

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-233

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/83 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.04.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.10.2016**
(Věstník č. 41/2016)

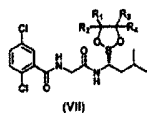
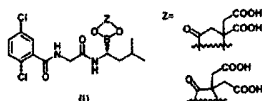
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Růžena Vlasáková, Český Brod, CZ
Igor Čerňa, Praha 6, CZ
Josef Reitmajer, Praha 4, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy Ixazomib citrátu

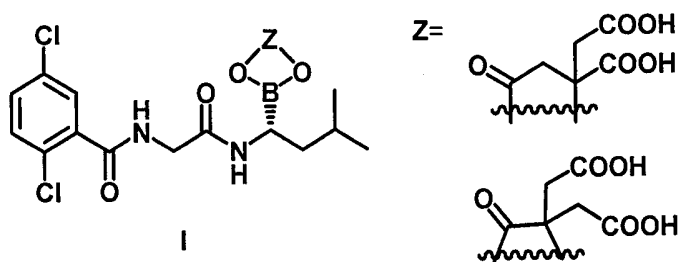
(57) Anotace:
Předmětem předloženého řešení je nový způsob výroby Ixazomib citrátu vzorce I charakterizovaný tím, že se boroester vzorce VII hydrolyzuje kyselinou boritou a následně esterifikuje s kyselinou citronovou. Hydrolyza kyselinou boritou a esterifikace kyselinou citronovou se provedou v jediném kroku. Obvyklé množství kyseliny borité se pohybuje mezi 1 až 3 násobky množství látky vzorce VII (molární poměr). Ve výhodném provedení je tato kyselina použita v mírném přebytku, to je 1,05 až 1,3 násobek, optimálně 1,1 násobek molárního množství látky vzorce VII.



Způsob přípravy lxazomib citrátu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy lxazomib citrátu vzorce I:

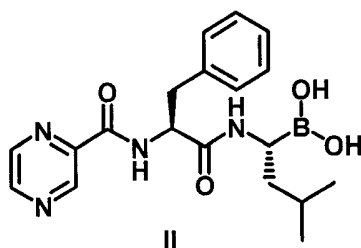


Novým postupem přípravy se výrazně sníží náklady na výrobu a celý proces se zjednoduší.

Navíc byla tímto postupem připravena i nová forma lxazomib citrátu označena jako forma 3.

Dosavadní stav techniky

Lxazomib je novým členem skupiny proteozomálních inhibitorů se strukturou patřící do skupiny peptidických boronových kyselin. Známým a již komerčně dostupným členem této skupiny je bortezomib vzorce II.



Bortezomib je používán pro léčbu mnohočetných myelomů.

S lxazomib citrátem se počítá pro léčbu stejné choroby, avšak díky stabilizaci boronové kyseliny ve formě smíšeného ester-anhydridu s kyselinou citronovou látku bude možno podávat i v orální formě.

Boronové kyseliny je někdy obtížné připravit v čisté formě. Boronové kyseliny tvoří v podmínkách příznivých pro dehydrataci cyklické anhydridy a jsou často citlivé na světlo. Proto se boronové kyseliny s výhodou stabilizují komplexačním činidlem např. α -

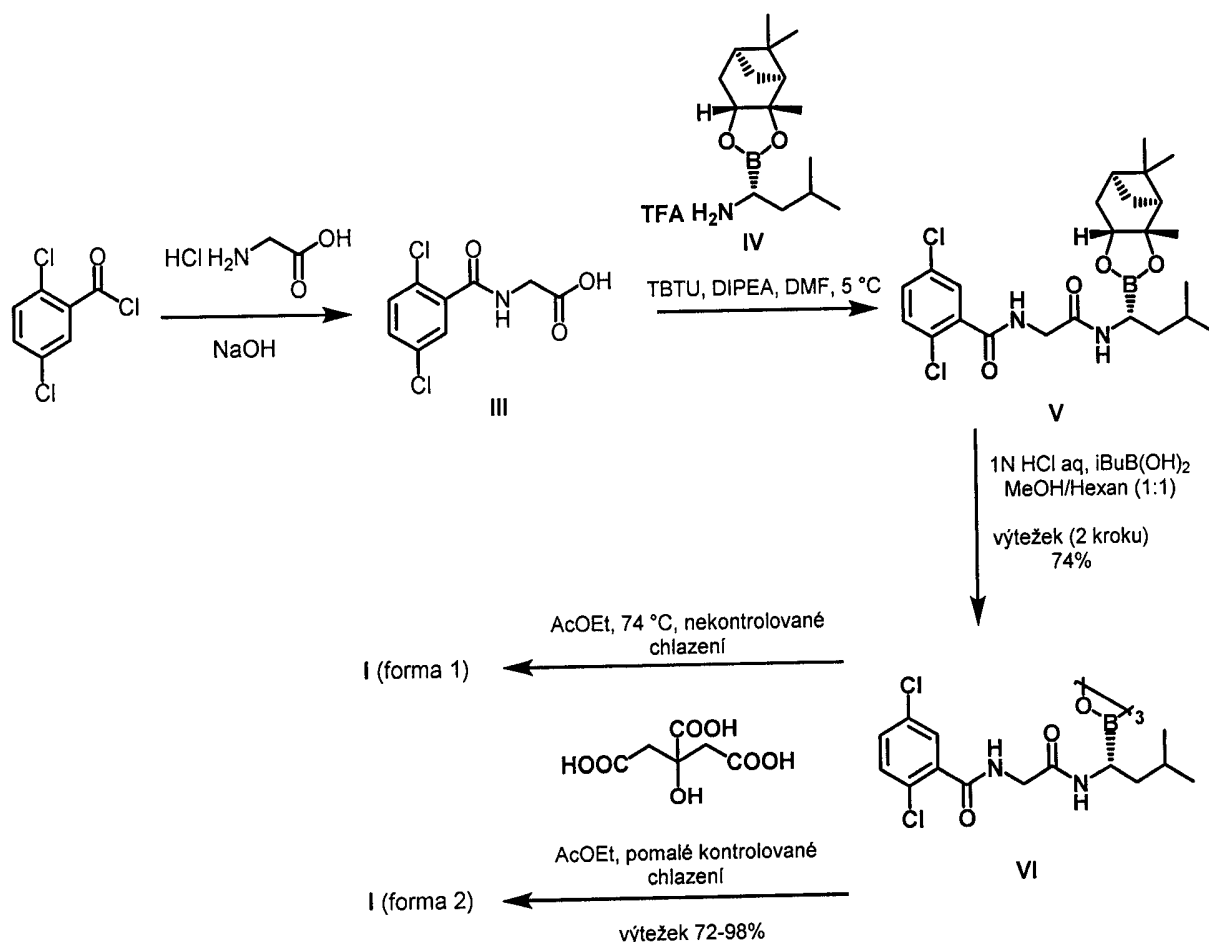
nebo β -hydroxy kyselinou (WO2009/154737) případně přípravou prekurzorů s azandiylbisalkoholy (WO 2012/177835, WO 2011/087822A1), což zvýší jejich stabilitu a umožní připravit lékovou formu vhodnou i k orálnímu podání.

Mezi tyto stabilizované sloučeniny, patří také Ixazomib citrát I, jehož efektivní příprava je předmětem tohoto vynálezu.

Ixazomib citrát byl prvně popsán v patentové přihlášce WO 2009/154737 ve dvou formách.

Postup výroby podle WO 2009/154737 lze shrnout do následujícího schématu 1

Schéma 1



Prvním krokem je příprava amidické vazby reakcí chloridu kyseliny 1,4-dichlorobenzoové a glycin hydrochloridu v bazickém prostředí. Druhým krokem je tvorba peptidické vazby mezi karboxylovou skupinou připraveného *N*-chráněného glycinu vzorce **III** a chirálním pinandiol derivátem boroleucinu ve formě soli s trifluoroctovou kyselinou vzorce **IV**-TFA v přítomnosti činidla TBTU {O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborát}. Dalším krokem je hydrolýza

boroesteru vzorce **V** v kyselém prostředí v přítomnosti poměrně velkého přebytku (2,6 ekv.) isobutylboronové kyseliny sloužící jako transesterifikační činidlo pro odstupující skupinu. Izolace produktu vyžaduje acidobazické zpracování reakční směsi, které je časově a také procesně a ekonomicky náročné. Takto připravený boroxin vzorce **VI**, případně jeho volná boronová kyselina je v dalším kroku reagována s kyselinou citronovou. V závislosti na průběhu chlazení reakční směsi je produktem citrát ve dvou isomerních formách označených jako forma 1 nebo forma 2. Tyto formy jsou popsány v patentu WO 2009/154737, včetně způsobu jejich přípravy, různými záznamy XRPD, DSC, a TGA avšak stejným NMR záznamem (DMSO-d₆, 110°C). Dle experimentů uvedených v příkladech provedení vynálezu patentu WO 2009/154737 je nejlepší celkový výtěžek tří posledních kroků této syntézy (z kyseliny vzorce **III** na lxazomib citrát vzorce **I**) 73%. Čistota produktu není uvedena.

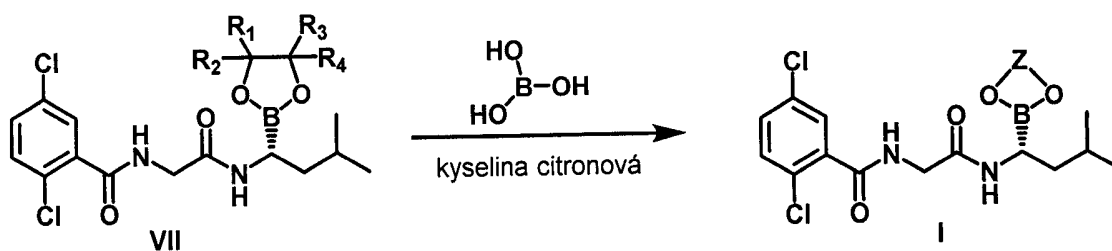
Podstata vynálezu

Podstatou tohoto vynálezu je nový způsob výroby lxazomib citrátu vzorce **I** charakterizovaný tím, že se boroester vzorce **VII** hydrolyzuje kyselinou boritou (schéma 2). Obvyklé množství kyseliny borité se pohybuje mezi 1 až 3 násobky množství látky vzorce **VII** (molární poměr). Ve výhodném provedení je tato kyselina použita v mírném přebytku, to je 1,05 až 1,3 násobek, optimálně 1,1 násobek molárního množství látky vzorce **VII**.

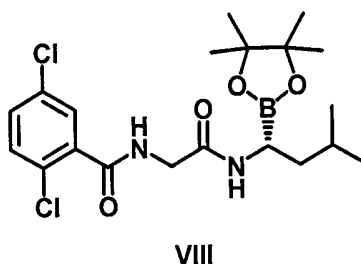
Boroester **VII** je znázorněn ve schématu 2, kde R1 až R4 mohou být nezávisle vodík, C1 až C5 alkyl, R2 a R3 mohou společně vytvořit uhlovodíkový cyklus s počtem uhlíků C5 až C7, popřípadě bi- nebo tricyklické substituenty o celkovém počtu uhlíku C6 až C10.

Ve výhodném provedení se hydrolyza boroesterů vzorce **VII** a následná esterifikace s kyselinou citronovou provedou v jediném kroku (schéma 2).

Schéma 2

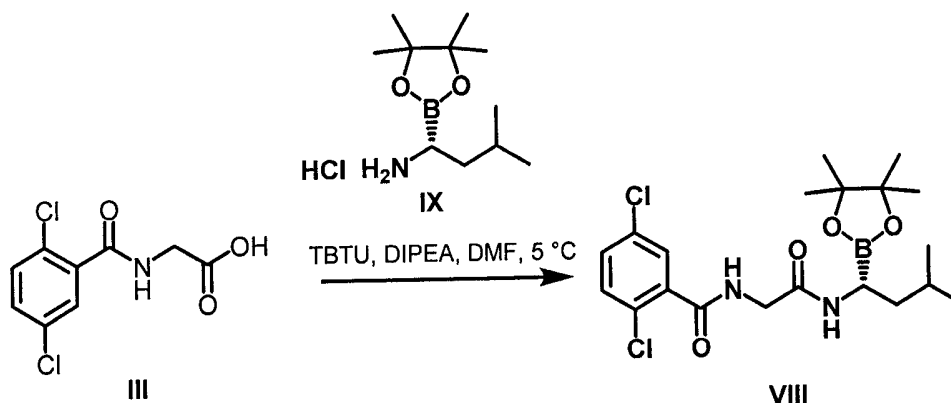


Ve výhodném provedení se jako boroester vzorce **VII** do reakce použije derivát **V** nebo pinakol ester vzorce **VIII**:



Pinakol ester vzorce **VIII** byl připraven tvorbou peptidické vazby mezi karboxylovou skupinou *N*-chráněného glycinu vzorce **III** a chirálním pinakol-derivátem boroleucinu vzorce **IX** (schéma 3).

Schéma 3



Pinakol ester boroleucinu vzorce **IX** byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře (*J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3671–3677).

Detailní popis vynálezu

Předmětem vynálezu je nový efektivní postup výroby Ixazomib citrátu vzorce **I**, který spočívá v přímé přeměně boroesteru vzorce **VII** na žádaný Ixazomib citrát vzorce **I**.

Výhodou tohoto postupu je zkrácení syntézy o 1 stupeň a nahrazení drahé isobutylboronové kyseliny výrazně levnější kyselinou boritou. Dále odpadá nutnost acidobazického zpracování, což přináší úsporu časovou i materiální. Tímto postupem bylo také dosaženo lepšího celkového výtěžku (z kyseliny vzorce III na Ixazomib citrát vzorce I) 80% a připraven produkt o HPLC čistotě > 98%.

Boroester vzorce VII je transformován přímo na citrát. Jako akceptor odstupující skupiny je použita kyselina boritá místo běžně používané organoboronové kyseliny. Činidlo je použito v přebytku 1 až 3 ekvivalenty, s výhodou 1,05 až 1,3 a výhodněji 1,1 ekvivalentů. Kyselé prostředí nutné k hydrolýze je zde zajištěno přímo kyselinou citronovou, která je zároveň reakčním (stabilizačním) partnerem pro ixazomib. Analogicky lze použít i další α - nebo β -hydroxy kyseliny na přípravu příslušných esterů (např. kyselina glykolová, kyselina jablečná, kyselina mandlová, kyselina mléčná, kyselina salicylová). Přítomnost minerální kyseliny (např. běžně používané kyseliny chlorovodíkové) není nutná. Reakce probíhá v běžných rozpouštědlech vybraných například z řady alkoholů nebo ketonů C1-C7, acetonitril a podobně. Reakce probíhá při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C s výhodou v rozmezí 20 až 70 °C. Reakce probíhá při teplotě místnosti po dobu 5 až 40 hodin, při teplotě 40 až 90 °C, po dobu 20 minut až 2 hodin-. Produkt vzorce I je z reakční směsi izolován přímou krystalizací, nebo se před krystalizací přidá vhodný kosolvent (např. ethylacetát).

V preferovaném provedení se reakce provádí v acetonu při teplotě 60°C s použitím 1,1 ekvivalentu kyseliny borité a 1,1 ekvivalentu kyseliny citronové. Produkt se izoluje přidáním ethylacetátu jako kosolventu ve výtěžku vyšším než 85 % a HPLC čistotě vyšší než 98%.

Takové uspořádání je při výrobě výhodné, protože dochází ke zkrácení syntézy, úspoře výrobního času a nákladů.

Podstatou tohoto vynálezu je také nová forma Ixazomib citrátu vzorce I připravena zmiňovaným postupem, označena jako forma 3, která vykazuje charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření CuK α : 5,4; 10,9; 12,4; 18,7 a $22,6 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Tyto charakteristické a další vykazované reflexe jsou uvedeny v tabulce 1. RTG záznam je uveden v příloze, jako obrázek 1.

Tabulka 1

Tabulka typických píků:

Pos. [°2Th.]	d [Å] = 0,1 [nm]	Rel. Int. [%]
5,44	16,226	100,0
7,47	11,824	6,1
10,91	8,106	29,6
12,06	7,334	6,7
12,44	7,112	15,5
16,42	5,393	6,4
17,19	5,153	8,3
18,68	4,746	29,2
19,02	4,663	10,2
19,46	4,557	7,5
20,77	4,274	10,4
21,47	4,135	5,8
21,98	4,041	4,1
22,60	3,931	22,2
23,54	3,776	7,3
24,31	3,659	3,1
25,14	3,540	6,3
25,64	3,471	4,0
26,34	3,380	8,5
26,63	3,345	6,6
28,06	3,178	2,9
29,56	3,019	2,2
31,13	2,871	2,7
33,27	2,691	4,2
34,31	2,611	2,7
34,89	2,570	6,9

Pokud krystalizace započata při teplotě 20 až 25 °C vzniká krystalická forma 2 vykazující charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření CuK α : 5,8; 7,5; 11,4; 16,6; 18,1; 19,4 a 22,3 $\pm$ 0,2° 2-theta.

Obrázky na výkresech

Obrázek 1: RTG práškový záznam lxazomib citrátu vzorce I formy 3

Obrázek 2: DSC záznam lxazomib citrátu vzorce I formy 3

Obrázek 3: TGA záznam lxazomib citrátu vzorce I formy 3

Příklady provedení**Podmínky měření HPLC**

Příprava vzorku: Rozpustí se 10,0 mg vzorku v 10,0 ml roztoku 20 mM kyseliny citronové/acetonitrile 20/80 obj./obj.

Kolona:

- velikost: $l = 0,10$ m, $\varnothing = 2,1$ mm, $1,7$ μ m částice

- stacionární fáze: BEH C18 Waters

- teplota: 30 °C

Mobilní fáze:

- A: voda MQ (úprava pH za pomoci kyseliny fosforečné na $2,00 \pm 0,05$); B: acetonitril R
- gradient eluce:

čas (min)	průtok (ml/min)	% A	% B
0	0,5	80	20
5	0,5	60	40
7	0,5	20	80
8	0,5	80	20
10	0,5	80	20

Detekce: spektrofotometer při 230 nm

nástřik: 3 μ l

Teplota vzorku: 20 °C

¹H NMR bylo měřeno na přístrojích Bruker Avance 500, probe Prodigy 5 mm nebo Bruker Avance 250, probe QNP 250 MHz SB 5mm

RTG prášková difrakce

Difraktogram byl získán na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=0,1542$ nm (1,542 Å)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 50 s, Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka. Měření probíhalo na plochém vzorku naneseném na Si destičku.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 3 až 4 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Záznamy termogravimetrické analýzy (TGA) byly naměřeny na přístroji TGA 6 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do korundového kelímku byla 15 až 17 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Příprava Boroesteru vzorce V

Příklad 1

Do baňky se naváží 10,0 g (40 mmol) (2,5-dichlorobenzoyl)glycine (III), 15,3 g (1,1 ekvivalent) pinandiol derivátu boroleucinu vzorce IV, 13,7 g (1,1 ekvivalent) TBTU a 66 ml dimethylformamidu. Vzniklá suspenze se vychladí v ledové lázni a během 2h se za chlazení ledovou lázní přikape 21,2 ml (3 ekvivalenty) diisopropylethylaminu. Reakční směs se míchá ještě 2 h v ledové lázni, pak se naředí 130 ml ethylacetátu a promyje se vodou, 10% roztokem K₂CO₃, 1% roztokem H₃PO₄ a solankou. Odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce se získá 17,5 g (88 %) 2,5-dichloro-*N*-[2-(((1*R*)-3-methyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamidu vzorce V.

Příprava Boroesteru vzorce VIII

Příklad 2

Do baňky se naváží 0,5 g (2 mmol) (2,5-dichlorobenzoyl)glycine vzorce III, 0,55 g (1,1 ekvivalent) pinacol derivátu boroleucinu vzorce IX, 0,65 g (1 ekvivalent) TBTU a 6 ml dimethylformamidu. Vzniklá suspenze se vychladí v ledové lázni a během 2 h se za chlazení ledovou lázní přikape 1,05 ml (3 ekvivalenty) diisopropylethylaminu. Reakční směs se míchá ještě 2 h v ledové lázni, pak se naředí 10 ml ethylacetátu a promyje se vodou, 10% roztokem K_2CO_3 , 1% roztokem H_3PO_4 a solankou. Odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce se získá 0,69 g (78 %) (R)-2,5-dichloro-N-(2-((3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzamide vzorce VIII.

Příprava Ixazomib citrátu vzorce I

Příklad 3

Do baňky se naváží 3,00 g (6,06 mmol) 2,5-dichloro-N-[2-((1*R*)-3-methyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamidu vzorce V 0,41 g (6,67 mmol) kyseliny borité a 1,28 g (6,67 mmol) kyseliny citronové. Směs se míchá v 15 ml acetonu při teplotě místnosti 22 h. Ke směsi se přidá 50 ml ethylacetátu. Po oddestilování části rozpouštědla (15 ml) a samovolném ochlazení reakční směsi se odsátím získá Ixazomib citrát vzorce I. Po sušení ve vakuové sušárně (16 h při 40 °C) je výtěžek reakce 91% a HPLC čistota produktu 98,9%.

1H NMR (DMSO, 500.13 MHz, 25 °C): 12.15 (br.s., 2H), 10.71 (br.s., 1H), 9.13 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 1.4 Hz), 4.27 (br, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.77 – 2.73 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.53 (br, 2H), 1.69 (br, 1H), 1.38 – 1.18 (m, 2H), 0.88 (d, 6H, J = 6.4 Hz),

1H NMR (DMSO, 250.13 MHz, 80 °C): 10.29 (br.s., 1H), 8.82 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 4.27 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 2.76 – 2.62 (m, 5H), 1.79 – 1.63 (m, 1H), 1.44 – 1.20 (m, 2H), 0.897 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.892 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

XRPD záznam je uveden na obr. 1, popis charakteristických píků v tabulce 1. Tuto novou formu Ixazomib citrátu označujeme jako formu 3.

DSC záznam obsahuje endotermu, která odpovídá teplotě tání Tonset = 212,2 °C. Záznam je na obr. č.2 v příloze.

TGA záznam ukazuje ztrátu hmotnosti v teplotním rozmezí nebo 20 až 200 °C asi 1,3 %.

Záznam je uveden na obr. č.3 v příloze.

Příklad 4

Do baňky se naváží 1,00 g (2,02 mmol) 2,5-dichloro-*N*-[2-((1*R*)-3-methyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamidů vzorce **V**, 0,125 g (2,02 mmol) kyseliny borité a 0,388 g (2,02 mmol) kyseliny citronové. Směs se míchá v 5 ml acetonu 1,5 h v lázni o teplotě 60°C. K reakční směsi se přidá 15 ml horkého ethylacetátu, oddestiluje se část rozpouštědla (5 ml) a po samovolném ochlazení reakční směsi se odsátím získá lxazomib citrát vzorce **I**. Po sušení ve vakuové sušárně (16 h při 40 °C) je výtěžek reakce 87% a HPLC čistota produktu 98,8%.

¹H NMR a **XRPD** záznam jsou totožné se záznamy v příkladu 3.

Příklad 5

Do baňky se naváží 1,00 g (2,02 mmol) 2,5-dichloro-*N*-[2-((1*R*)-3-methyl-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoethyl]benzamidů (**V**), 0,137 g (2,22 mmol) kyseliny borité a 0,427 g (2,22 mmol) kyseliny citronové. Směs se míchá v 5 ml acetonu 16 h při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 17 ml ethylacetátu a po 3 h míchání při teplotě místnosti se produkt odsaje a promyje 2 ml ethylacetátu. Po sušení ve vakuové sušárně (16 h při 40 °C) je výtěžek reakce 82% a HPLC čistota produktu 98,9%.

¹H NMR a **XRPD** odpovídá formě 2 publikované v patentu WO 2009/15437.

Příklad 6

Do baňky se naváží 224 mg (0,5 mmol) (*R*)-2,5-dichloro-*N*-(2-((3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl)amino)-2-oxoethyl)benzamidů vzorce **VIII**, 34 mg (1,1 ekvivalentu) kyseliny borité a 107 mg (1,1 ekvivalentu) kyseliny citronové. Směs se míchá v 1,5 ml acetonu za teploty místnosti 20 h. Ke směsi se přidá 4,5 ml ethylacetátu. Po 3 h míchání při teplotě místnosti se odsátím získá lxazomib citrát

vzorce I. Po sušení ve vakuové sušárně (16 h při 40 °C) je výtěžek reakce 72% a HPLC čistota produktu 99,5%.

¹H NMR a **XRPD** odpovídá formě 2 publikované v patentu WO 2009/15437.

Příprava lxazomib salicylátu

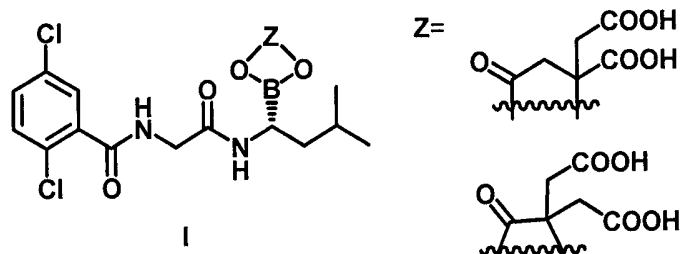
Příklad 7

Analogickým postupem jako v příkladech 2 až 4 lze získat i estery dalších hydroxykyselin, např. kyseliny salicylové.

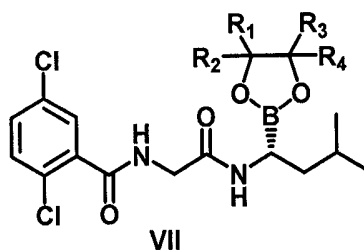
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 10.93 (s, 1H), 9.16 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.58 (broad, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 1.67 (septet, 1H, J = 6.8 Hz), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, J = 6.87 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

Patentové nároky

1. Způsob přípravy lxazomib citrátu vzorce I:



vyznačující se reakcí boroesteru vzorce VII:



kde

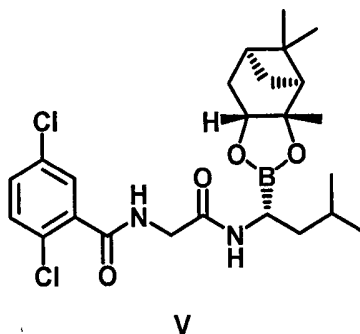
R1 až R4 mohou být nezávisle vodík, C1 až C5 alkyl,

R2 a R3 mohou společně vytvořit uhlovodíkový cyklus (C5 až C7), popřípadě bi- nebo tricyklické substituenty o celkovém počtu uhlíku C6 až C10,

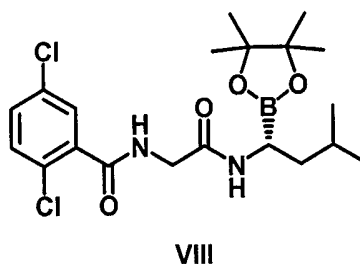
s kyselinou boritou a kyselinou citronovou za vzniku lxazomib citrátu vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že se množství kyseliny borité pohybuje v rozmezí 1 až 3 násobku látky vzorce VII.
3. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že se množství kyseliny borité pohybuje v rozmezí 1,05 až 1,3 násobku látky vzorce VII.
4. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že je množství kyseliny borité 1,1 násobkem látky vzorce VII.

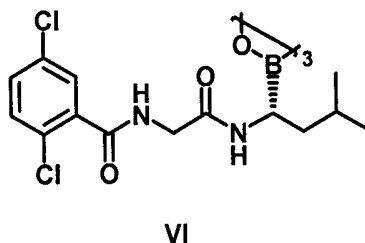
5. Způsob podle nároků 1 až 4 vyznačující se tím, že je použit boroester vzorce V:



6. Způsob podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že je použit boroester vzorce VIII:



7. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků 1 až 6 vyznačující se tím, že se *in situ* vytvořená boronová kyselina případně její trimer vzorce VI:



neizoluje a reaguje v jediném kroku s kyselinou citronovou za vzniku Ixazomib citrátu vzorce I.

8. Způsob podle nároku 7 vyznačující se tím, že reakce probíhá v rozpouštědle zvoleném z řady C3 až C7 ketonů, C3 až C7 alkoholů, acetonitrilu při teplotě místnosti po dobu 5 až 40 hodin.

9. Způsob podle nároku 7 vyznačující se tím, že reakce probíhá v rozpouštědle zvoleném z řady C3 až C7 ketonů, C3 až C7 alkoholů, acetonitrilu při teplotě 40 až 90 °C po dobu 20 minut až 2 hodin.

10. Způsob podle nároku 7 vyznačující se tím, že Ixazomib citrát vzorce I je izolován z reakční směsi přímou krystalizací nebo krystalizací po přidání kosolventu.

11. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že jako kosolvent je použit ethylacetát.
12. Způsob podle nároku 10 nebo 11 vyznačující se tím, že je krystalizace započata při teplotě 60 až 80 °C za vzniku krystalické formy 3, vykazující charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu, měřeném za použití záření CuK α : 5,4; 10,9; 12,4; 18,7 a $22,6 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
13. Způsob podle nároků 10 nebo 11 vyznačující se tím, že je krystalizace započata při teplotě 20 až 25 °C za vzniku krystalické formy 2 vykazující charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu, měřeném za použití záření CuK α : 5,8; 7,5; 11,4; 16,6; 18,1; 19,4 a $22,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
14. Krystalická forma 3 vykazující charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu, měřeném za použití záření CuK α : 5,4; 10,9; 12,4; 18,7 a $22,6 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
15. Krystalické forma 3 podle nároku 14 vykazující charakteristické reflexe v práškovém záznamu, měřeném za použití záření CuK α :

Pos. [°2Th.]	d [Å]= 0,1 [nm]	Rel. Int. [%]
5,44	16,226	100,0
7,47	11,824	6,1
10,91	8,106	29,6
12,06	7,334	6,7
12,44	7,112	15,5
16,42	5,393	6,4
17,19	5,153	8,3
18,68	4,746	29,2
19,02	4,663	10,2
19,46	4,557	7,5
20,77	4,274	10,4
21,47	4,135	5,8
21,98	4,041	4,1
22,60	3,931	22,2
23,54	3,776	7,3
24,31	3,659	3,1

03.04.15

25,14	3,540	6,3
25,64	3,471	4,0
26,34	3,380	8,5
26,63	3,345	6,6
28,06	3,178	2,9
29,56	3,019	2,2
31,13	2,871	2,7
33,27	2,691	4,2
34,31	2,611	2,7
34,89	2,570	6,9

315029207

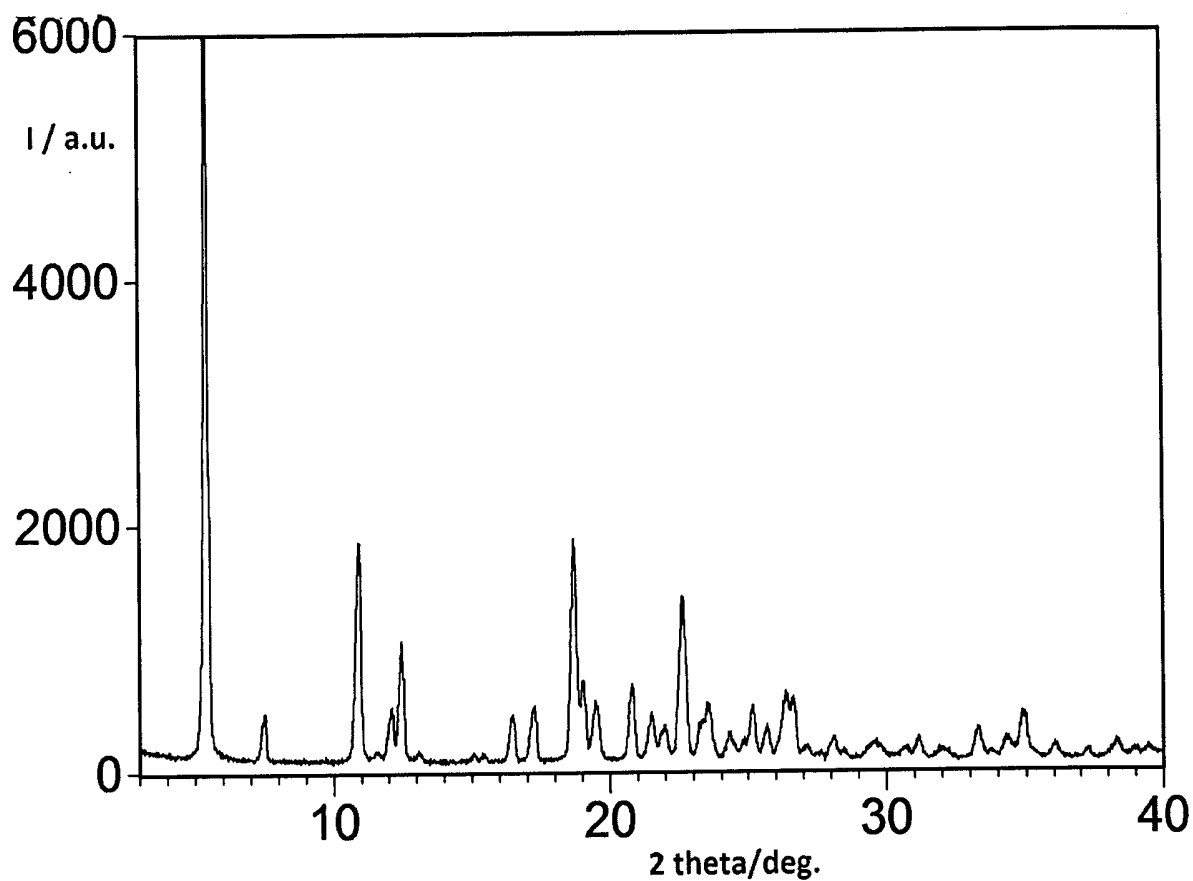
03.04.15

7 V 2015-233

Obrázky

1/2

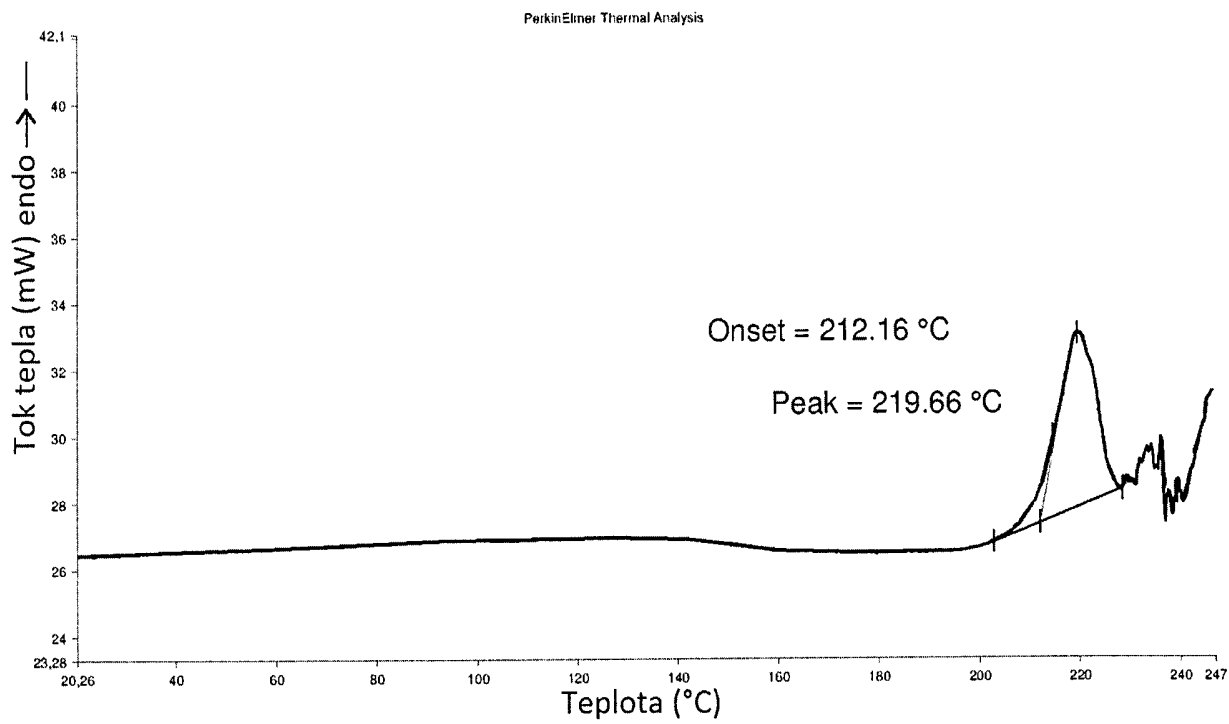
Obrázek 1



815029207
03.04.15
9V 2015-23

2/2

Obrázek 2



Obrázek 3

TGA záznam Ixazomib citrátu (I) formy 3:

