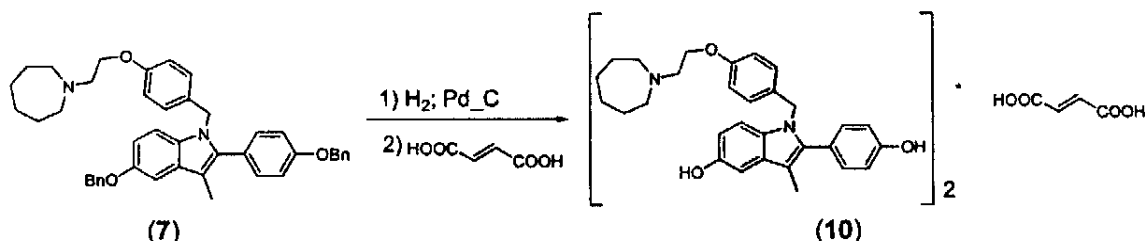


Výchozí látka, benzylovaný bazedoxifen vzorce 7 (4 g; 6,15 mmol), byla rozpuštěna v ethanolu (40 ml) a pod inertní atmosférou byl přidán katalyzátor 2,34%-Pd/C (0,4 g). Poté byla reakční směs míchána 5 hodin ve vodíkové atmosféře. Katalyzátor byl pod inertní atmosférou odfiltrován přes vrstvu celitu. Získaný čirý, bezbarvý filtrát byl naočkován bazedoxifen fumarátem vzorce 6 (0,1 g). Pak byl do roztoku během 30 minut přikapán ethanolický roztok (10 ml) kyseliny fumarové (0,36 g; 3,075 mmol).

Vyloučený bílý, krystalický produkt byl odfiltrován a sušen proudem dusíku 50 °C. Bylo získáno 3 g (93 %) krystalického fumarátu (polymorf A) s čistotou HPLC >99,95%. B.t. = 221 až 224 °C.

Příklad 3

Příprava soli 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu s kyselinou fumarovou v poměru 2/1 (bazedoxifen fumarátu), polymorf B.

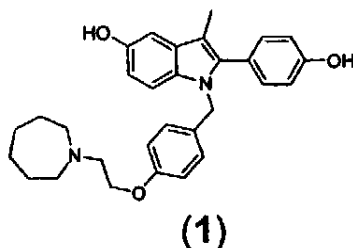


Výchozí látka, benzylovaný bazedoxifen vzorce 7 (4 g; 6,15 mmol), byla rozpuštěna ve směsi ethanol/ethylacetát (95:5) (40 ml) a pod inertní atmosférou byl přidán katalyzátor 2,34%-Pd/C (0,4 g). Poté byla reakční směs míchána 5 hodin ve vodíkové atmosféře. Katalyzátor byl pod inertní atmosférou odfiltrován přes vrstvu celitu. Získaný čirý, bezbarvý filtrát byl naočkován bazedoxifen fumarátem vzorce 6 (0,1 g). Pak byl do roztoku během 30 minut přikapán ethanolický roztok (10ml) kyseliny fumarové (0,36 g; 3,075 mmol).

Vyloučený bílý, krystalický produkt byl odfiltrován a předsušen proudem dusíku a pak byl dosušen ve vakuové sušárně při tlaku 15 mbar a teplotě 100 °C. Bylo získáno 3,1 g (95 %) krystalického fumarátu polymorfu B. B.t. = 216 až 218 °C.

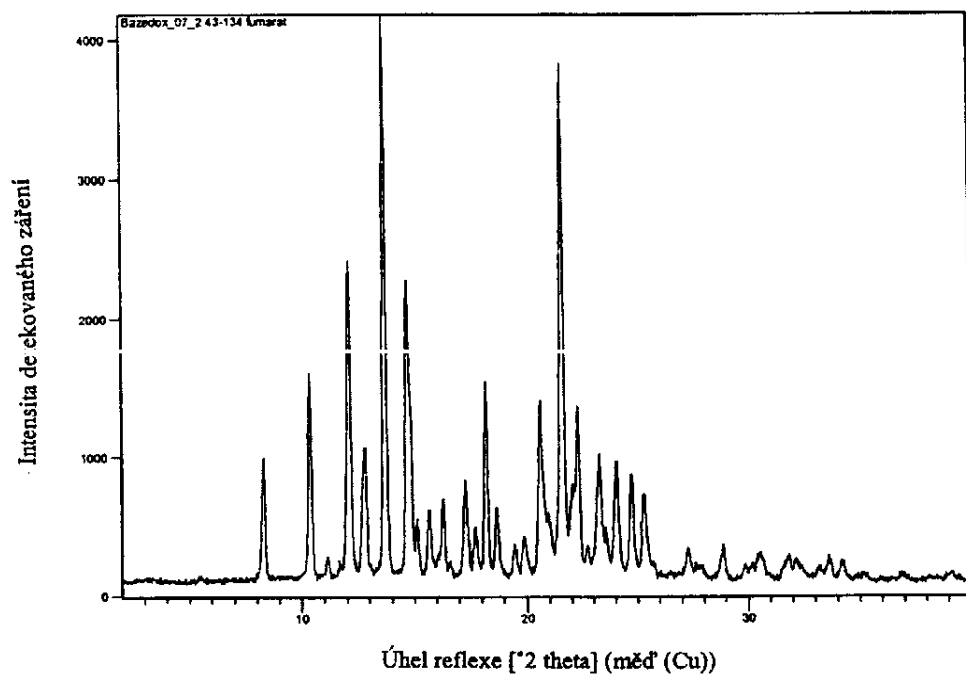
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou (bazedoxifen fumarát).

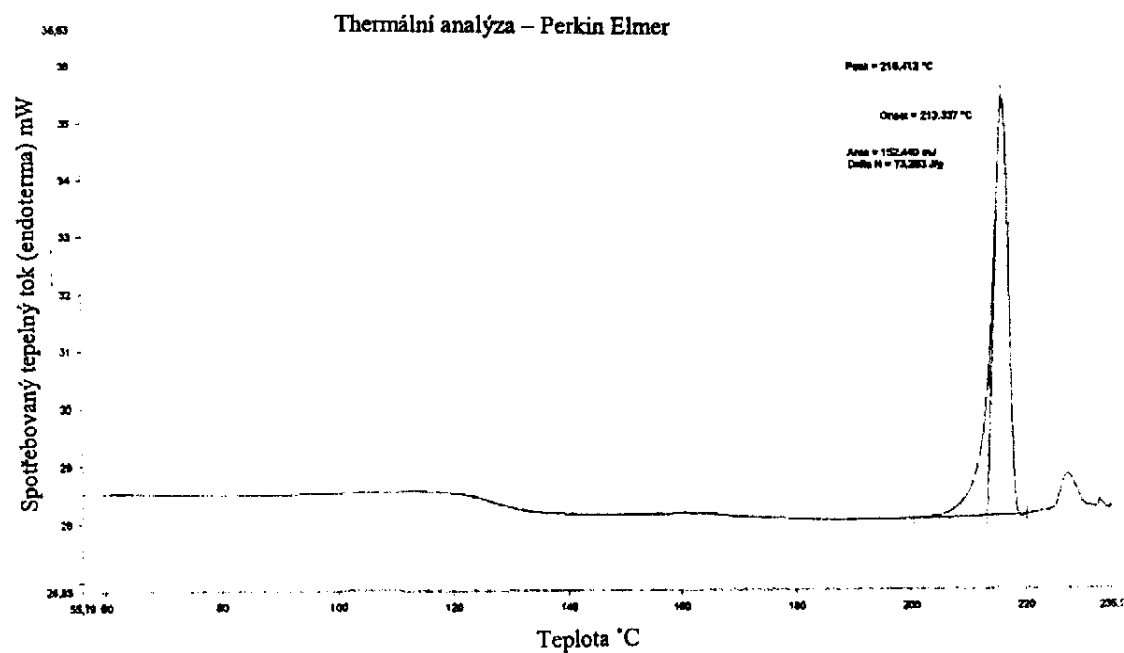


- 10 2. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou je v poměru 2:1 (bazedoxifen fumarát).
3. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároku 1 je v krystalické formě.
- 15 4. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároků 1 až 3, polymorf A, přičemž tato sůl je charakterizována reflexemi 8,31; 10,38; 12,78; 13,69; 14,72; 21,53; 22,27; 23,24; v RTG difraktogramu získaném zářením emitovaným Cu vlnové délky 1,5418Å (0,15418 nm).
- 20 5. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároku 4, polymorf A, přičemž tato sůl je charakterizována bodem tání v teplotním intervalu 221 až 224 °C.
- 25 6. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároku 4, polymorf A, přičemž tato sůl je charakterizována v diferenční skenovací kalorimetrii DSC s maximem při 216 °C.
- 30 7. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároků 1 až 3, polymorf B, přičemž tato sůl je charakterizována reflexemi 5,32; 11,93; 12,85; 14,58; 15,87; 18,40; 19,34; 19,73; 20,47; 21,18; 23,63; 24,50 v RTG difraktogramu získaném zářením emitovaným Cu vlnové délky 1,5418Å (0,15418 nm).
- 35 8. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároku 7, polymorf B, přičemž tato sůl je charakterizována bodem tání v teplotním intervalu 216 až 218 °C.
- 40 9. Sůl 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu volné báze vzorce 1 s kyselinou fumarovou podle nároku 7, polymorf B, přičemž tato sůl je charakterizována v diferenční skenovací kalorimetrii DSC s maximem při 211,4 °C.

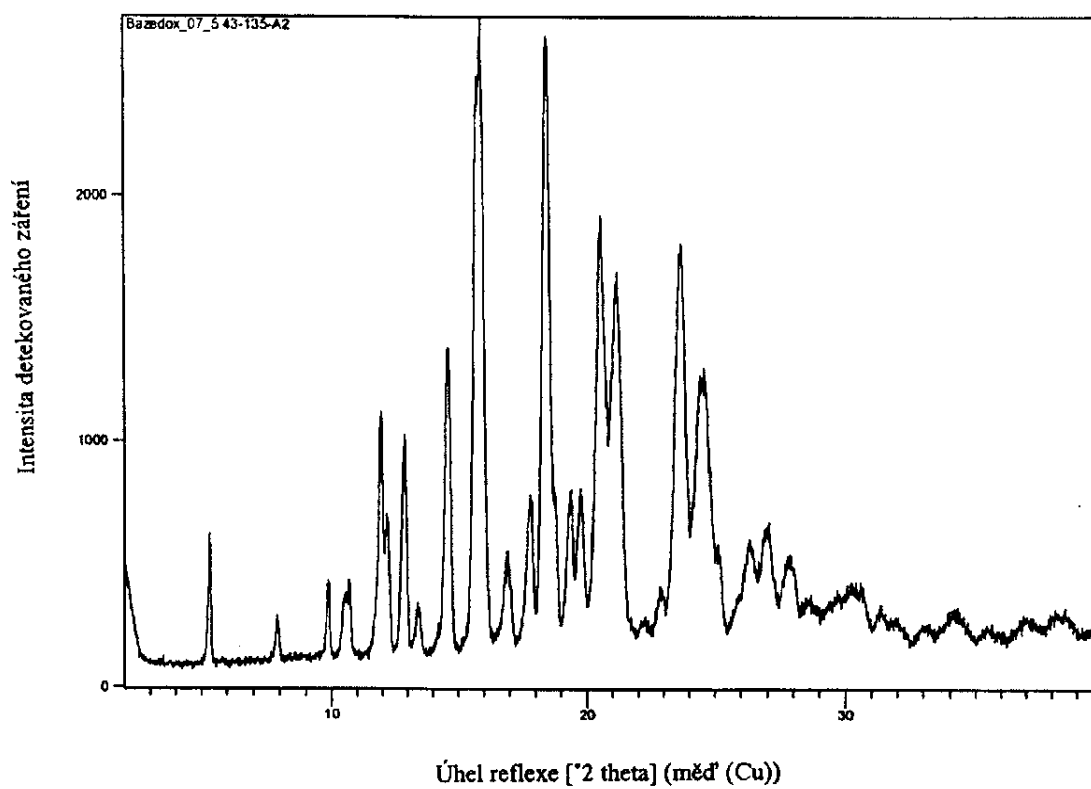
Obrázek 1.



Obrázek 2.



Obrázek 3.



Konec dokumentu
