

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-45**
(22) Přihlášeno: **28.01.2008**
(40) Zveřejněno: **02.09.2009**
(Věstník č. 35/2009)
(47) Uděleno: **27.07.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.09.2009**
(Věstník č. 35/2009)

(11) Číslo dokumentu:

300 895

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 307/79 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2007/076159; WO 03/080599; EP 0 388 054.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Hejtmánková Ludmila MVDr. Ing., Přelouč, CZ
Jirman Josef Ing. CSc., Praha 10, CZ

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy Darifenacinu

(57) Anotace:

Způsob přípravy (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamid hydrogenbromidu, při němž se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylmethyl)pyrrolidin, popřípadě jeho sůl s organickou kyselinou, alkyluje za přítomnosti anorganické báze 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem v heterogenní soustavě rozpouštědel voda a organické rozpouštědlo zvolené z C6 až C9 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, po oddělení obou fází se izoluje surová báze Darifenacinu, která se převede na hydrogenbromid přidáním C3 až C9 ketonu nebo C3 až C9 alkoholu a koncentrované kyseliny bromovodíkové.

CZ 300895 B6

Způsob přípravy Darifenacinu

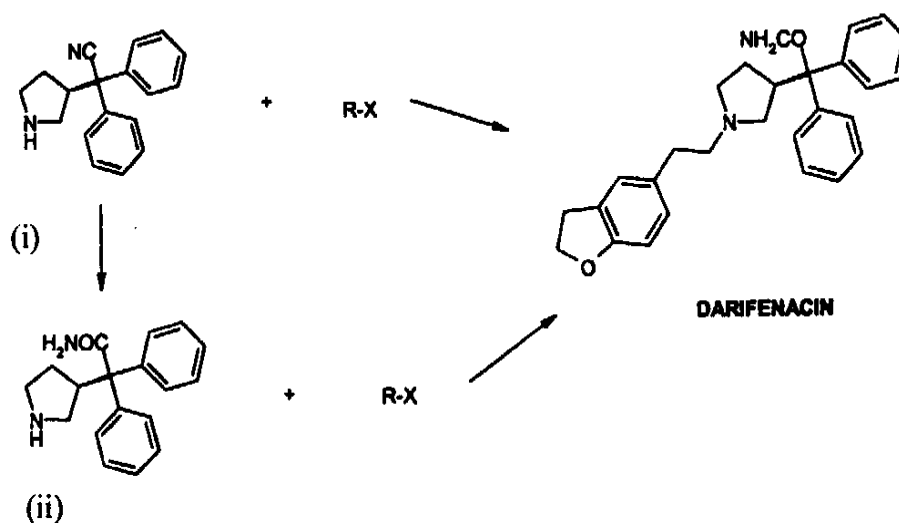
Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamidu známého pod nechráněným názvem Darifenacin a používaného pro léčbu hyperaktivního močového měchýře a urinační inkontinence.

Dosavadní stav techniky

Látka byla prvně popsána v dokumentu EP 388 054. Postup její přípravy podle tohoto dokumentu ukazuje následující schéma

Schéma 1



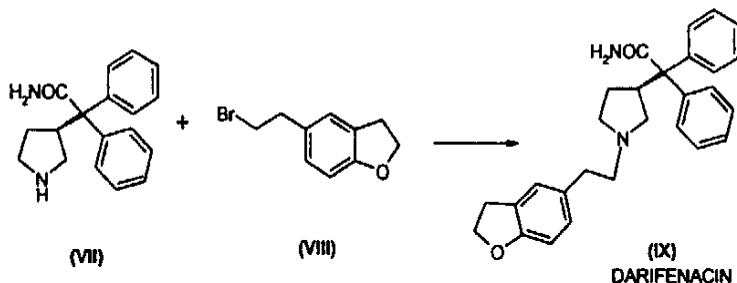
kde substituenty R a X mohou být

	R	X
iii		Cl, Br, OSO ₂ R ₁
iv		Cl, Br, OSO ₂ R ₁
v		Cl, Br
vi		Cl, Br
vii		COOH

Konkrétní výhodné uspořádání ukazuje schéma 2, kdy se látka VII alkyluje 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem VIII za přítomnosti potaše refluxem v acetonitrilu. Surový Darifenacin IX se čistí sloupcovou chromatografií a krystalizuje z diisopropyletheru.

5

Schéma 2



10 Schéma 2: Syntéza Darifenacinu N-alkylací pyrrolidinu VII 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem VIII

Hydrogenbromid Darifenacinu se připraví srážením přečištěné báze Darifenacinu rozpuštěné v acetonu přidavkem konc. vodné HBr.

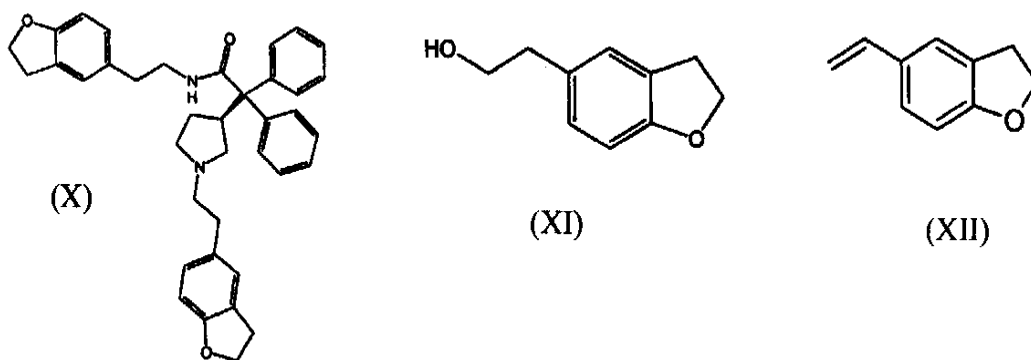
15

Těmito postupy se však při opakované reprodukci nepodařilo získat produkt odpovídající kvality v rozumném průmyslově aplikovatelném výtěžku.

Bylo zjištěno, že část vzniklého Darifenacinu podléhá následné alkylaci do druhého stupně za vzniku dvakrát substituované látky X. V průběhu reakce dochází také k nežádoucím reakcím 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranu VIII, a to k hydrolyze za vzniku hydroxyderivátu XI a k eliminaci za vzniku vinylderivátu XII. Všechny tyto reakce snižují výtěžek požadované látky a komplikují kvalitní přípravu účinné farmaceutické složky (API-Active Pharmaceutical Ingredient), což je v případě tohoto řešení Darifenacin.

25

Reprodukcí výše uvedeného postupu byla získána látka s obsahem složek dle HPLC [%]: VII 2,8 VIII 14,2 IX 57,2 X 7,8 XI 1,2 XII 8,0.



30

Postup čištění Darifenacinu byl publikován v dokumentu WO 03/080599 A1.

Darifenacin v *t*-amylalkoholu se zahřívá s Amberlitem (22 h), tuhý podíl se odfiltruje, z filtrátu se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v toluenu, ochlazením se vyloučí solvát Darifenacinu s toluenem. Tento solvát je možno přímo použít na přípravu hydrogenbromidu Darifenacinu, (solvát se rozpustí v 2-butanonu, přidá se konc. HBr a ochlazením se vyloučí sůl Darifenacinu).

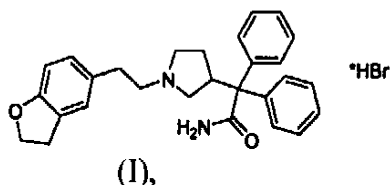
35

Z výše uvedeného rozboru popsaných postupů a z pokusů o jejich reprodukci se ukázalo, že největším problémem je sloučenina X. Při aplikaci se nikdy nepodařilo získat produkt, který by měl obsah této nečistoty pod 5 %. Látka je svým charakterem podobná požadovanému produktu, ve většině rozpouštědel má podobnou rozpustnost a navíc přechází rovněž na hydrogenbromid popřípadě na jiné soli. Z tohoto důvodu je velmi obtížné oddělit tuto látku běžnou krystalizací, ať již báze nebo některé ze solí Darifenacinu.

Ve výše popsaných postupech se pro tuto funkci sice ukázal výhodný toluen (WO 03/080599 A1) avšak po oddělení čisté látky X, nebylo možno získat požadovaný toluenový solvát Darifenacinu. Postup se jeví jako obtížně použitelný bez dalších úprav a nevede tedy k požadovanému čistému produktu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového způsobu výroby (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamid hydrogenbromidu známého pod nechráněným názvem Darifenacin hydrogenbromid vzorce I,

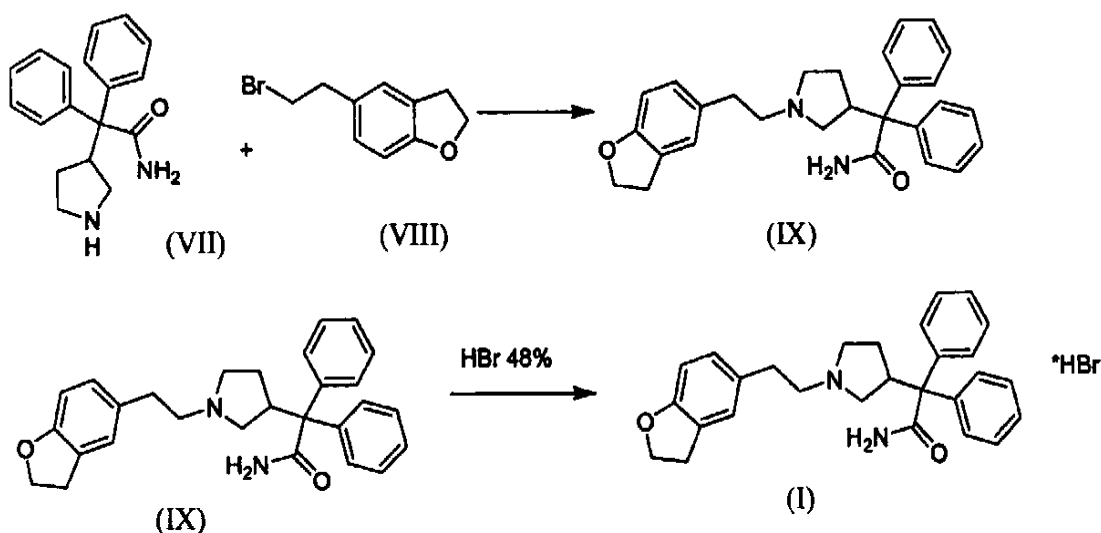


který spočívá v tom, že se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylmethyl)pyrrolidin popřípadě jeho sůl s organickou kyselinou alkyluje za přítomnosti anorganické báze 5-(2-bromomethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem v heterogenní soustavě rozpouštědel voda a C6 až C9 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, po oddělení obou fází se z organické fáze odstraní zbytek vody a ke směsi se přidá C3 až C9 keton a koncentrovaná kyselina bromovodíková.

Zjistili jsme, že selektivita reakce je ovlivněna druhem použitého rozpouštědla. Alkylace na dusíku pyrrolidinu je nukleofilní substitucí, která pro primární alkyly probíhá hlavně mechanismem S_N2 . Obecně se tyto reakce provádějí v polárních aprotických rozpouštědlech jako je DMF, DMSO nebo acetonitril (viz EP 388 054). V protických rozpouštědlech dochází k solvataci dusíku pyrrolidinu a tím ke snížení jeho reaktivity. V nepolárních rozpouštědlech většinou reakce neprobíhá pozorovatelnou rychlostí nebo probíhá velmi pomalu. Tato rozpouštědla jsou nevhodná, protože v aktivovaném komplexu vznikají náboje a tak zvýšení polaritý rozpouštědla reakci značně urychlí. My jsme překvapivě zjistili, že při provedení reakce v nepolárním rozpouštědle tato probíhá uspokojivou rychlostí, ale zvláště výhodně je potlačena následná reakce za vzniku látky X, která zásadně komplikuje izolaci Darifenacinu hydrogebromidu v krystalické formě a podstatně snižuje výtěžek API.

Tento způsob umožní výrobu vysoce kvalitního produktu, s nízkým obsahem nečistot a relativně vysokým výtěžkem okolo 85 až 90 %, bez potřeby speciálního čištění surového produktu před jeho převedením na hydrogenbromid.

Reakci lze popsat schématem 4:



5

Při výrobě Darifenacinu se používá 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylnmethyl)pyrrolidin ve formě báze nebo jako sůl s kyselinou zvolenou z kyseliny vinné, šťavelové, malonové, jantarové nebo citronové, nebo jiné organické kyseliny.

10

Reakce se provádí za přítomnosti anorganické báze zvolené z alkalických uhličitánů, hydroxidů nebo fosforečnanů.

15

Alkylace se provádí v heterogenní soustavě rozpouštědel voda a rozpouštědlo z řady C6 až C9 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, například toluenu, benzenu, hexanu, cyklohexanu, heptanu, o-xylenu, m-xylenu, p-xylenu. Zvláště výhodný se pro tento účel jeví cyklohexan.

20

Oba pokročilé intermediáty reagují v ekvimolárním poměru tak, že reaktivní báze látky VII se uvolní z příslušné soli ve vodném roztoku anorganické báze. Báze VII pak přejde do organické fáze, kde je rozpuštěn intermediát VIII a proběhne reakce v aprotickém prostředí, kde není dusík pyrrolidinu solvatován a tím není snižována jeho reaktivita. Celý proces probíhá one pot při teplotě 80 až 110 °C. Reakční doba je cca 3,5 h. Po ochlazení se obě fáze oddělí a produkt se izoluje.

25

Po provedení alkylace, rozdělení vodné a organické fáze a případné extrakci vodné fáze použitým organickým rozpouštědlem se izoluje báze Darifenacinu. Tato izolace může probíhat buďto odpařením rozpouštědla, nebo krystalizací produktu. Možná je i kombinace obou postupů, tedy krystalizace po částečném odpaření rozpouštědla. Postup závisí na zvoleném rozpouštědle; například v případě toluenu je rozpouštědlo oddestilováno a v případě cyklohexanu je surová báze krystalizována po ochlazení organické fáze.

30

35

Po alkylaci a izolaci báze Darifenacinu následuje převedení produktu – Darifenacinu na hydrogenbromid. Krystalický Darifenacin hydrogenbromid ((3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuran-2-yl)ethyl]-α,α-difenyln-3-pyrrolidinacetamid hydrogenbromid) se vylučuje z roztoku po přidavku koncentrované kyseliny bromovodíkové (48%) do roztoku báze v ketonu zvoleném z dimethylketonu, methylethylketonu, diethylketonu, dipropylketonu, diisopropylketonu, dibutylketon a dterc-butylketonu nebo jiného C3-C9 ketonu. Místo ketonu je možno s obdobným výsledkem využít alkoholy například terc-butanol, amylalkohol atd. Po převedení na hydrogenbromid a následnou krystalizaci se z těchto typů rozpouštědel jeví jako nejvýhodnější ethylmethylketon (2-butanon).

40

Postupem podle předkládaného vynálezu je možno získat akceptovatelný produkt vysoké čistoty s výtěžkem okolo 85 %.

- 5 Ve všech vyhotoveních podle vynálezu byl získán produkt s obsahem látky X menším než 3 %, ve většině případů méně než 2 %. Typické složení produktu vyrobeného podle vynálezu lze charakterizovat tímto obsahem složek podle HPLC [%]:

VII 0,5–0,7 VIII 0,9–1,2 IX 89,0–90,0 X 1,4–2,0 XI 0,4–0,5 XII 1,1–1,5

- 10 Takovou bázi Darifenacinu lze pak bez dalšího čištění převést na požadovanou sůl a její krystalizací získat látku v čistotě požadované pro API.

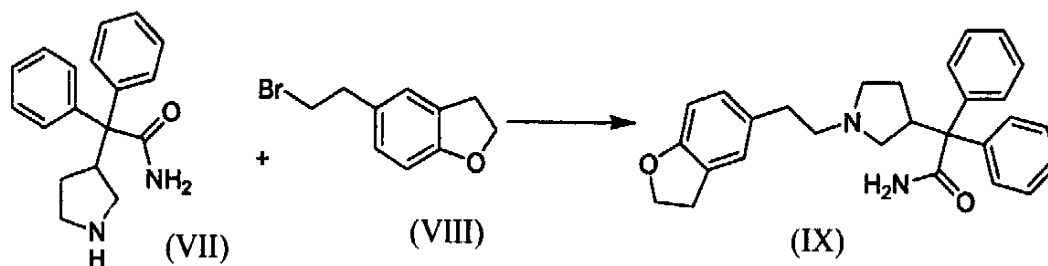
Příklady provedení vynálezu

15

Vynález je dále demonstrován na níže uvedených příkladech.

Příklad 1

20



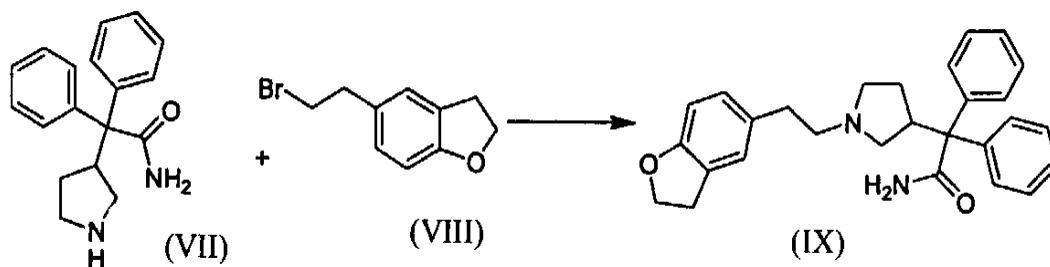
- 25 Pokročilý intermediát VII (4,3 g; 0,01 mol) se za teploty místnosti rozmíchá ve vodném roztoku fosforečnanu draselného (9,43 g; 0,041 mol v 20 ml vody). Ke směsi se přidá toluenový roztok (20 ml) intermediátu VIII (2,41 g; 0,011 mol) a směs se za míchání zahřívá na olejové lázni $T=90^{\circ}\text{C}$ po dobu 3,5 h. Po ochlazení se toluenová vrstva oddělí a vodná vrstva se extrahuje toluenem. Spojené toluenové extrakty se protřepou vodou a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylmethyleketonu, přidá se ekvimolární množství kyseliny bromovodíkové 48%. Vyloučený hydrogenbromid Darifenacinu se odfiltruje a usuší.

30

Výtěžek 85 % teorie.

Příklad 2

35

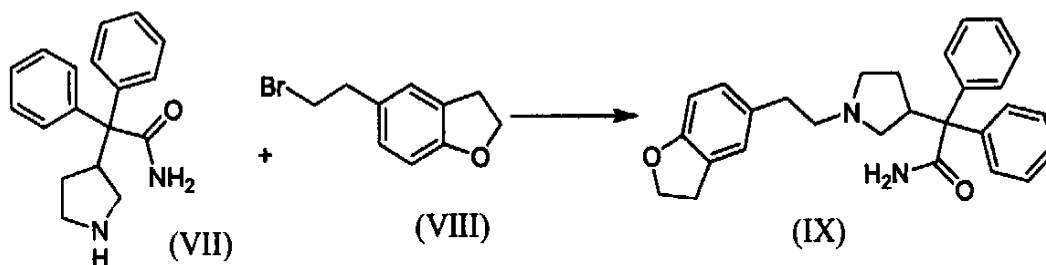


- 40 Pokročilý intermediát VII (4,3 g; 0,01 mol) se za teploty místnosti rozmíchá ve vodném roztoku fosforečnanu draselného (6,1 g; 0,044 mol v 20 ml vody). Ke směsi se přidá toluenový roztok (20 ml) intermediátu VIII (2,41 g; 0,011 mol) a směs se za míchání zahřívá na olejové lázni $T=90^{\circ}\text{C}$ po dobu 3,5 h. Po ochlazení se toluenová vrstva oddělí a vodná vrstva se extrahuje

toluenem. Spojené toluenové extrakty se protřepou vodou a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylmethylketonu, přidá se ekvimolární množství kyseliny bromovodíkové 48%. Vyloučený hydrogenbromid Darifenacinu se odfiltruje a usuší.

5 Výtěžek 86 % teorie.

Příklad 3



Pokročilý intermediát VII (4,3 g; 0,01 mol) se za teploty místnosti rozmíchá ve vodném roztoku fosforečnanu draselného (9,43 g; 0,041 mol v 20 ml vody). Ke směsi se přidá toluenový roztok (20 ml) intermediátu VIII (2,41 g; 0,011 mol) v cyklohexanu (20 ml) a směs se za míchání 15 zahřívá na olejové lázni $T=90^{\circ}\text{C}$ po dobu 3,5 h. Vrstvy se za horka oddělí. Cyklohexanový roztok se za intenzivního míchání ochladí na teplotu místnosti. Tak dojde k vyloučení báze Darifenacinu. Produkt se odfiltruje a usuší. Báze se rozpustí v ethylmethylketonu, přidá se ekvimolární množství kyseliny bromovodíkové 48%. Vyloučený hydrogenbromid Darifenacinu se odfiltruje a usuší.

20

Výtěžek 85 % teorie.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamid hydrogenbromidu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylmethyl)pyrrolidin, popřípadě jeho sůl s organickou kyselinou, alkyluje za přítomnosti anorganické báze 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem v heterogenní soustavě rozpouštědel voda a organické rozpouštědlo zvolené z C6 až C9 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, po oddělení obou fází se izoluje surová báze Darifenacinu, která se převede na hydrogenbromid přidáním C3 až C9 ketonu nebo C3 až C9 alkoholu a koncentrované kyseliny bromovodíkové.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylnmethyl)pyrrolidin použije ve formě báze.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylnmethyl)pyrrolidin použije ve formě soli zvolené z kyseliny vinné, šťavelové, malonové, jantarové nebo citronové.

45 4. Způsob podle nároku 1 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se 3-(S)-(1-karbamoyl-1,1-difenylmethyl)pyrrolidin použije ve formě soli s kyselinou vinnou.

5. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se použije anorganická báze zvolená z alkalických uhličitánů, hydroxidů nebo fosforečnanů.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se jako báze použije fosforečnan draselný nebo jeho hydrát.

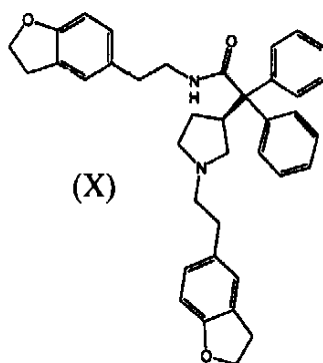
7. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se použije heterogenní soustava rozpouštědel voda a organické rozpouštědlo zvolené z toluenu, benzenu, hexanu, cyklohexanu, heptanu, o-xylenu, m-xylenu a p-xylenu.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo použije cyklohexan.

9. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se pro převedení báze (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamidu na hydrogenbromid volí rozpouštědlo z dimethylketonu, methylethylketonu, diethylketonu, dipropylketonu, diisopropylketonu, dibutylketonu a diterc-butylketonu.

10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použije ethylmethylketon.

11. Krystalický (3S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrrolidinacetamid hydrogenbromid s obsahem nečistoty vzorce X menším než 3 %.



12. Látka podle nároku 11 s obsahem nečistoty vzorce X menším než 2 %.

Konec dokumentu
