PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2016-226

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.04.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.11.2017**

(Věstník č. 44/2017)

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

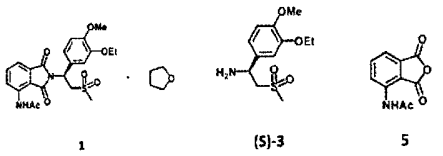
(72) Původce:
Ing. Robert Klvaňa, Ph.D., Praha 4, CZ
Ing. Jan Rymeš, Ph.D., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttmann
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing. Ivana Jirotková, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

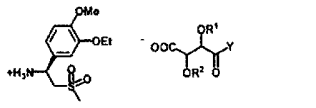
(54) Název přihlášky vynálezu:

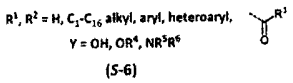
Způsob přípravy THF solvátu apremilastu a amorfního apremilastu

(57) Anotace:
Způsob přípravy solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem vzorce I, zahrnující reakci (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-3 s 3-acetamidoftalanhydridem vzorce 5 ve směsi tetrahydrofuranu a kyseliny nebo reakci diastereomerní solí (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ehtylaminu s kyselinou vinnou nebo jejich derivátů vzorce (*S-6*) s bází za vzniku (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-3 a jeho reakci s 3-acetamidoftalahydridem vzorce 5 ve směsi tetrahydrofuranu a kyseliny.



1 (S)-3 5





(S-6)

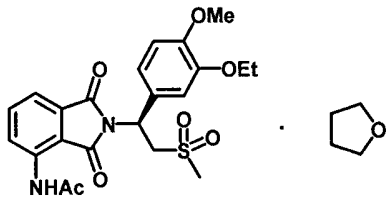
CZ 2016 - 226 A3

PV2016 - 226
19.04.16

Způsob přípravy THF solvátu apremilastu a amorfního apremilastu

Oblast techniky

Vynález se týká nového procesu přípravy solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu s tetrahydrofuranem, vzorce **1**.

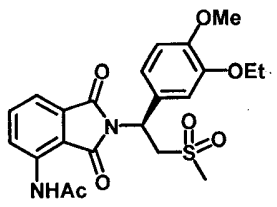


1

který lze s výhodou následně využít pro přípravu amorfního apremilastu (**1**).

Dosavadní stav techniky

Apremilast (vzorec 2) je perorálně dostupný inhibitor *fosfodiesterázy 4* (PDE4), který inhibuje spontánní tvorbu *faktoru nádorové nekrózy α* (TNF-α), a vykazuje tak protizánětlivou aktivitu. Může být užit při léčbě psoriatické artritidy a také je testován v léčbě dalších zánětlivých onemocnění.



2

Apremilast byl poprvé popsán jako racemická směs farmaceuticky aktivních látek (WO0025777 A1; EP1752148 B) připravená refluxováním aminu **3** s anhydridem **5** v kyselině octové (*Schéma 1*).

19.04.16

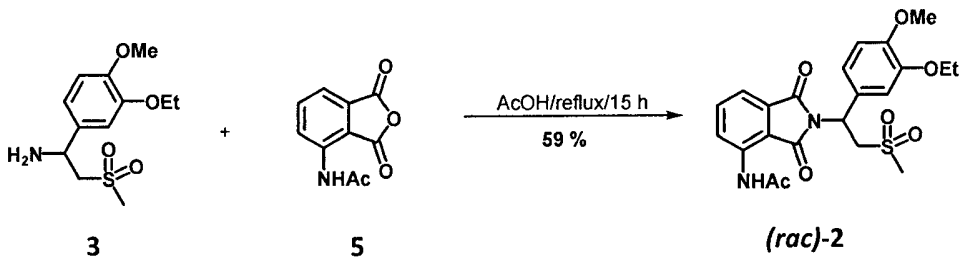


Schéma 1

O několik let později byl v přihlášce WO03080049 popsán konkrétní enantiomer, (*S*)-izomer označovaný běžně jen jako apremilast, který je nositelem vlastní biologické aktivity. V přihlášce WO03080049 je popsán postup chirálního štěpení racemického aminu **3** pomocí *N*-acetyl-*L*-leucinu. Vzniklá diastereoizomerní sůl **4** je pak s anhydridem **5** přes noc refluxována v kyselině octové a apremilast (**2**) byl získán ve výtěžku 75 %. (*Schéma 2*).

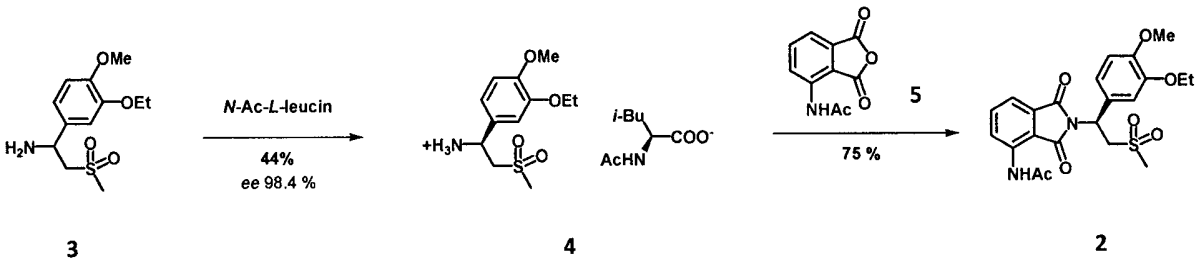


Schéma 2

Experimentem provedeným podle příkladu byla získána forma B. Ta je pomocí RTG práškové difrakce a termických metod popsána v přihlášce WO2009120167, která zmiňuje rovněž formy A, C, D, E, F, G a amorfní formu, přičemž formy A, B a F jsou popsány jako čisté polymorfní formy a formy C, D, E, G jako solváty (forma C - toluen, forma D - dichlormethan, forma E - acetonitril, forma G - ethylacetát). Patentová přihláška WO2009120167 zmiňuje v popisu ještě vznik další formy, formu H, ke které však neuvádí žádné další bližší údaje.

V patentové přihlášce PV 2015-277 je popsána forma I-1. Tato forma je solvát s tetrahydrofuranem, přičemž z ^{1}H NMR měření byl zjištěn molární poměr apremilast/THF 1:0.5.

19.04.16

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu s tetrahydrofuranem (**1**) zahrnující reakci buď aminu (*S*)-**3** s anhydridem **5** nebo proces zahrnující reakci diastereoizomerní soli (*S*)-aminu a kyseliny vinné nebo jejich derivátů (***S*-6**) kde R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě H, C_1-C_{12} alkyl, aryl nebo heteroaryl s jedním nebo více heteroatomy, přičemž všechny tyto skupiny mohou být dále substituovány libovolnými funkčními skupinami s bází jako alkalický hydroxid nebo alkalický uhličitan, s výhodou s uhličitanem sodným nebo uhličitanem draselným, za vzniku volného aminu (*S*)-**3**, který následně reaguje s anhydridem **5** ve směsi tetrahydrofuran/ C2-C5 karboxylová kyselina. Pojmem *„libovolná funkční skupina"* se pro účely předkládaného vynálezu rozumí: (a) halogeny, (b) hydroxy, alkoxy nebo aryloxy skupiny, (c) amino a nitro skupiny, (d) CHO a acylové skupiny (tedy ketony), (e) deriváty karboxylových kyselin. S výhodou pak mohou být využity deriváty, kde R^1 a R^2 představují nezávisle na sobě acylové skupiny $R^3C(=O)$, přičemž R^3 je C_1-C_{11} alkyl, C_6-C_{14} aryl, heteroaryl s jedním nebo více heteroatomy, přičemž všechny tyto skupiny mohou být dále substituovány libovolnými funkčními skupinami. Skupina **Y** v derivátech **6** pak může být hydroxyl OH, *O*- substituovaný hydroxyl OR^4, přičemž R^4 je libovolný C_1-C_{16} alkyl, C_6-C_{14} aryl, heteroaryl s jedním nebo více heteroatomy, přičemž všechny tyto skupiny mohou být dále substituovány libovolnými funkčními skupinami. Skupina **Y** v derivátech **6** dále značí i amidy NR^5R^6, přičemž R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě H, C_1-C_{16} alkyl, C_6-C_{14} aryl, heteroaryl s jedním nebo více heteroatomy, přičemž všechny tyto skupiny mohou být dále substituovány libovolnými funkčními skupinami, s výhodou pak C_6-C_{14} aryly substituované halogeny v libovolné pozici (*Schéma 3*).

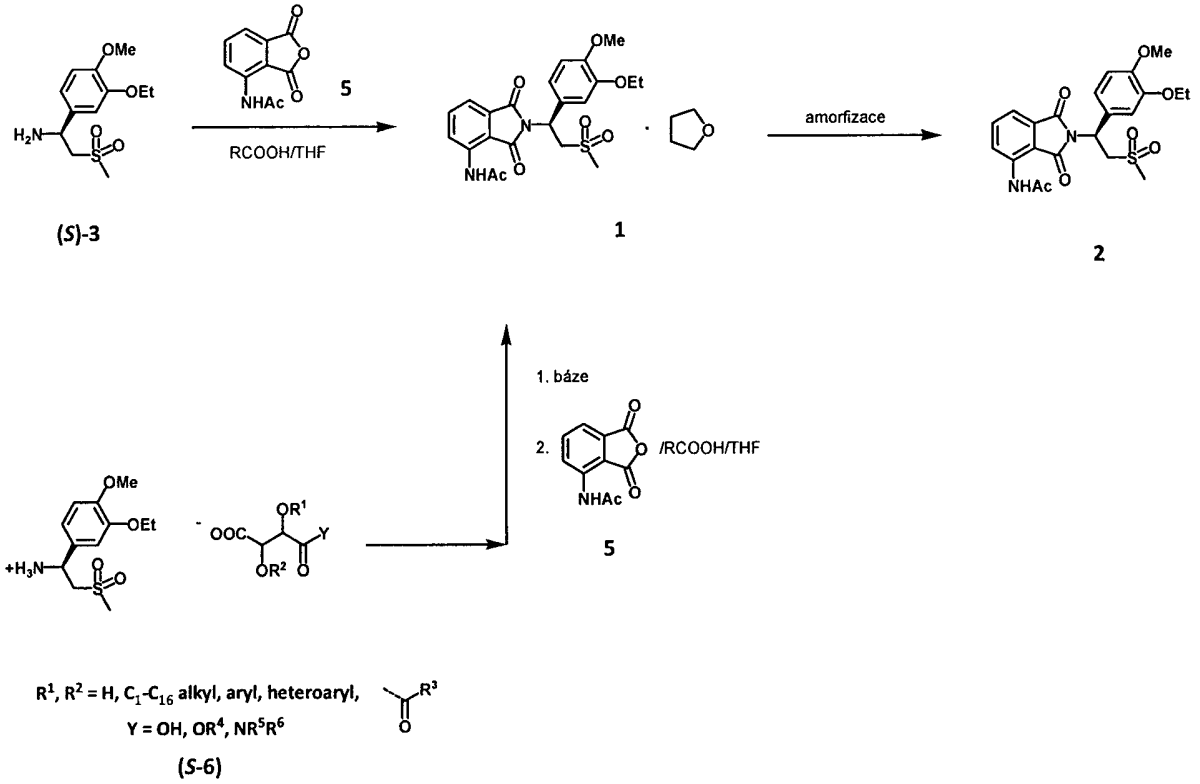


Schéma 3

Získaný THF solvát (**1**) je snadno připravitelný, stabilní, vyniká vysokou krystalinitou a s výhodou jej lze použít pro přípravu vysoce čistého apremilastu s HPLC čistotou nad 99.9 %. Jednoduše jej lze také použít pro přípravu amorfního apremilastu (**2**).

Detailní popis vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu s tetrahydro-furanem (1) zahrnující buď reakci aminu (*S*)-**3** s anhydridem **5** ve směsi tetrahydrofuran/C2-C5 karboxylová kyselina, preferenčně ve směsi tetrahydrofuran/kyselina octová, nebo proces zahrnující nejprve reakci diastereoizomerní soli aminu a kyseliny vinné nebo jejich derivátů (***S*-6**) s bází, preferenčně je pak je použit (*R,R*)-4-chlortartranilát (***S*-6a**) nebo (*R,R*)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vínan (***S*-6b**), za vzniku volného aminu (*S*)-3, který následně reaguje s anhydridem **5** ve směsi tetrahydrofuran/C2-C5 karboxylová kyselina, s výhodou pak ve směsi tetrahydrofuran/kyselina octová (*Schéma 4*). Objemový poměr kyselina octová/tetrahydofuran je vhodné volit 1:1 až 1:7, s výhodou pak 1:1.85.

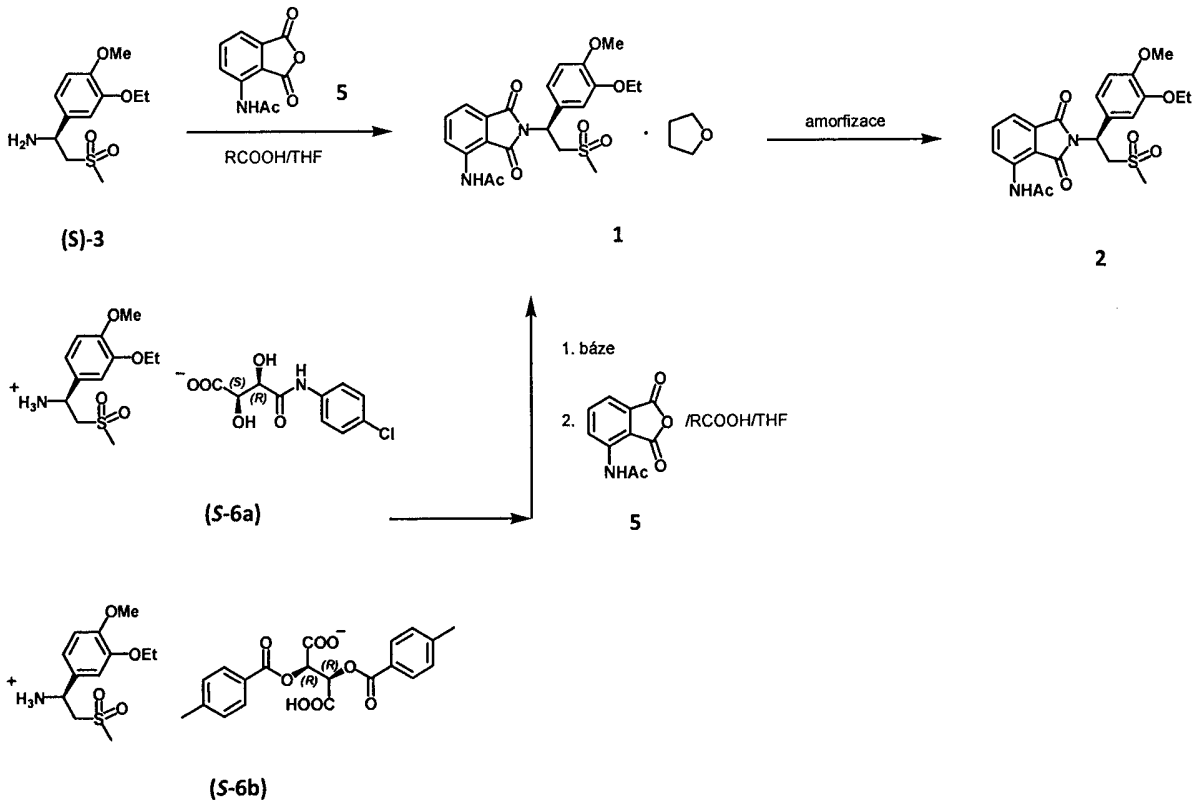


Schéma 4

V případě použití diastereoizomerních solí s kyseliny vinnou (***S*-6a**) nebo (***S*-6b**) může být reakce provedena rovněž bez izolace aminu (*S*)-3. Použití nových a mírných podmínek pro reakci s anhydridem **5** umožňuje přípravu velmi čistého apremilastu vykazující vysokou HPLC čistotu (>99.99 %), přičemž produkt je izolován ve formě I-1 s vysokým výtěžkem 78-87%. Takto připravený THF solvát apremilastu (**1**) vykazuje vysokou krystalinitu, stabilitu a čistící schopnost a může sloužit jako výhodný zdroj pro přípravu amorfního apremilastu (**2**). Ten může být připraven srážením do antisolventu nejlépe vody nebo do organického rozpouštědla vybraného z MTBE nebo heptanu, sušením v rozmezí teplot 60-100 °C nebo sprejovým sušením z roztoku s methanolem, ethanolem, dichlormethanem nebo acetonem.

Výhodou postupu dle vynálezu je snadné provedení, jednoduché zpracování, vysoký výtěžek, malý počet operací a vysoká čistota již surového produktu.

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

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Proces přípravy apremilastu - (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**2**)

500 ml trojhrdlá baňka byla opatřena mechanickým míchadlem, teploměrem a chladičem. Do reakční nádoby bylo předloženo 25 g (56 mmol) soli (*S*)-2-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-1-(methylsulfonyl)-eth-2-ylaminu s *N*-acetyl-*L*-leucinem, 12.1 g (58.8 mmol) 3-acetamidoftalanhydrid a 250 ml ledové kyseliny octové. Směs byla refluxována přes noc a pak ochlazena na <50 °C. Rozpouštědlo (250 ml kyseliny octové) bylo odstraněno za vakua a zbytek sytě žluté barvy byl rozpuštěn v 800 ml ethyl-acetátu. Výsledný roztok byl promyt vodou (2 x 250), nasyceným vodným $NaHCO_3$ (2 x 250 ml), solankou (2 x 250 ml) a vysušen síranem sodným. Rozpouštědlo (800 ml ethyl-aceátu) bylo odpařeno za vakua a zbytek byl rekrystalován z binárního rozpouštědla obsahující 150 ml ethanolu a 75 ml acetonu. Pevná látka byla izolována filtrací za vakua a promyta 2 x 100 ml ethanolu. Produkt byl vysušen za vakua při 60 °C do konstantní hmotnosti za vzniku 19.1 g titulní sloučeniny; výtěžek 74 %, HPLC čistota 99. 29%, XRPD potvrdila formu B.

Příklad 2

Příprava THF solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**1**)

11.0 g (40.241 mmol) (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (***S*)-3** a 8.65 g (3-acetamidoftalanhydridu (42.253 mmol) **5** bylo refluxováno 21 h ve směsi 8 ml AcOH a 50 ml THF. Poté byla reakční směs postupně ochlazena na 26 °C, naočkována,

následně pozvolna ochlazena na 0 °C a míchána přes noc. Vzniklý produkt byl odfiltrován, promyt ledovým MTBE a vysušen při 40 °C za vakua. Bylo získáno 16.56 g bílé krystalické látky s výtěžkem 83 %, HPLC 99.99 %, NMR apremilast/THF 1:0.5, XRPD -THF solvát.

Příklad 3

Příprava THF solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**1**)

11.0 g (40.241 mmol) (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (***S*)-3** a 8.65 g (42.253 mmol) 3-acetamidoftalanhydridu **5** bylo refluxováno 21 h ve směsi 8 ml kyseliny máselné a 50 ml THF. Poté byla reakční směs postupně ochlazena na 26 °C, naočkována, následně pozvolna ochlazena na 0 °C a míchána přes noc. Vyloučený produkt byl odflitrován, promyt ledovým MTBE a vysušen při 40 °C ve vakuu. Bylo získáno 15.52 g bílé krystalické látky; výtěžek 78 %, HPLC 99.2 %, NMR apremilast/THF 1:0.5, XRPD THF solvát.

Příklad 4

Příprava (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (*S*)-**3**

Do reaktoru bylo předloženo 192.0 g (1.389 mol) K_2CO_3 a 3180 ml demi vody. Po rozpuštění bylo přidáno 600.0 g (1.126 mol) (*R,R*)-4-chlortartranilátu (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (***S*-6a**) a následně 3000 ml CH_2Cl_2. Vzniklá směs byla při teplotě 30-33°C intenzivně míchána cca 30 min. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla postupně extrahována 1 x 1500 ml CH_2Cl_2 (30-33°C) a poté 1 x 900 ml CH_2Cl_2 (30-33°C). Spojené dichlormethanové fáze byly zahuštěny na objem cca 1400-1600 ml a následně bylo přidáno 2400 ml THF. Poté bylo za atmosférického tlaku oddestilováno cca 2300 ml rozpouštědla, směs byla ochlazena na 60°C a bylo přidáno 500 ml MTBE. Poté byla směs postupně ochlazena během 1.5 h na -10°C, naočkována a míchána další 1.5 h při teplotě -10 °C. Vyloučený produkt byl odfiltrován, promyt 2 x 120 ml vychlazeného THF a vysušen ve

vakuové sušárně při teplotě 45-50°C. Bylo získáno 254.5 g (83 %) bílých krystalů titulní sloučeniny vzorce (*S*)-**3**.

Příklad 5

Příprava THF solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**1**)

600 g (2.195 mol) (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (*S*)-**3** a 468 g (2.281 mol) 3-acetamidoftalanhydridu (**5**) bylo refluxováno 4 h ve směsi 1200 ml kyseliny octové a 2220 ml THF. Poté byla reakční směs postupně ochlazena na 40 °C a bylo přidáno 2100 ml MTBE. Při 30 °C byla směs očkována a následně ochlazena během 1,5 h na teplotu -5°C a míchána další dvě hodiny při -5 °C. Vyloučený produkt byl odfiltrován, promyt 3 x 850 ml ledového MTBE a sušena při teplotě 40-45 °C ve vakuu. Bylo získáno 964.3 g bílých krystalů titulní sloučeniny; výtěžek 87 %, HPLC >99.99 %, NMR apremilast/THF 1:0.6 XRPD THF solvát.

Příklad 6

Příprava THF solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**1**)

Do reaktoru bylo předloženo 96.0 g (0.695 mol) K_2CO_3 a 1590 ml demi vody. Po rozpuštění bylo přidáno 300.0 g (0.563 mol) (*R,R*)-4-chlortartranilátu (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (***S*-6a**) a následně 1500 ml CH_2Cl_2.Vzniklá směs byla při teplotě 30-33°C intenzivně míchána cca 30 min. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována 2 x 750 ml CH_2Cl_2 (30-33°C). Spojené dichlormethanové fáze byly zahuštěny za sníženého tlaku na objem cca 450-480 ml, následně bylo přidáno 660 ml THF a zbytek CH_2Cl_2 byl oodestilovám za sníženého tlaku. Poté bylo k reakční směsi přidáno 110.7 g (0.540 mol) 3-acetamidoftalanhydridu (**5**), 240 ml kyseliny octové a reakční směs byla refluxována 4-5 h. Po ochlazení na 40 °C bylo přikapáno 600 ml MTBE. Směs byla při teplotě 28-30 °C

naočkována, ochlazena během 2 h na teplotu -8°C a míchána další 2 h při teplotě -8 °C. Vyloučená bílá krystalická látka byla odfiltrována, promyta 3 x 150 ml studeného MTBE a sušena při teplotě 40-45 °C za vakua. Bylo získáno 223.59 g titulní sloučeniny vzorce **1**; výtěžek 83 %, HPLC >99.99 %, NMR apremilast/THF 1:0.5, XRPD THF solvát.

Příklad 7

Příprava THF solvátu (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**1**)

Do reaktoru bylo předloženo 9.6 g (0.0695 mol) K_2CO_3 a 159 ml demi vody. Po rozpuštění bylo přidáno 38.04 g (0.0563 mol) (*R,R*)-di-*p*-toluoyl-vínanu (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu (***S*-6b**) a následně 150 ml CH_2Cl_2. Vzniklá směs byla při teplotě 30-33°C intenzivně míchána cca 30 min. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována 2 x 75 ml CH_2Cl_2 (30-33°C). Spojené dichlormethanové fáze byly zahuštěny za sníženého tlaku na objem cca 45-48 ml, následně bylo přidáno 66 ml THF a zbytek CH_2Cl_2 byl oddestilován za sníženého tlaku. Poté bylo k reakční směsi přidáno 11.07 g (0.0540 mol) 3-acetamidoftalanhydridu (**5**), 24 ml kyseliny octové a reakční směs byla refluxována 4-5 h. Po ochlazení na 40 °C bylo přikapáno 60 ml MTBE. Směs byla při teplotě 28-30 °C naočkována, ochlazena během 2 h na teplotu -8°C a míchána další 2 h při teplotě -8 °C. Vyloučená bílá krystalická látka byla odfiltrována, promyta 3 x 15 ml studeného MTBE a vysušena při teplotě 40-45 °C za vakua. Bylo získáno 21.26 g titulní sloučeniny vzorce **1**; výtěžek 79 %, HPLC 99.95 %, NMR apremilast/THF 1:0.5, XRPD THF solvát.

Příklad 8

Příprava amorfního apremilastu, (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**2**)

40 g (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu · ½THF (**1**) bylo rozpuštěno ve 120 ml acetonu a vzniklý roztok byl zfiltrován. Poté byl filtrát během 15 minut přikapán do ledové vody (0 °C) a míchán 15-20 minut při teplotě 0-5 °C. Vzniklý amorf byl odfiltrován, promyt 50 ml studené vody, sušen na fritě a následně v sušárně při 40 °C za vakua. Bylo získáno 33.9 g titulní sloučeniny v amorfní formě; výtěžek 91 %, HPLC 99.99 %, XRPD amorfní forma.

Příklad 9

Příprava amorfního apremilastu, (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**2**)

50,0 g (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu · ½THF (**1**) bylo suspendováno ve 200 ml acetonu. Směs byla za míchání vytemperována na 35-40°C a po rozpuštění za horka zfiltrována přes filtr s porozitou 0,2-0,4 μm. Čirý filtrát o teplotě 25-30°C byl během 30-35 min přikapán do předem vychlazeného heptanu (1200 ml) na teplotu 0 až -3°C. Během přídavku byla teplota udržována v rozmezí -3 až +2°C. Sraženina byla dále míchána 15-20 min při teplotě 0°C. Mírně nažloutlá látka byla odfiltrována a poté promyta 1x50 ml vychlazeného heptanu. Produkt byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě 35-45°C po dobu 12-24 h. Bylo získáno 40,2 g amorfní látky; výtěžek 87 %, suma nečistot dle HPLC <0.03%, optická čistota <0.05%, XRPD amorfní forma.

Příklad 10

Příprava amorfního apremilastu, (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**2**)

20,0 g (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu · ½THF (**1**) bylo suspendováno ve 120 ml acetonu. Směs byla za míchání vytemperována na 35-40°C a po rozpuštění za horka zfiltrována přes filtr s porozitou 0,2-

0,4 μm. Čirý filtrát o teplotě 20-25°C byl sprejově sušen (Büchi B290, Tin=65-80°C). Bylo získáno 18 g amorfní látky; suma nečistot dle HPLC <0.03%, optická čistota <0.05%, XRPD amorfní forma.

Příklad 11

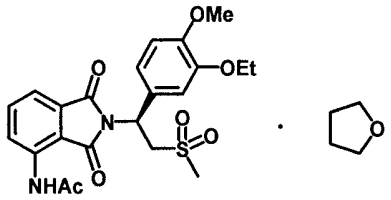
Příprava amorfního apremilastu, (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu (**2**)

20,0 g (*S*)-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu · ½THF (**1**) bylo suspendováno ve 120 ml methanolu. Směs byla za míchání vytemperována na 35-40°C a po rozpuštění za horka zfiltrována přes filtr s porozitou 0,2-0,4 μm. Čirý filtrát o teplotě 20-25°C byl sprejově sušen (Büchi B290, Tin=65-80°C). Bylo získáno 18 g amorfní látky; suma nečistot dle HPLC <0.03%, optická čistota <0.05%, XRPD amorfní forma.

PV 2016 - 226
19.04.16

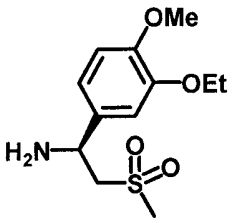
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem (vzorce 1)



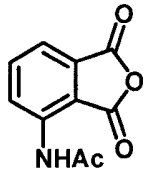
1

vyznačující se tím, že zahrnuje reakci (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-**3**



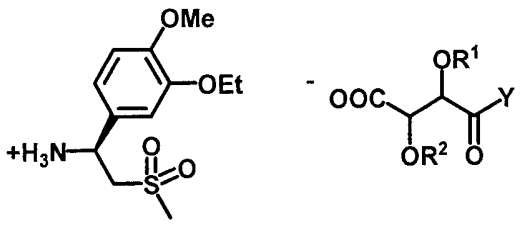
(S)-3

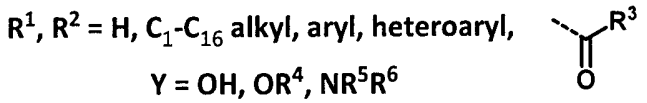
s 3-acetamidoftalanhydridem vzorce **5**



5

ve směsi tetrahydrofuranu a kyseliny nebo reakci diastereomerní soli (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu s kyselinou vinnou nebo jejich derivátů vzorce (***S*-6**)





R^1, R^2 = H, C_1-C_{16} alkyl, aryl, heteroaryl,
Y = OH, OR^4, NR^5R^6

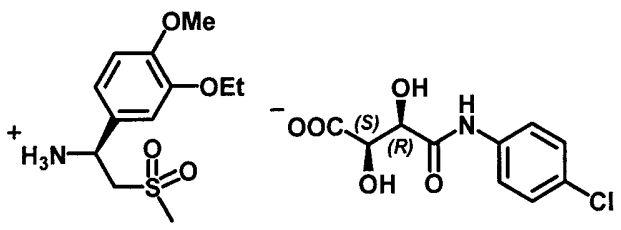
(*S*-6)

s bází za vzniku (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-**3** a jeho reakci s 3-acetamidoftalahydridem vzorce **5** ve směsi tetrahydrofuranu a kyseliny.

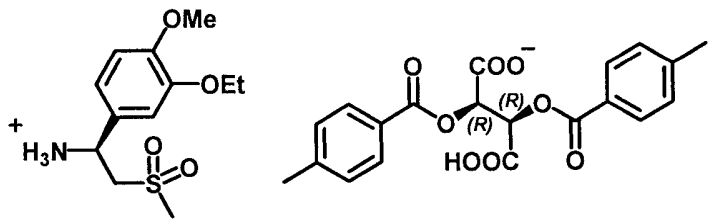
2. Způsob přípravy solvátu podle nároku 1, vyznačující se tím, že kyselina je vybrána z řady organických kyselin, nejlépe C2-C5 organické kyseliny, s výhodou kyselina octová, propionová nebo máselná.

3. Způsob přípravy solvátu podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že směs kyseliny a tetrahydrofuranu je v objemovém poměru 1: 1 až 1:7, výhodně pak 1: 1.85.

4. Způsob přípravy solvátu podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že diastereomerní sůl (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu s kyselinou vinnou je (*R,R*)-4-chlortartranilát vzorce ***S*-6a** nebo (*R,R*)-di-*p*-toluoyl-vínan vzorce ***S*-6b**.



(*S*-6a)



(*S*-6b)

5. Způsob přípravy solvátu podle kteréhokoliv z předcházejících nároků ,vyznačující se tím, že báze je vybrána z řady KOH, NaOH, K_2CO_3, Na_2CO_3 s výhodou pak K_2CO_3 nebo Na_2CO_3.

6. Způsob přípravy solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem podle nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-**3** s 3-acetamidoftalanhydridem vzorce **5** ve směsi kyseliny octové a tetrahydrofuranu v objemovém poměru 1:1.85.

7. Způsob přípravy solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem podle nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci (*R,R*)-4-chlortartranilátu (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu nebo (*R,R*)-di-*p*-toluoyl-vínanu (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu s bází vybranou z K_2CO_3 nebo Na_2CO_3 za vzniku (*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfonyl)-ethylaminu vzorce (*S*)-**3**, který se dále nechá reagovat s 3-acetamidoftalanhydridem vzorce 5 ve směsi kyseliny octové a tetrahydrofuranu v objemovém poměru 1:2.75.

8. Způsob přípravy solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že dále zahrnuje přípravu amorfního apremilastu postupem srážení do antisolventu nebo organického rozpouštědla, sušením v rozmezí teplot 60 – 100 °C nebo sprejovým sušením.

9. Způsob přípravy solvátu podle nároku 8, vyznačující se tím, že antisolvent je voda.

10. Způsob přípravy solvátu podle nároku 8, vyznačující se tím, že organické rozpouštědlo je MTBE nebo heptan.

11. Způsob přípravy solvátu podle nároku 8, vyznačující se tím, že pro sprejové sušení se použije suspenze solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem v methanolu, ethanolu, dichlormethanu nebo acetonu.