

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2011-767**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.11.2011**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.06.2013**  
(Věstník č. 23/2013)

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 295/26** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Halama Aleš, Pardubice, CZ  
Střelec Ivo, Praha 4, CZ  
Dammer Ondřej, Dobřív, CZ

(74) Zástupce:

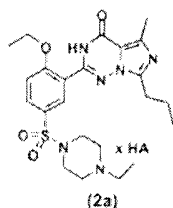
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a  
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská  
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

## Způsob přípravy a izolace solí vardenafilu s kyselinami

(57) Anotace:

Předmětem vynálezu je způsob přípravy solí vardenafilu s kyselinou v poměru obou složek 1:1, vzorce 2a, a krystalických hydrátů těchto solí, který zahrnuje a) přípravu roztoku vardenafilu v organickém rozpouštědle nemísitelném nebo omezeně mísitelném s vodou, b) extrakci vardenafilu z roztoku z kroku a) buď b1) pomocí vodného roztoku kyseliny, nebo b2) pomocí vodného roztoku báze, za získání vodného roztoku ve vodě rozpustné acidobazické formy vardenafilu, kterou může být z kroku b1) sůl vardenafilu s kyselinou HA (1:2) nebo z kroku b2) sůl vardenafilu s kovem, c) úpravu pH vodných extraktů z kroku b) na hodnotu 3,2 až 4,2, s výhodou 3,7 až 3,8 při teplotě 20 až 30 °C, d) izolaci solí vardenafilu s kyselinou HA (1:1).



CZ 2011 - 767 A3

## Způsob přípravy a izolace solí vardenafilu s kyselinami.

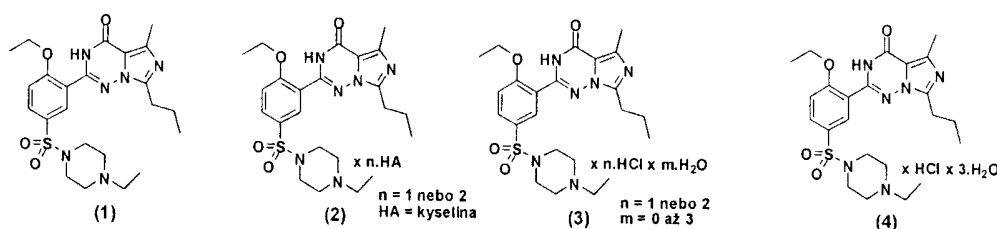
2007-10-17  
1182

### Oblast techniky

Vynález se týká nového, ekonomicky výhodného a průmyslově využitelného způsobu přípravy vardenafilu, přičemž se jedná o farmaceutickou substanci používanou k přípravě řady léčiv (*LEVITRA*, *VIVANZA*, *NUVIVA*).

### Dosavadní stav techniky

Vardenafil vzorce 1 je perorálně účinnou látkou při léčbě erektilní dysfunkce, přičemž jeho terapeutický účinek je založen na selektivní inhibici enzymu fosfodiesterasy 5 (PDE5). Vardenafil, chemicky 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonylphenyl]-5-methyl-7-propyl-1H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on, je popsán chemickým vzorcem 1.



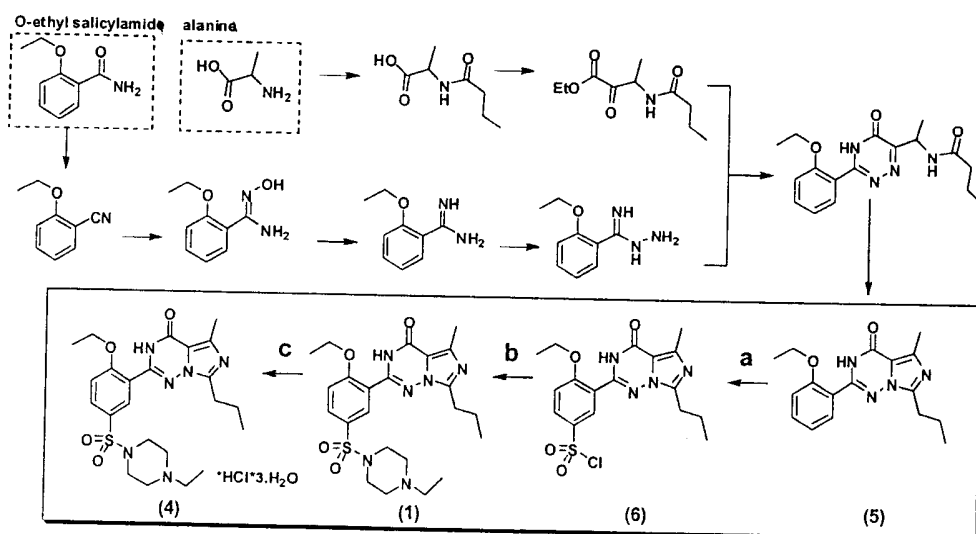
Pro volnou bázi vardenafilu popsanou vzorcem 1 jsou známy dvě polymorfní struktury (forma I popsaná v dokumentu WO1999/024433 a forma II popsaná v přihlášce US 2007197535). Vardenafil může dále vytvářet soli, které popisuje obecný chemický vzorec 2, kde HA značí libovolnou kyselinu. Dominantní postavení mezi pevnými formami vardenafilu zaujímají příslušné hydrochloridy a jejich hydráty (WO1999024433 a US 2007197535, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 865–868), které popisuje obecný vzorec 3. Zvláště důležitou formou vardenafilu je hydrochlorid trihydrát (WO1999024433, WO2002050076), popsán chemickým vzorcem 4, který se používá pro přípravu lékové formy (WO2010130393, WO2008151811, WO2005110420, WO2004006894). Popsána byla jak amorfní forma vardenafilu hydrochloridu trihydrátu (US 2007197535), tak termodynamicky stabilní krystalová forma používaná při přípravě lékových forem, která byla popsána v patentové přihlášce WO2004006894. Krystalický hydrát podle vzorce 4 je nestabilní, neboť může docházet ke ztrátě krystalové vody při použití této soli pro přípravu lékové formy (WO2004006894), ale i při jakékoliv nevhodné manipulaci s touto solí během její přípravy.

V literatuře jak patentové, tak odborné byly dosud popsány čtyři odlišné procesy chemické syntézy vedoucí k vardenafilu vzorce 1.

První proces vyvinutý firmou Bayer (WO1999024433, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12(6) 865) probíhá podle schématu 1. Alternativní proces vyvinutý také firmou Bayer (WO2002050076) probíhá podle schématu 2, přičemž pro porovnání s předchozím procesem jsou důležité poslední syntetické stupně (ve schématech jsou uvedeny uvnitř rámečku). Pro oba postupy je klíčovým intermediátem sloučenina vzorce 5, chemicky 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on, kterou lze získat v několika krocích z O-ethylsalicylamidu a alaninu. Oba procesy se liší v provedení závěrečných stupňů vycházejících ze shodného pokročilého intermediátu vzorce 5.

První proces využívá chlorsulfonovou kyselinu jakožto zdroj sulfonové funkční skupiny v cílové molekule. Nejprve se intermediát vzorce 5 chlorsulfonuje pomocí kyseliny chlorsulfonové za zisku sulfonylchloridu vzorce 6. V dalším kroku se působením 1-ethylpiperazinu ve vhodném organickém rozpouštědle připraví volná báze vardenafilu vzorce 1 a ta se posléze také izoluje. Nakonec se připraví finální sůl vardenafilu vzorce 4 působením vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na roztok volné báze vardenafilu vzorce 1 ve vhodném organickém rozpouštědle.

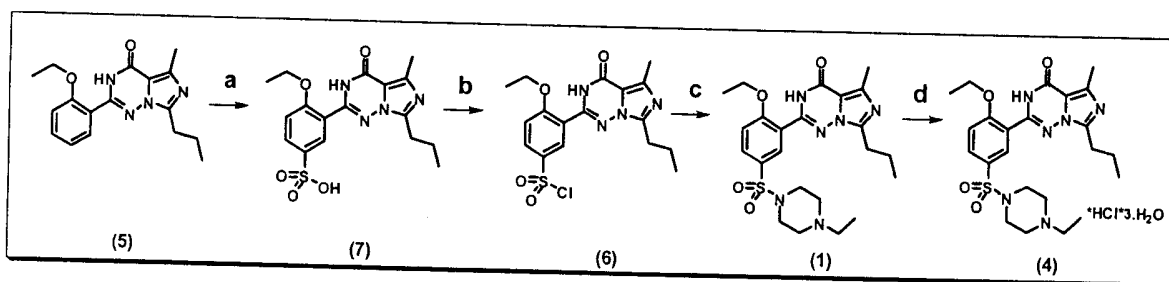
### Schéma 1



(a) HOSO<sub>2</sub>Cl, (b) 1-ethylpiperazin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (c) organické rozpouštědlo, HCl (aq)

Druhý proces se odlišuje ve způsobu zavedení sulfonové funkční skupiny. V tomto případě se jedná o dvoustupňový proces, kdy se nejprve provede sulfonace kyselinou sírovou a poté chlorace pomocí thionylchloridu. Tento dvoustupňový proces umožňuje vyhnout se rizikové práci s kyselinou chlorsulfonovou, což může být ve výrobním měřítku výhodnější varianta. Příprava a izolace volné báze vardenafilu vzorce 1, stejně jako příprava finální soli vzorce 4 pak probíhá za podmínek podobných předchozímu řešení. Vardenafil hydrochlorid trihydrát vzorce 4 byl v tomto případě připraven působením vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na roztok volné báze ve směsi acetonu a vody.

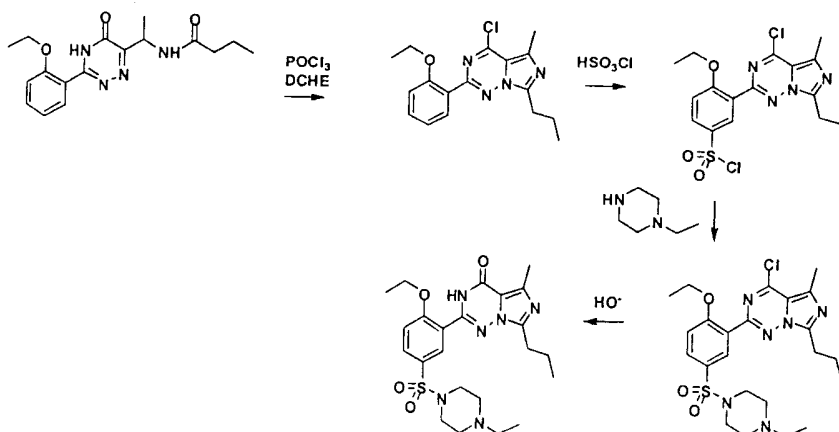
### Schéma 2



(a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , (b)  $\text{SOCl}_2$ , xylen, (c) 1-ethylpiperazin,  $\text{NaOH}$ , (d) aceton-voda (12:1),  $\text{HCl}$  (aq)

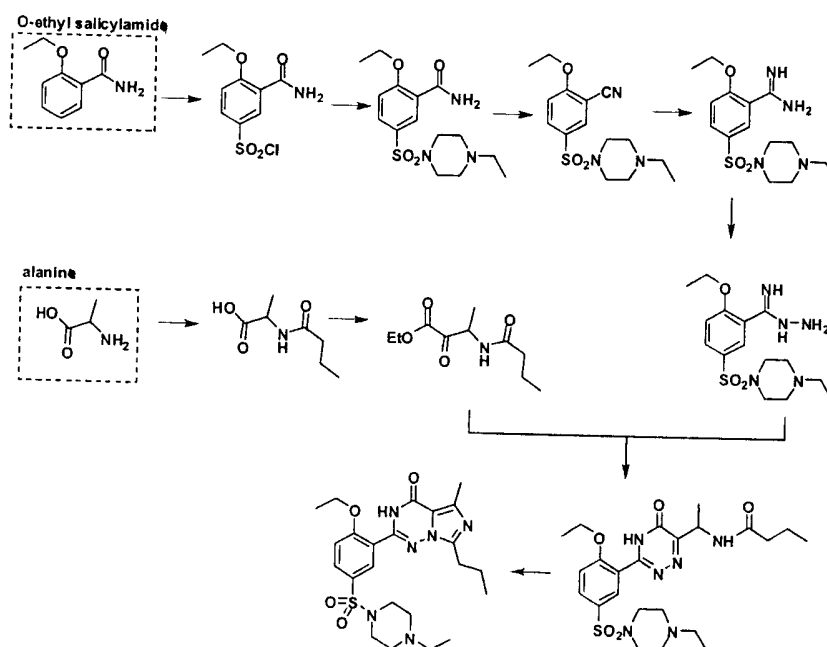
Třetí syntéza vardenafilu vzorce 1 vyvinutá firmou Topharma (WO 2009030095) probíhá podle schématu 3. Syntéza nevyužívá sloučeninu vzorce 5, neboť je založena na jiných intermediátech než tomu bylo pro oba procesy firmy Bayer.

### Schéma 3



Čtvrtý syntetický postup, který byl také vyvinut firmou Topharma (WO 2009082845, *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13, 1206-1208), probíhá podle schématu 4. Principiálně je velmi podobný procesům firmy Bayer. Je založen na stejných základních surovinách (O-ethyl salicylamid a alanin) i na stejných reakcích. Odlišné je však pořadí jednotlivých kroků. Klíčová chlorsulfonační reakce byla dle tohoto postupu provedena v počátečním stádiu syntézy, čímž bylo dosaženo reversního uspořádání reakčních stupňů v porovnání s původním procesem.

Schéma 4



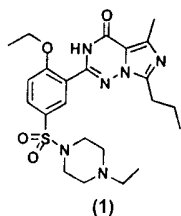
V literatuře (WO1999024433, WO2002050076, US2007197535) popsané způsoby přípravy farmaceuticky využívaného vardenafilu hydrochloridu trihydrátu vzorce 4 vycházejí z volné báze vardenafilu vzorce 1, která se izoluje v pevné formě z reakčního prostředí po její předchozí syntetické přípravě. Následuje převedení volné báze na požadovanou sůl působením vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na roztok volné báze ve vhodném rozpouštědle. Jako rozpouštědlo může sloužit vhodné organické rozpouštědlo, případně směs organického rozpouštědla s vodou. V literatuře bylo pro tento účel popsáno užití směsi aceton voda v poměru složek 12:1 (WO2002050076, US2007197535).

Volná báze vardenafilu (WO1999024433, WO2002050076, US2007197535) byla obvykle izolována z reakční směsi získané reakcí chlořsulfonylchloridu vzorce 6 s 1-ethylpiperazinem ve vhodném organickém rozpouštědle (dichlormethan nebo xylen). Po skončení reakce bylo provedeno odpaření použitého rozpouštědla a zbytek byl krystalován z dalšího rozpouštědla, např. z bezvodého etheru nebo acetonu s příměsí 4 % vody. Dle WO1999024433 byla tímto postupem získána volná báze vardenafilu vzorce 1 s výtěžkem 66 %, dle US2007197535 byl výtěžek pro analogický postup 54 %. Popsán byl též postup, který nevyžadoval odpaření rozpouštědla použitého pro vlastní chemickou reakci (WO2002050076). V tomto případě byla reakce provedena v xyleny, následovala extrakce produktu do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, oddělení vodné fáze a její smíchání s acetonem a následovala neutralizace získaného roztoku působením roztoku hydroxidu sodného. Po ochlazení této směsi byla získána volná báze v pevném stavu. V tomto případě byla pevná forma volné báze vardenafilu vzorce 1 získána krystalizací z roztoku acetonu a vody po jeho ochlazení.

Námi předkládané řešení představuje nový, procesně jednoduchý, vysoce účinný a průmyslově využitelný způsob získání chemicky čistých solí vardenafilu vzorce 2 s kyselinami v poměru složek 1:1 a krystalických hydrátů těchto solí, zvláště pak vardenafilu hydrochloridu trihydrátu vzorce 4.

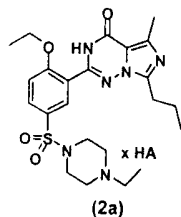
### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy, izolace a čištění vardenafilu vzorce 1 ve formě jeho solí s vhodnou kyselinou v poměru složek 1:1, který využívá rozdílných rozpustností acidobazických forem vardenafilu ve vodném prostředí v závislosti na hodnotě pH těchto prostředí.



### Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález se týká způsobu přípravy a izolace solí vardenafilu s kyselinou v poměru obou složek 1:1, popsaných vzorcem (2a), kde HA značí kyselinu, a krystalických hydrátů těchto solí, vyznačující se postupem sestávajícím z následujících kroků:



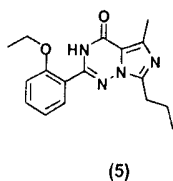
- (a) příprava roztoku vardenafilu v organickém rozpouštědle, s výhodou v rozpouštědle, které je nemísitelné nebo omezeně mísitelné s vodou,
- (b) extrakce vardenafilu z roztoku v organickém rozpouštědle pomocí vodného roztoku kyseliny nebo naopak vodného roztoku báze, za zisku vodného roztoku ve vodě rozpustné acidobazické formy vardenafilu, kterou může být sůl vardenafilu s kyselinou (1:2) nebo sůl vardenafilu s kovem,
- (c) úprava pH vodných extraktů získaných podle kroků (a) a (b) na hodnotu 3,2 až 4,2, s výhodou na hodnotu 3,7 až 3,8 při teplotě 20 až 30 °C pomocí přídavku báze k roztoku obsahující sole vardenafilu s kyselinami v poměru (1:2) nebo pomocí přídavku kyseliny k roztoku obsahujícího roztok sole vardenafilu s kovem,
- (d) izolace krystalické soli vardenafilu s kyselinou (1:1) popsané vzorcem (2a), kde HA značí kyselinu.

Kyselinou HA pro účely tohoto vynálezu se rozumí kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná nebo kyselina trifluoroctová.

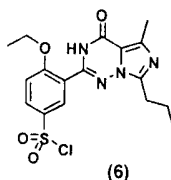
Sůl vardenafilu s kovem představuje sole s alkalickými kovy, zvláště sole s Na, K a Li.

Jako organické rozpouštědlo, s výhodou rozpouštědlo, které je nemísitelné nebo omezeně mísitelné s vodou, pro přípravu roztoku vardenafilu se použije například C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> chlorované rozpouštědlo s jedním až 4 atomy chloru, výhodně se použije dichlormethan.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy surového vardenafilu, přičemž látka 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on vzorce 5



se chlórsulfonuje kyselinou chlórsulfonovou v organickém chlorovaném rozpouštědle C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> s jedním až čtyřmi atomy chlóru, s výhodou v dichlormethanu, přičemž se izoluje 4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzensulfonylchlorid vzorce 6 v pevném stavu,



který nakonec reaguje s 1-ethylpiperazinem, za zisku roztoku vardenafilu v organickém rozpouštědle, přičemž takto připravený roztok lze s výhodou použít pro přípravu solí vardenafilu s kyselinami (1:1).

Způsob podle tohoto vynálezu zahrnuje také přípravu vardenafilu ve formě krystalického hydrochloridu trihydrátu, který sestává z následujících kroků:

- (a) chemické syntézy sestávající v prvním stupni z reakce 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-onu s kyselinou chlórsulfonovou provedenou v dichlormethanu a následně z reakce produktu prvního stupně s 1-ethylpiperazinem, která vede k zisku roztoku vardenafilu v dichlormethanu,
- (b) extrakce ve vodě rozpustné formy vardenafilu z roztoku vardenafilu v dichlormethanu pomocí vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové,
- (c) úprava pH vodného roztoku získaného podle kroku (b) při teplotě 20 až 30 °C pomocí přidavku roztoku hydroxidu sodného na hodnotu pH 3,2 až 4,2, s výhodou pak na hodnotu pH 3,7 až 3,8,
- (d) krystalizace a izolace vyloučeného krystalického hydrochloridu trihydrátu vardenafilu.

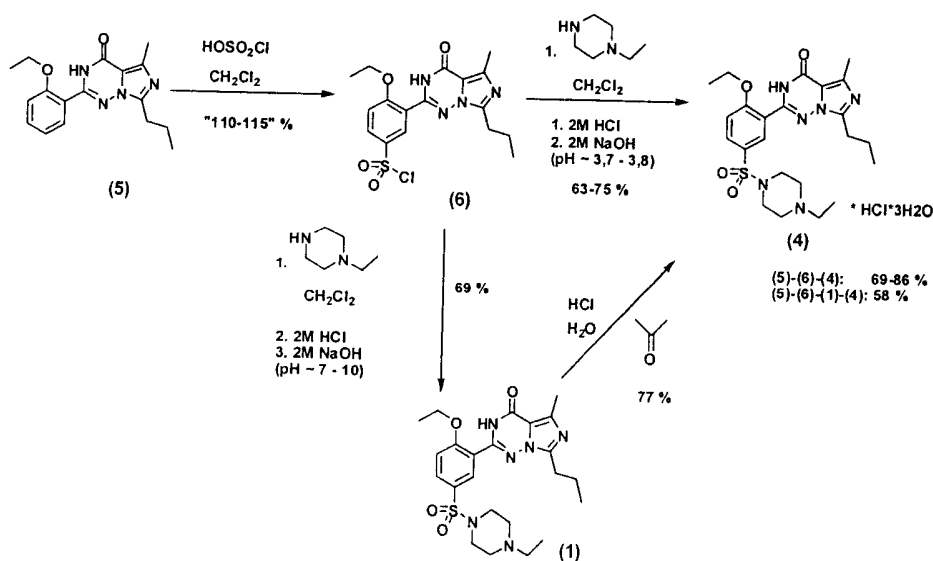
Předložený vynález je založen na využití dvou základních principů. Prvním je schopnost vardenafilu tvořit 4 acidobazické formy. Druhým principem je rozdílná rozpustnost těchto čtyřech acidobazických forem ve vodě. Součinným uplatněním obou principů je pak možné selektivně získat požadovanou formu vardenafilu ve vysoké kvalitě a bez přidavku organických rozpouštědel při krystalizacích těchto forem.

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy krystalických forem vardenafilu, zejména jeho solí s kyselinami (1:1) a krystalických hydrátů těchto solí. Podstatným,

výhodným a od předchozích řešení odlišným znakem způsobu podle vynálezu je příprava krystalických solí vardenafilu s kyselinami změnou pH vodného roztoku jiné rozpustnější formy vardenafilu. Vodným roztokem se zde rozumí takový roztok, který jako rozpouštědla využívá vodu a neobsahuje záměrný přídavek jiného nevodného rozpouštědla. Takovéto vodné roztoky rozpustných forem vardenafilu lze získat extrakcemi reakčních směsí obsahujících vardenafil rozpuštěný v použitém organickém rozpouštědle pomocí vodných roztoků kyselin nebo naopak bází. Vhodnou úpravou pH takto získaných kyselých nebo naopak alkalických vodných roztoků obsahující rozpustnou formu vardenafilu lze s výhodou získat odpovídající krystalické sole vardenafilu, vyznačující se nízkou rozpustností ve vodě. Výhodným znakem způsobu podle vynálezu je přímá izolace solí vardenafilu bez nutnosti předchozí izolace volné báze v pevném stavu.

Způsob podle vynálezu tedy využívá vody jako výhodného prostředí jak pro získání vodných roztoků ve vodě rozpustných forem vardenafilu, umožňujících snadnou separaci vedlejších produktů a nečistot, tak pro přípravu pevných, ve vodě málo rozpustných finálních forem vardenafilu. Tento způsob, použitý ve specifickém provedení k přípravě volné báze vardenafilu nebo trihydrátu vardenafilu hydrochloridu popisuje schéma 5.

Schéma 5



Provedení izolace solí vardenafilu s kyselinami (1:1) podle schématu 5 umožňují volit ze dvou možností. První možností je izolaci volné báze vardenafilu vzorce 1 a její následné

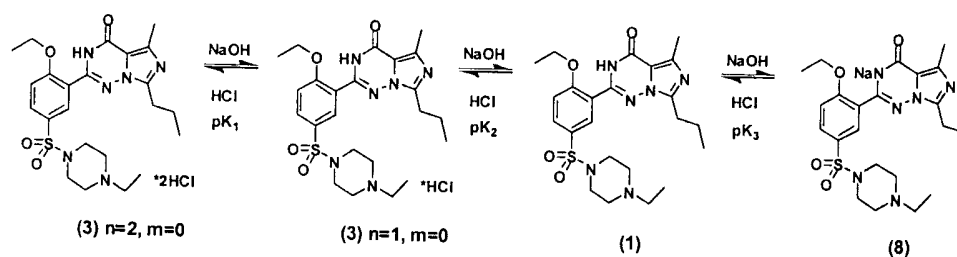
převedení na sůl s kyselinou (1:1) ve druhém kroku. Druhou možností je výhodnější přímá izolaci solí vardenafilu s kyselinami z vodného prostředí, tedy bez předchozí izolace volné báze v pevném stavu. V případě provedení dle schématu 5 se jako produkt získá hydrochlorid trihydrát vzorce 4, ale analogické řešení je možné uplatnit obecně i na jiné soli. Ve výhodných provedeních vynálezu, kdy je zpracovávána přímo reakční směs ze syntézy vardenafilu, zahajuje izolaci vardenafilu z reakčního prostředí extrakce pomocí vodného roztoku vhodné kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Získaný vodný roztok, který v tomto případě obsahuje dobře rozpustnou dvakrát protonovanou formu, tj. dihydrochlorid vardenafilu, se pak parciálně neutralizuje pomocí vhodné báze, např. pomocí vodného roztoku hydroxidu sodného. O složení pevné formy vardenafilu, která se na konci procesu izoluje, rozhoduje výsledná hodnota pH vodného roztoku, resp. vznikající vodné suspenze. Lze postupovat i opačně, kdy se vardenafil z reakční směsi extrahuje pomocí roztoku báze a pH získaného vodného roztoku se upraví na požadovanou hodnotu pomocí přídatku vhodné kyseliny.

Optimální pH nalezené pro izolaci vardenafilu jako volné báze leží v intervalu 7 až 10, pro izolaci solí vardenafilu s kyselinami v poměru složek 1:1 pak byla nalezena hodnota optimálního pH v intervalu 3,2 až 4,2. Uvedené hodnoty pH jsou spíše orientační, neboť závisí na řadě faktorů, např. na teplotě a na koncentracích jednotlivých složek. Například při teplotě 20 až 30 °C se jako optimální pH pro krystalizaci volné báze vardenafilu jeví rozmezí 8,8 až 9,4 a pro krystalizaci vardenafilu hydrochloridu trihydrátu rozmezí 3,7 až 3,8. Optimální hodnotu pH je tak pro každý specifický případ dobré upřesnit experimentálně pomocí acidobazické titrace (viz Obr. 1). Nalezení optimální hodnoty pH zvyšuje efektivitu celého procesu, neboť při optimální hodnotě pH se z vodného roztoku selektivně vyloučí požadovaná forma s maximálním výtěžkem, přičemž ostatní nežádoucí složky zůstávají rozpuštěné ve vodném roztoku.

Volná báze vardenafilu vzorce 1 obsahuje dvě bazická centra. Může tedy vázat jeden, případně dva protony poskytované vhodnou kyselinou, viz schéma 6. Z tohoto důvodu může vardenafil tvořit s jednosytnými kyselinami soli v poměru složek 1:1 nebo 1:2. Příkladem takovýchto solí se silnou jednosytnou kyselinou je mono- a di- hydrochlorid vardenafilu vzorce 3. Volná báze vardenafilu vzorce 1 obsahuje dále i jedno slabě kyselé centrum, které je schopno při reakci se silnou bází proton uvolnit. Z tohoto důvodu může například vardenafil tvořit soli s vhodnými kovy v poměru složek 1:1. Příkladem takovéto soli je sodná sůl vzorce

8 vznikající působením hydroxidu sodného na volnou bázi vardenafilu. Příklad acidobazických reakcí při reakcích různých forem vardenafilu s kyselinou chlorovodíkovou nebo naopak s hydroxidem sodným popisuje schéma 6. Závislost těchto reakcí na pH prostředí je možné vyjádřit pomocí rovnovážných konstant  $pK_1$ ,  $pK_2$  a  $pK_3$ .

Schéma 6



Rozdílná rozpustnost uvedených acidobazických forem ve vodě je druhou důležitou vlastností, která umožňuje selektivní přípravu a izolaci požadovaných pevných forem. Ve vodě dobře rozpustné formy vardenafilu je možné izolovat z reakčních směsí ve formě vodných roztoků, které mohou být jak kyselé, tak zásadité. V oddělené organické fázi pak zůstávají rozpuštěny nežádoucí chemické nečistoty, např. nezreagované vstupní suroviny. Úpravou pH vodných roztoků rozpustných forem vardenafilu, dochází k přeměně rozpustných forem na formy ve vodě nerozpustné, případně na formy rozpustné omezeně. Nerozpustné nebo omezeně rozpustné formy vardenafilu mohou ve vodném prostředí vytvářet krystalické struktury, s výhodou pak krystalické hydráty solí vardenafilu s kyselinami (1:1), v případě solí vardenafilu s kyselinou chlorovodíkovou je to krystalický trihydrát.

Ze čtyř acidobazických forem je ve vodě špatně rozpustná především samotná báze vardenafilu. Sodná sůl a dihydrochlorid jsou rozpustné dobře, zatímco monohydrochlorid lze z vody snadno vykrytalizovat ve formě méně rozpustného trihydrátu. Úprava pH vedoucí k požadované změně rozpustnější acidobazické formy vardenafilu v méně rozpustnou formu se dá nejjednodušeji provést přidáváním vodného roztoku kyseliny nebo báze k roztoku rozpustnější formy vardenafilu, zpravidla za míchání. Méně rozpustná pevná forma vardenafilu, která po úpravě pH z vodného prostředí vykrytalizovala, se izoluje vhodným způsobem, například pomocí filtrace nebo odstředěním, přičemž v oddělené vodné fázi zůstávají rozpuštěny zbylé chemické nečistoty, například nežádoucí anorganické soli, které vznikají v průběhu úpravy pH. Získanou krystalickou látku lze nakonec zbytků matečného

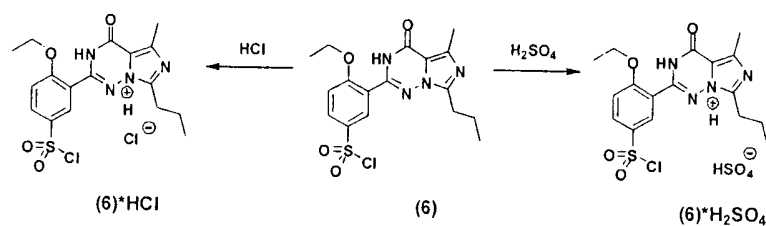
louhu zbavit promýváním vodou a vhodným způsobem sušení za definovaných podmínek (především tlaku, teploty, doby sušení, případně rychlosti proudění plynu) na vhodném technologickém zařízení získat v kvalitě odpovídající požadované specifikaci. V případě vardenafilu hydrochloridu trihydrátu bylo pomocí rentgenové práškové difrakce prokázáno, že je krystalová forma produktu získaná postupem podle vynálezu shodná s krystalovou formou používanou pro výrobu lékové formy léčiva, které se používá pro léčbu erektilní dysfunkce (tato krystalová forma byla popsána v přihlášce patentu WO2004006894). Výhodným znakem provedení dle vynálezu je i překvapivý čistící efekt procesu, kdy se po změně pH vodných roztoků, které obsahují rozpustné formy vardenafilu, vylučuje nerozpustná forma vardenafilu vyznačující se vysokou kvalitou, která vyhovuje požadavkům kladeným na farmaceutické substance. Při provedení izolace solí vardenafilu s kyselinami (1:1) dle vynálezu tak bylo nečekaně dosaženo výhodného stavu, kdy není nutná žádná dodatečná manipulace upravující jak krystalovou morfologii vyloučené formy vardenafilu, tak její chemickou čistotu.

Při krystalizaci pevných forem vardenafilu způsobem dle vynálezu není potřeba přítomnosti organického rozpouštědla ve směsi s vodou. Pokud jde o získání solí vardenafilu, je možné je získat přímo zpracováním reakční směsi po syntéze vardenafilu, přičemž není třeba izolovat volnou bázi v pevném stavu. Toto řešení přináší řadu výhod. Snižují se tak ztráty produktu vlivem menšího počtu manipulací a docíluje se vyššího výtěžku ve srovnání s procesy, při kterých se nejprve izoluje volná báze vardenafilu. Při přípravě hydrátů solí umožňuje způsob podle vynálezu snáze dosahovat definovaného obsahu krystalické vody a to i v případě natolik nestabilního hydrátu, jako je trihydrát hydrochloridu vardenafilu vzorce 4. Použití vody jako krystalizačního prostředí odstraňuje náklady na organická rozpouštědla nutná při jiných způsobech k provedení krystalizace finální pevné formy. Soli vardenafilu získané postupem dle předloženého vynálezu také neobsahují zbytky organických rozpouštědel, které je jinak nutné z farmaceutické substance odstranit před jejím použitím do lékových forem. Speciálně u hydrátů solí vardenafilu připravených jinými způsoby může totiž při odstraňování zbytkových rozpouštědel nejrůznějšími způsoby sušení docházet ke snižování obsahu krystalové vody, což je nežádoucí z hlediska registrace léčivé látky, u které příslušné úřady vyžadují vysokou reprodukovatelnost a definované složení. Výhodou způsobu podle vynálezu je dále to, že umožňuje přímo a reprodukovatelně získat požadovanou krystalickou formu vardenafilu jako je trihydrát monohydrochloridu vyznačující se profilem nečistot odpovídajícím požadavkům

pro léčivou substanci jedinou krystalizací, bez potřeby dalšího čištění, a dovoluje tak přímé použití takto získané krystalické formy vardenafilu pro přípravu léčivých přípravků.

Ve zvláště výhodném provedení vynálezu umožňuje způsob podle vynálezu získat pevnou formu vardenafilu ve vysokém výtěžku a čistotě ve dvou stupních z výchozí suroviny vzorce 5 provedením chlorsulfonační reakce vstupní suroviny vzorce 5 s roztokem chlorsulfonové kyseliny v dichlormethanu, kdy se po smíchání reakční směsi s ledem získá sulfonylchlorid vzorce 6 jako pevná látka. Výtěžek prvního stupně, počítaný na předpokládanou volnou bázi sulfonylchloridu vzorce 6, vycházel přitom v rozmezí 110 až 115 %, což není teoreticky možné. Důvodem je schopnost sulfonylchloridu vzorce 6 tvořit soli s kyselinami, takže produkt prvního stupně je vlastně směsí volné báze vzorce 6 a jejích solí s kyselinami, jmenovitě s kyselinou sírovou a chlorovodíkovou, viz schéma 7. Tuto pevnou směs je výhodné použít bez úprav do dalšího syntetického stupně a výtěžek procesu pak počítat pro oba syntetické stupně dohromady.

#### Schéma 7



Podstatným vylepšením známého způsobu z přihlášky WO1999024433 je již samotné nalezení vhodného rozpouštědla umožňujícího technologicky kontrolovatelnou reakci chlorsulfonové kyseliny s výchozí látkou vzorce 5 a následné hladké rozložení nadbytečné chlorsulfonové kyseliny vodou (ideálně ve formě ledu, jehož skupenské teplo tání absorbuje uvolňované reakční teplo) a vyprání vznikajících kyselin v oddělené vodné fázi. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci se ukázaly chlorované uhlovodíky C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> s jedním až čtyřmi atomy Cl jako je dichlormethan nebo chloroform. Další možnosti poskytuje získání krystalického meziproductu vzorce 6 ve formě málo rozpustné v dichlormethanu (na rozdíl od stavu techniky, kdy tento meziproduct po přípravě reakcí v samotné chlorsulfonové kyselině a jejím rozkladu vodou byl do dichlormethanu extrahován), které se ukázalo být výsledkem součinného působení šetrného provedení chlorsulfonační reakce v rozpouštědle a nasazení dostatečně čisté výchozí suroviny vzorce 5.

Při reakci produktu prvního stupně, tj. směsi acidobazických forem látky vzorce 6, s 1-ethylpiperazinem, vzniká cílová struktura vardenafilu. Reakce může být provedena i ve vodě nebo v celé řadě polárních i nepolárních rozpouštědel, výhodně však v rozpouštědlech nemísitelných s vodou. Je možné použít oddělenou pevnou směs solí vzorce 6 nebo pracovat přímo s reakční směsí z předchozího stupně zbavenou vodní propírkou většiny kyselých složek. Ve druhém případě je nejvýhodnější způsobem provedení obou reakčních stupňů ve stejném rozpouštědle, tedy provedení, které nevyžaduje přidávání druhého rozpouštědla (kosolventu) pro provedení druhého stupně ani odstraňování rozpouštědla použitého v prvním stupni. Dichlormethan se ukázal výhodným rozpouštědlem právě pro takovéto přímé zpracování reakční směsi z prvního stupně. Dříve popsaná řešení předpokládají odpaření rozpouštědla použitého při syntéze a krystalizaci volné báze vardenafilu z dalšího organického rozpouštědla (WO1999024433, WO2002050076 a US2007197535). Postup dle vynálezu s výhodami využívá pro izolaci vardenafilu jeho extrakci do vodného prostředí a nezahrnuje tak energeticky náročné procesy jako je odpaření rozpouštědla a následnou krystalizaci volné báze.

Výhodnost řešení podle vynálezu dokládá též srovnání procesu přímé izolace soli vardenafilu, s postupem, který navíc zahrnuje izolaci volné báze v pevném stavu, viz. schéma 5. Zatímco přímý způsob vedl ve dvou dílčích krocích k vardenafilu hydrochloridu trihydrátu s celkovými výtěžky 69-86 % (počítáno na vstupní surovinu vzorce 5), tak o stupeň delší proces vyznačující se izolací volné báze dosáhl nižšího celkového výtěžku 58 %, viz. schéma 5. Navíc nebylo v přímém procesu nutné použít pro krystalizaci izolované soli žádné organické rozpouštědlo. Výhodnost řešení podle vynálezu dále dokládají i s výtěžky izolací volné báze nalezené v literatuře. Pro tuto izolaci byly publikovány výtěžky 54 resp. 66 % (US2007197535 a WO1999024433), tj. hodnoty podstatně nižší než výtěžky dosahované pro soli vardenafilu s kyselinami (1:1) procesně jednodušším způsobem podle předloženého vynálezu.

Podrobněji jsou podmínky a výsledky námi provedených pokusů popsány v experimentální části. Jedná se zejména o popis syntézy vardenafilu do stadia jeho roztoku v organickém rozpouštědle, dále pak popis přípravy vodných roztoků rozpustných forem vardenafilu, úpravy jejich pH a následné krystalizace ve vodě méně rozpustných forem jako jsou volná

báze vardenafilu a krystalický hydrát sole vardenafilu s kyselinou chlorovodíkovou (1:1). Popsán je též experiment dokládající rozpustnost hydrochloridu vardenafilu ve vodě, acetonu a směsích obou rozpouštědel při teplotě 25 °C. Nakonec je popsán experiment, který reprezentuje acidobazickou titraci roztoku dihydrochloridu dihydrátu ve vodě pomocí roztoku hydroxidu sodného, tj. příklad stanovení optimální hodnoty pH pro izolaci ve vodě nerozpustných či omezeně rozpustných forem vardenafilu. Oba poslední experimenty simulují podmínky, jaké obvykle nastávají v procesu výroby pevných forem vardenafilu postupem, který je charakteristický pro předložený vynález.

### **Přehled obrázků na výkresech**

Obr. 1 znázorňuje titrační křivku získanou při titraci vodného roztoku vardenafilu dihydrochloridu dihydrátu pomocí 10 % roztoku hydroxidu sodného ve vodě, titrace byla provedena při teplotě 26 °C.

Obr. 2 znázorňuje křivku rozpustnosti vardenafilu hydrochloridu trihydrátu ve směsích aceton voda při teplotě 25 °C.

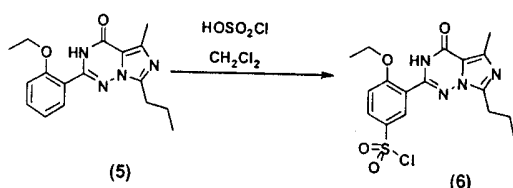
Obr. 3 znázorňuje srovnání záznamů rentgenové práškové difrakce změřených pro vardenafil hydrochlorid trihydrát vzorce 4 připravený za různých podmínek:

- (a) ze směsi acetonu a kyseliny chlorovodíkové (podle příkladu 7),
- (b) z vodných extraktů po změně pH (podle příkladu 3),
- (c) rekrystalizací surového produktu z vody (podle příkladu 4).

## Příklady provedení vynálezu

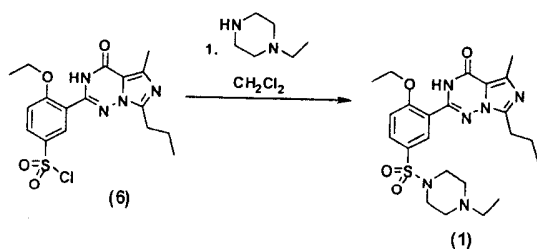
Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem nemají žádný vliv na šíři ochrany definovanou v nárocích.

**PŘÍKLAD 1** (postup přípravy 4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzenesulfonylchloridu)



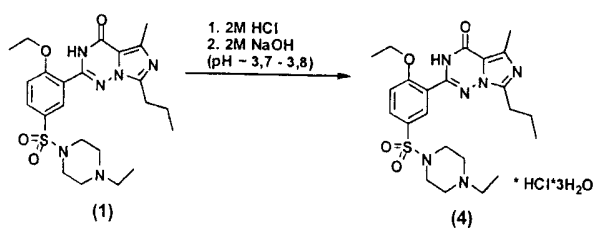
K roztoku 100 ml kyseliny chlorsulfonové a 50 ml dichlormethanu byl během ca 90 minut přikapán roztok 50 g 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-onu rozpuštěného v 500 ml dichlormethanu. Směs byla dále míchána za laboratorní teploty (23 °C) přes noc, celkem 24 hodin. Druhý den byla reakční směs nalita do 800 g ledu. Po roztátí ledu byla směs důkladně rozmíchána. Vyloučená pevná látka byla odfiltrována, filtrační koláč byl promyt dichlormethanem (2x100 ml) a izolovaný pevný produkt posléze vakuově sušen (20 °C, 1 až 2 kPa (10 až 20 mbar)). Získán byl produkt ve formě téměř bílého prášku s výtěžky 110 až 115 % (počítáno na neprotonovanou formu produktu).

**PŘÍKLAD 2** (postup přípravy roztoku vardenafilu v organickém rozpouštědle)



25 g produktu z předchozího stupně (příklad 1), bylo suspendováno ve 200 ml dichlormethanu, suspenze byla důkladně rozmíchána. Následovalo pozvolné přikapání 23 ml 1-ethylpiperazinu. Zakalený roztok byl dále míchán ca 30 minut, pak byl tento roztok promyt vodou (5x100 ml). Získán byl roztok volné báze vardenafilu v dichlormethanu.

**PŘÍKLAD 3** (postup izolace vardenafilu hydrochloridu trihydrátu z roztoku volné báze v organickém rozpouštědle)



Dichlormethanový roztok volné báze vardenafilu, získaný dle příkladu 2, byl extrahován 50 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Oddělená vodná vrstva (pH 1,8 až 2,0) obsahující roztok dihydrochloridu vardenafilu byla částečně neutralizována pomocí 2M roztoku hydroxidu sodného na hodnotu pH 3,75±0,05 při teplotě 24 až 28 °C. Vyloučená suspenze byla 30 minut míchána, pak provedena filtrace a promytí koláče destilovanou vodou. Získán byl krystalický produkt (b.t. 195 až 197 °C). Výtěžky při opakovaných provedeních byly 63 až 75 %, chemická čistota dle HPLC: 99,75 % až 99,85 %, obsah vody 9,20 až 9,30 % (hmotn./hmotn.), obsah chloridového iontu 5,9 až 6,2 % (hmotn./hmotn.), síranový popel vždy pod 0,10 %. Krystalová morfologie produktu byla kontrolována pomocí rentgenové práškové difrakce, viz obr. 3 (b). Nalezená krystalová modifikace byla vždy shodná s krystalovou formou vardenafilu hydrochloridu trihydrátu popsanou v patentové přihlášce WO2004/006894A1 (viz obr. 8 a tab. 8 v této přihlášce).

#### **PŘÍKLAD 4** (krystalizace vardenafilu hydrochloridu trihydrátu z vody)

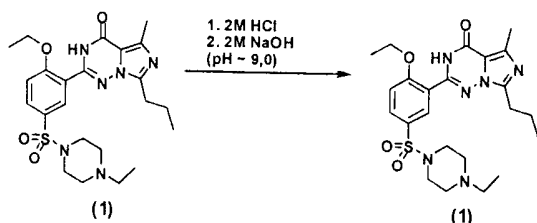
Ke 20 g vardenafilu hydrochloridu trihydrátu, získaného postupem dle příkladu 3, bylo přidáno 150 ml destilované vody. Směs byla míchána a zahřívána na ca 90 °C. Následovalo provedení filtrace ještě horkého roztoku. Filtrát byl míchán ca 2 až 3 hodiny za pozvolného chlazení do dosažení laboratorní teploty. Pak byla provedena filtrace vyloučeného produktu, promytí koláče destilovanou vodou a volné sušení. Výtěžky krystalizace byly při opakovaných provedeních 72 až 75 %, b.t. 193 až 196 °C, obsahy vody byly 9,2 až 9,3 %. Krystalová modifikace byla shodná s produktem připraveným podle příkladu 3, viz obr. 3 (c).

#### **PŘÍKLAD 5** (krystalizace vardenafilu hydrochloridu trihydrátu ze směsi aceton voda)

10 g vardenafilu hydrochloridu trihydrátu, získaného postupem dle příkladu 3, bylo při ca 55 °C rozpuštěno ve směsi acetonu (100 ml) a vody (10 ml). Následovala filtrace ještě teplého roztoku, přidavek 20 ml acetonu k filtrátu a pozvolné ochlazení míchané směsi na laboratorní teplotu. Pak byla provedena filtrace vyloučeného produktu a promytí koláče 5 ml acetonu.

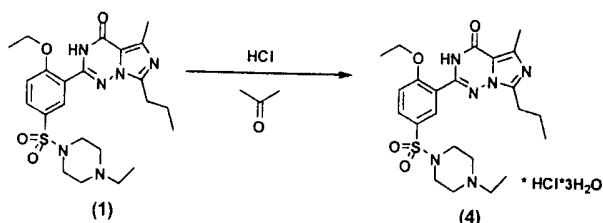
Výtěžek krystalizace byl 55 %. Krystalová modifikace byla shodná s produkty připravenými podle příkladu 3 a 4.

**PŘÍKLAD 6** (postup izolace volné báze vardenafilu z jejího roztoku v organickém rozpouštědle)



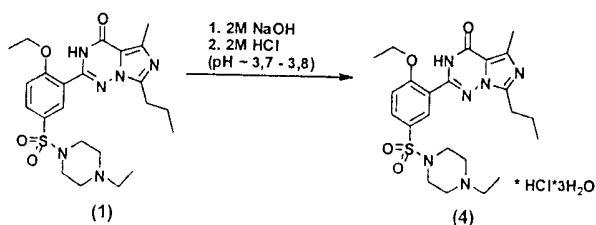
Dichlormethanový roztok volné báze vardenafilu, získaný dle příkladu 2, byl extrahován 50 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Oddělená vodná vrstva (pH 1,7) obsahující roztok dihydrochloridu vardenafilu byla alkalizována pomocí 2M roztoku hydroxidu sodného na cílovou hodnotu pH 9,0±0,2 při teplotě 24 až 28 °C. Vyloučená suspenze byla ca 30 minut míchána, pak provedena filtrace a promytí koláče destilovanou vodou a vakuové sušení. Získán byl téměř bílý, krystalický produkt s výtěžkem 69 % a b.t. 183 až 185 °C.

**PŘÍKLAD 7** (příprava vardenafilu hydrochloridu trihydrátu z volné báze)



Volná báze vardenafilu (6,0 g) byla suspendována ve směsi 30 ml acetonu a 2 ml vody. Tato suspenze byla ohřáta na 50 °C. Následovalo přikapání 1,1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Suspenze byla dále ohřívána do zisku roztoku, pak provedena filtrace a pozvolné ochlazení míchaného filtrátu na laboratorní teplotu. Následovala filtrace vyloučeného produktu a jeho volné sušení. Získán byl krystalický produkt s výtěžkem 77 %, b.t. 196 až 198 °C a obsahem vody 9,1 % (hmotn./hmotn.). Krystalová modifikace byla shodná s produkty připravenými podle příkladu 3, 4 a 5, viz obr. 3 (a).

**PŘÍKLAD 8** (příprava vardenafilu hydrochloridu trihydrátu z alkalických vodných roztoků)



Dichlormethanový roztok volné báze vardenafilu, získaný dle příkladu 2, byl promyt 50 ml 2M hydroxidu sodného. Oddělená vodná vrstva (pH ca 14), obsahující roztok sodné soli vardenafilu, byla okyselena pomocí 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové na cílovou hodnotu pH  $3,75 \pm 0,05$  při teplotě 24 až 28 °C. Vyloučená suspenze byla 60 minut míchána, pak provedena filtrace a promytí koláče destilovanou vodou. Získán byl téměř bílý krystalický produkt s b.t. 194 až 196 °C a s výtěžkem 66 %.

**PŘÍKLAD 9** (rozpuštění vardenafilu hydrochloridu dihydrátu ve vodě, acetonu a jejich směsích)

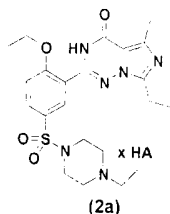
V řadě směsí acetonu s vodou (100 %, 95 %, 90 %, 75 %, 50 %, 25 %, 10 %, 5 % a 0 % acetonu) o objemu 10,0 ml byl při 25 °C a po dobu 1 h míchán vardenafil hydrochlorid trihydrát (1 až 2 g), následovalo odfiltrování nerozpuštěné složky, která byla po usušení zvážena. Následně byl proveden odečet hmotností nerozpuštěných podílů od původní navážky a získaná hmotnost (mg) byla podělena objemem použitého rozpouštědla (ml). Výsledkem je křivka rozpustnosti vardenafilu hydrochloridu trihydrátu ve směsi aceton-voda při 25 °C (viz Obr. 2). Minimální rozpustnosti byly zjištěny pro čistou vodu a směs acetonu s obsahem ca 7 % vody (obj./obj.). Maximální rozpustnost je pak ve směsi acetonu s vodou s obsahem vody 40 až 50 % (obj./obj.).

**PŘÍKLAD 10** (alkalimetrická titrace roztoku vardenafilu dihydrochloridu dihydrátu)

8,0 g vardenafilu dihydrochloridu dihydrátu (připraven postupem dle příkladu 5 v US2007197535A1) bylo při 25 °C rozpuštěno ve vodě a tento roztok naředěn vodou na výsledný objem 25 ml vody. Získaný roztok byl titrován pomocí 10% roztoku hydroxidu sodného, přičemž byla sledována závislost pH směsi obsahující různé formy vardenafilu na objemu přidávaného hydroxidu sodného. Na získané titrační křivce (Obr.1) bylo možné odečíst experimentální hodnoty rovnovážných konstant  $pK_1$  (ca 2,1),  $pK_2$  (ca 5,3),  $pK_3$  (ca 13,5) a tři body ekvivalence odpovídající spotřebě činidla nutného pro převedení jedné acidobazické formy na druhou. Při daném provedení bylo nalezeno pH ca 3,7 až 3,8 odpovídající bodu ekvivalence pro sůl vardenafilu se silnou kyselinou v poměru složek 1:1 a pH ca 9,3 až 9,4 odpovídající bodu ekvivalence pro volnou bázi vardenafilu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

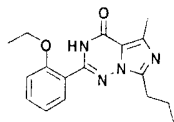
1. Způsob přípravy a izolace solí vardenafilu s kyselinou v poměru obou složek 1:1, popsaných vzorcem (2a), kde HA značí kyselinu a krystalických hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se sestává z následujících kroků:



- a) přípravy roztoku vardenafilu v organickém rozpouštědle, s výhodou v rozpouštědle, které je nemísitelné nebo omezeně mísitelné s vodou,
  - b) extrakce vardenafilu z roztoku získaného z kroku a) v organickém rozpouštědle buď b1) pomocí vodného roztoku kyseliny nebo b2) pomocí vodného roztoku báze, za zisku vodného roztoku ve vodě rozpustné acidobazické formy vardenafilu, kterou může být z kroku b1) sůl vardenafilu s kyselinou HA (1:2) nebo z kroku b2) sůl vardenafilu s kovem,
  - c) úpravy pH vodných extraktů získaných v krocích b1) a b2) na hodnotu 3,2 až 4,2, s výhodou na hodnotu 3,7 až 3,8 při teplotě 20 až 30°C pomocí přidavku báze k roztoku obsahující soli vardenafilu s kyselinami v poměru 1:2 nebo pomocí přidavku kyseliny k roztoku obsahujícího roztok soli vardenafilu s kovem,
  - d) izolace krystalické soli vardenafilu s kyselinou 1:1 popsané vzorcem 2a, kde HA značí kyselinu.
2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že HA značí kyselinu zvolenou z řady kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina trifluoroctová.
  3. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že v kroku a) se připraví roztok vardenafilu v chlorovaném rozpouštědle C1 až C6 s jedním až čtyřmi atomy chlóru.
  4. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že chlorované rozpouštědlo je dichlormethan.

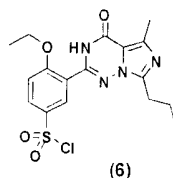


11. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že roztok vardenafilu se připraví ze surového vardenafilu, který se připraví; že se 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on vzorce 5



(5)

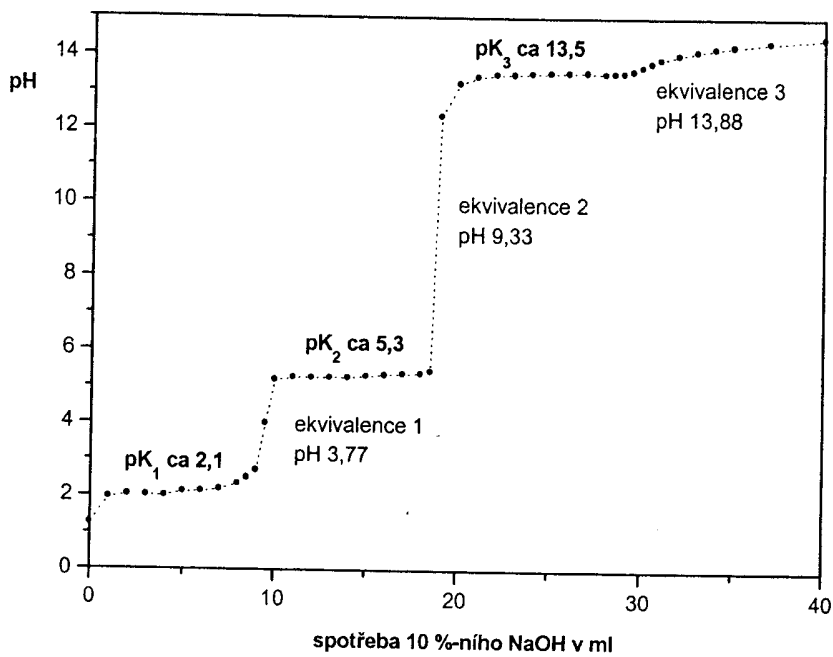
chlorsulfonuje kyselinou chlorsulfonovou v organickém chlorovaném rozpouštědle C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> s jedním až čtyřmi atomy chlóru, s výhodou v dichlormethanu, přičemž se izoluje 4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzensulfonylchlorid vzorce 6 v pevném stavu.



(6)

který nakonec reaguje s 1-ethylpiperazinem.

12. Způsob přípravy soli vardenafilu ve formě krystalického hydrochloridu trihydrátu podle některého z nároků 1 až 11, vyznačující se tím, že se sestává z následujících kroků:
- chemické syntézy sestávající v prvním stupni z reakce 2-(2-ethoxyfenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-onu s kyselinou chlorsulfonovou provedenou v dichlormethanu a následně z reakce produktu prvního stupně s 1-ethylpiperazinem, která vede k získání roztoku vardenafilu v dichlormethanu,
  - extrakce ve vodě rozpustné formy vardenafilu z roztoku vardenafilu v dichlormethanu získaného v kroku a) pomocí vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové,
  - úprava pH vodného roztoku získaného podle kroku (b) při teplotě 20 až 30 °C pomocí přidání roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 3,2 až 4,2, s výhodou pak na hodnotu 3,7 až 3,8,
  - krystalizace a izolace vyloučeného krystalického hydrochloridu trihydrátu vardenafilu.

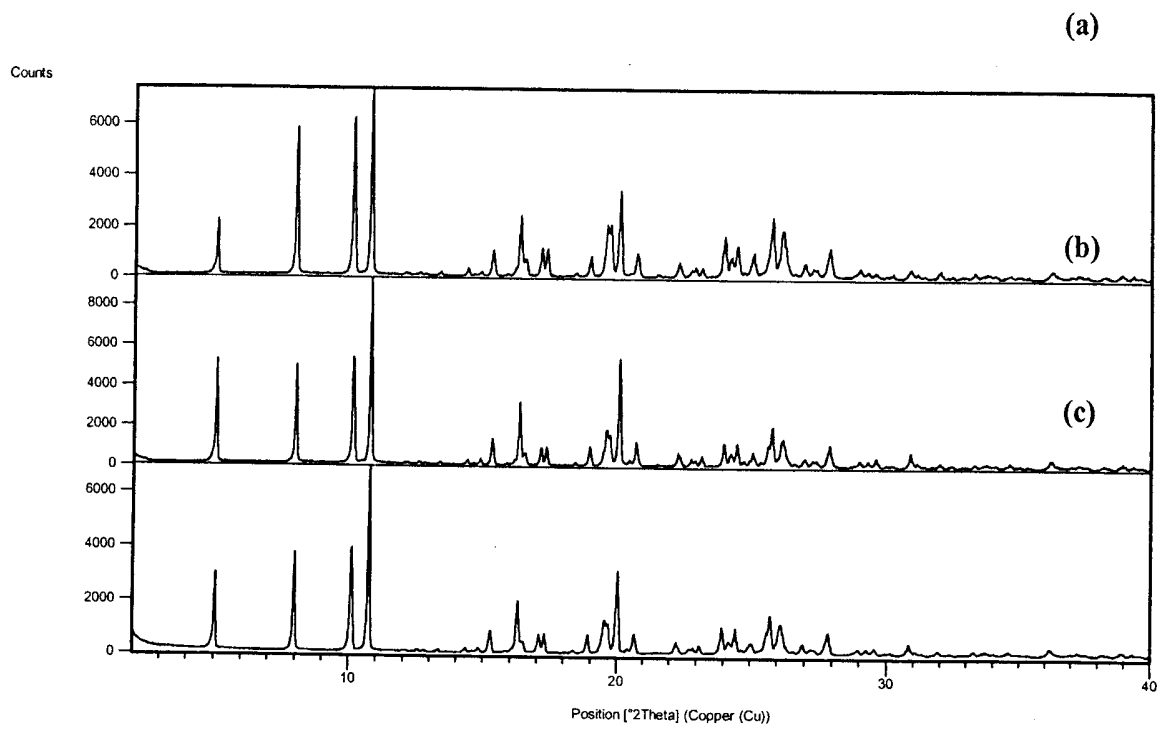


Obr. 1



00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00  
00 00 00 00 00 00 00 00

2011-464  
TISK



Obr. 3