

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 304 982

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

*C07F 9/6558* (2006.01)  
*C07D 413/06* (2006.01)  
*C07C 215/10* (2006.01)  
*C07D 265/32* (2006.01)  
*C07D 249/12* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-294**  
 (22) Přihlášeno: **30.04.2012**  
 (40) Zveřejněno: **13.11.2013**  
**(Věstník č. 46/2013)**  
 (47) Uděleno: **28.01.2015**  
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **11.03.2015**  
**(Věstník č. 10/2015)**

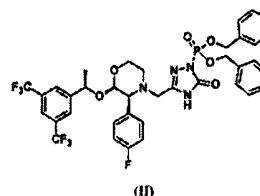
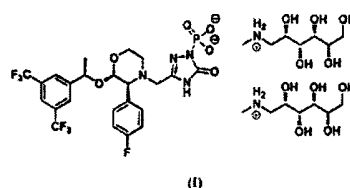
(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/23798; WO 2010/018595 A2; WO 2010/092591 A2.

(73) Majitel patentu:  
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:  
Karel Zelenka, Praha 6, CZ  
Josef Hájíček, Nehvizdy, CZ  
Markéta Slavíková, Libčice nad Vltavou, CZ  
Ondřej Dammer, Dobřív, CZ

(74) Zástupce:  
Rott, Růžička & Guttman  
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.  
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:  
**Způsob přípravy a čištění nových polymorfů intermediátu fosaprepitantu**

(57) Anotace:  
Předmětné řešení se týká způsobu přípravy fosaprepitantu dimegluminu vzorce I. Dalším řešením je intermediát di-benzyl fosaprepitantu a jeho polymorfy. Způsob přípravy sestává z kroků: přípravy di-benzyl fosaprepitantu vzorce II v polymorfní formě 1 z vhodného rozpouštědla nebo jejich směsí; krystalizace vzniklého di-benzyl fosaprepitantu z krystalizačního rozpouštědla po přidávku kosolventu za vzniku polymorfní formy 1 nebo 2 di-benzyl fosaprepitantu a katalytické hydrogenace překrystalovaného di-benzyl fosaprepitantu v přítomnosti N-methyl-D-glukaminu v hydrogenním rozpouštědle a následné izolace vzniklého produktu.

CZ 304982 B6

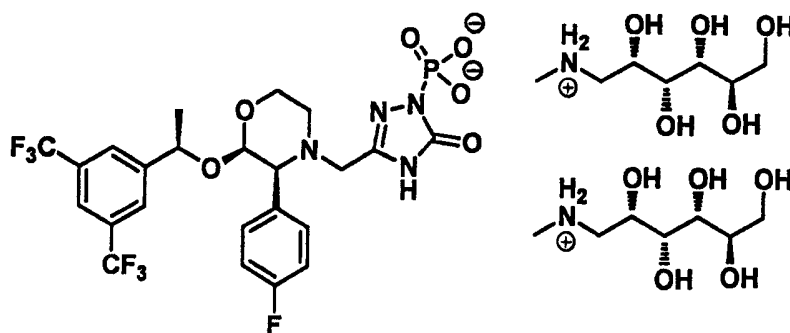
**Způsob přípravy a čištění nových polymorfů intermediátu fosaprepitantu**Oblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu přípravy a čištění intermediátu fosaprepitantu a jeho polymorfů a jejich použití pro přípravu fosaprepitantu dimegluminu.

10 Dosavadní stav techniky

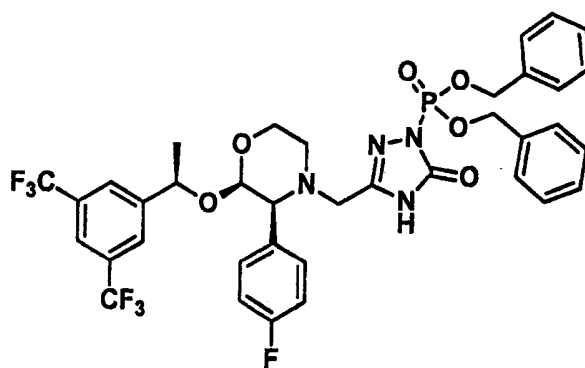
Fosaprepitant dimeglumin, 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol[3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl]-ethoxy]-3-(4-fluorofenyl)-4-morfolinyl]methyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fosfonát (2:1) sůl vzorce I, je popsán v patentové přihlášce WO 95/23798 (EP 0 748 320 B1). Fosaprepitant je profarmakem aprepitantu vzorce III, který je antagonistou lidského NK1 receptoru s vysokou afinitou. Je podáván injekčně a používá se jako prevence při akutním a zpožděném pocitu nevolnosti a zvracení spojeného s prvotní a opakovanou chemoterapií včetně vysokých dávek cis-platiny. Také se používá při prevenci pooperační nevolnosti a zvracení. Fosaprepitant dimeglumin se prodává pod jmény Emend®(US) a Ived®(EU).



(I)

Podle základní patentové přihlášky WO 95/23798 (EP 0 748 320 B1) se fosaprepitant dimeglumin vyrábí přes klíčový intermediát vzorce II. Ten se připravuje reakcí aprepitantu s tetrabenzylpyrrofosfátem (TBPP) při 0 °C za pomalého přikapávání roztoku bis-trimethylsilyl amidu sodného (NaHMDS). Po zpracování reakční směsi se získává intermediát jako surový intermediát-odparek. Posledním krokem při přípravě fosaprepitantu dimegluminu je odstranění benzylů a tvorba soli s megluminem (N-methyl-D-glukamin) dle známých postupů (základní patent).

30



(II)

Procesní patentová přihláška WO 2006/060110 (EP 1 809 379) popisuje přípravu fosaprepitantu přes mono-benzyl fosaprepitant jako intermediát.

Další patentová přihláška WO 2010/018595 popisuje přípravu fosaprepitantu dimegluminu a fosaprepitantu ve formě volné kyseliny přes izolovaný dibenzyl intermediát.

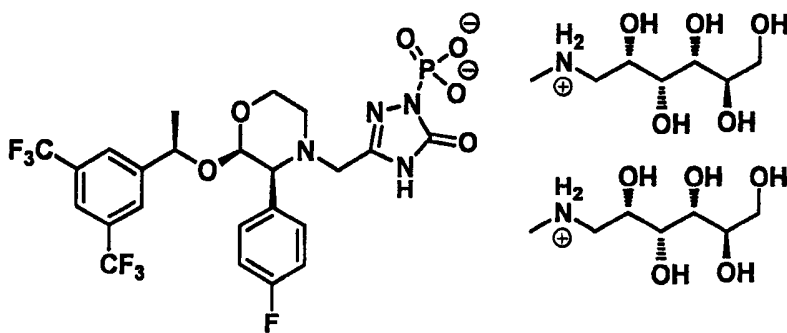
Hlavní nevýhodou přípravy fosaprepitantu dimegluminu dle základního patentu je cesta přes surový di-benzyl fosaprepitant, který může obsahovat nečistoty komplikující izolaci finální aktivní farmaceutické látky (API) v požadované čistotě.

Tento nedostatek je částečně řešen v zmiňované patentové přihlášce WO 2010/018595, kde je sice izolován pevný di-benzyl fosaprepitant, nicméně postup jeho přípravy může být nejen technologicky problematický. Obdobné di-alkyl fosfonáty jsou známy svojí reaktivitou, v přítomnosti vhodného akceptoru je tento „alkylován“ a výchozí ester částečně či úplně hydrolyzován. S přihlédnutím k výše uvedenému faktu a technologicky obtížně proveditelnému kompletnímu odpaření rozpouštědla do sucha, a zpětnému rozpuštění relativně reaktivního intermediátu v jiném rozpouštědle, není tento postup zdaleka ideální.

Polymorfní forma izolovaného di-benzyl fosaprepitantu byla sice uvedena v patentové přihlášce WO 2010/018595, nicméně je otázkou do jaké míry se v publikované XRPD projeví přítomné nečistoty. Některé sporné signály by se daly přiřadit spíše aprepitantu a jeho krystalickým formám. Ani opakovanými pokusy o přesnou reprodukci postupů popsanych v WO 2010/018595 se nepodařilo uvedený polymorf připravit. Krystalizace poskytovala polymorf 1 či případně polymorf 2. Objev nových krystalických polymorfů intermediátu a zejména jejich čistota, stabilita a opakovatelnost hrají klíčové role při přípravě finální API. Důležitým faktem je též možnost opětovného přečištění klíčového intermediátu s maximálním přínosem k čistotě, minimálním hmotnostním ztrátám, při zachování polymorfní čistoty.

### Podstata vynálezu

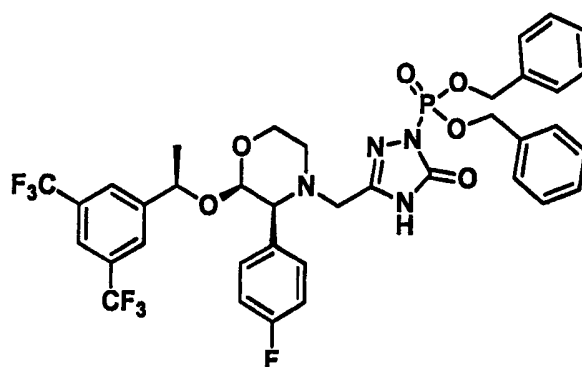
Vynález se týká způsobu přípravy fosaprepitantu dimegluminu vzorce I



(I),

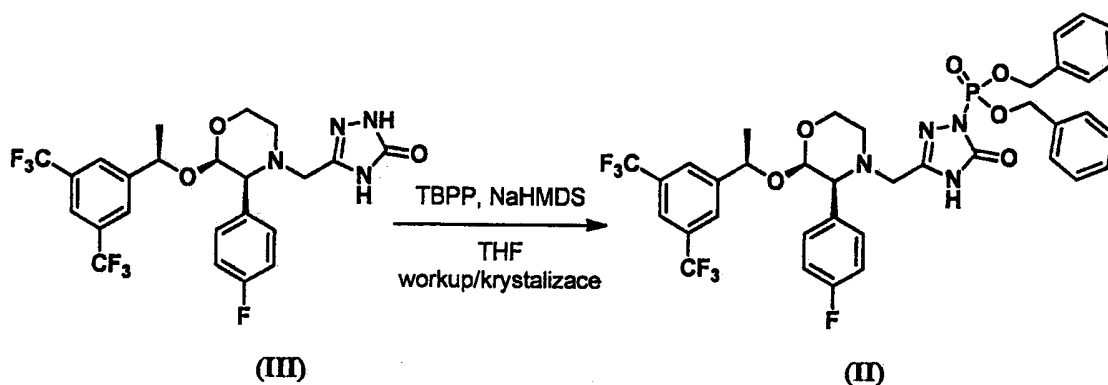
že sestává z následujících kroků:

- přípravy di-benzyl fosaprepitantu vzorce II v polymorfní formě 1 z vhodného organického rozpouštědla nebo jejich směsí,



(II),

- b) krystalizace vzniklého di-benzyl fosaprepitantu z krystalizačního rozpouštědla po přidavku kosolventu za vzniku di-benzyl fosaprepitantu v polymorfní formě 1 nebo 2, případně jejich směsi a
- c) katalytické hydrogenace překrystalovaného di-benzyl fosaprepitantu v přítomnosti megluminu v hydrogenačním rozpouštědle a izolace vzniklého produktu.
- 10 V kroku a) se jako vhodné organické rozpouštědlo pro přípravu použije C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alifatický nebo cyklický ether ve směsi s cyklohexanem, výhodně methyl *tert*-butylether nebo diethylether. Di-benzyl fosaprepitant vzorce II se připravuje následujícím způsobem:



15

Aprepitant vzorce III je fosforylován TBPP, surový intermediát vzorce II je získán ve formě roztoku v C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alifatickém nebo cyklickém etheru, ve výhodném provedení v methyl *tert*-butyletheru nebo diethyletheru.

- 20 Roztok je pak pouze částečně odpařen (nikoliv do sucha), do směsi je přidán cyklohexan, vykrytalizovaný intermediát oddělen od roztoku. Roztok se zahustí za sníženého tlaku při vnitřní teplotě nepřesahující 20 až 28 °C, výhodně 25 °C na 2 až 15 násobek hmotnosti teoretického výtěžku, výhodně 3 až 4 násobek hmotnosti teoretického výtěžku.
- 25 Krystalizace po přidavku cyklohexanu je prováděna pod inertní atmosférou za stálého míchání při teplotách 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C. Krystalizační doba může být 2 až 12 hodin, výhodně 3 hodiny. Di-benzyl fosaprepitant vzorce II je odsát pod inertní atmosférou známými postupy při 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C.
- 30 Získaný intermediát vzorce II je sušen při 10 až 35 °C, výhodně při 25 °C a tlaku 1000 až 5000 Pa, výhodně 2500 Pa po dobu 12 až 36 hodin, výhodně 24 hodin.

Získaný krystalický di-benzyl fosaprepitant vzorce II má polymorfní formu 1 a charakteristické XRPD spektrum je uvedeno na obrázku č. 1.

5 Polymorfní forma 1 má charakteristické píky: 4,9; 9,8; 12,0; 16,9; 19,7; 21,6 a  $27,6 \pm 0,2^\circ$  2-theta.

Tento meziprodukt v polymorfní formě 1 se dále snadno chemicky čistí krystalizací z krystalizačního rozpouštědla, ke kterému se po rozpuštění přidá kosolvent. V závislosti na použitém krystalizačním rozpouštědle se pak získá buď polymorfní forma 1, nebo forma 2, případně jejich směsi.  
10 Obě formy jsou dostatečně stabilní a nehydroskopické a snadno se izolují v chemické čistotě 99 % (HPLC a vyšší). Tato chemická čistota je pak dostatečná, aby byl po katalytické hydrogenaci v přítomnosti megluminu připraven fosaprepitant dimeglumin vzorce I v čistotě vyšší než 99,5 % (HPLC), bez nutnosti další čistící operace.

15 Krystalizace je prováděna pod inertní atmosférou za stálého míchání při teplotách 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C. Krystalizační doba může být 2 až 12 hodin, výhodně 3 hodiny. Intermediát je odsát pod inertní atmosférou známými postupy při 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C.

20 Při dalším přečištění je takto získaný intermediát polymorfní formy 1 rozpuštěn pod inertní atmosférou při 22 °C v 2 až 8 násobku (váhovém) vhodného rozpouštědla, výhodně 3 až 4 násobku. Mezi vhodná rozpouštědla patří zejména toluen, methyl *tert*-butylether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diethylether, diisopropylether, výhodně pak tetrahydrofuran.

25 K získanému roztoku je za inertní atmosféry při teplotě 22 °C přidán kosolvent v 10 až 20-ti násobku, výhodně 15-ti násobku váhy rozpuštěného intermediátu. Výhodným kosolventem je cyklopentan, cyklohexan, cyklohexen, běžné alkany a jejich směsi, výhodně cyklohexan či cyklohexen.

30 Krystalizace je prováděna pod inertní atmosférou za stálého míchání za teploty 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C. Krystalizační doba může být 1 až 3 hodiny, výhodně 2 hodiny. Intermediát je od roztoku odsán pod inertní atmosférou známými postupy při 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C.

35 Získaný intermediát je sušen při 10 až 35 °C, výhodně při 25 °C a tlaku 1000 až 5000 Pa, výhodně 2500 Pa po dobu 12 až 36 hodin, výhodně 24 hodin. Získaný krystalický di-benzyl fosaprepitant vzorce II má chemickou čistotu (99 % a více dle HPLC) a jedná se opět polymorfní formu 1.

Polymorfní forma 2 se připravuje následujícím způsobem:

40 Získaný krystalický intermediát polymorfní formy 1 je rozpuštěn pod inertní atmosférou při 22 °C v 2 až 8 násobku (váhovém) krystalizačního rozpouštědla výhodně 3 až 4 násobku. Mezi vhodná krystalizační rozpouštědla patří zejména aceton, methylethylketon, isobutylmethylketon a ketony obecně, výhodně aceton.

45 K získanému roztoku je za inertní atmosféry při teplotě 22 °C přidán kosolvent v 10 až 20-ti násobku, výhodně 15-ti násobku váhy rozpuštěného intermediátu. Kosolventem je například cyklopentan, cyklohexan, cyklohexan nebo běžné alkany a jejich směsi, výhodně cyklohexan či cyklohexen.

50 Krystalizace je prováděna pod inertní atmosférou za stálého míchání za teploty 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C. Krystalizační doba může být 1 až 3 hodiny, výhodně 2 hodiny. Intermediát je odsán pod inertní atmosférou známými postupy při 10 až 35 °C, výhodně při 22 °C.

55 Získaný intermediát je sušen při 10 až 35 °C, výhodně při 25 °C a tlaku 1000 až 5000 Pa, výhodně 2500 Pa po dobu 12 až 36 hodin, výhodně 24 hodin. Získaný krystalický di-benzyl fosapre-

pitant vzorce II má vysokou chemickou čistotu (99 % dle HPLC), jedná se o polymorfní formu 2 a XRPD spektrum je uvedeno na obrázku č 2.

Polymorfní forma 2 má charakteristické píky: 4,2; 8,5; 12,9; 17,4 a  $21,2 \pm 0,2^\circ$  2-theta.

5

Zjistili jsme, že polymorfní formy intermediátu vzorce II jsou užitečné intermediáty v syntéze fosaprepitantu dimegluminu vzorce I. Tyto polymorfy je možno vyrábět postupem, který je založen na krystalizaci intermediátu z vhodných směsí rozpouštědel. V závislosti na použité směsi intermediáty krystalizují ve dvou odlišných polymorfních formách (1,2) či případně jejich směsi (první krystalizace). Tyto se odlišují od polymorfu publikovaného v patentové přihlášce WO 2010/018595, kde vzniklý krystalický produkt měl čistotu pouze 93,74 % (příklad 1).

10

Hlavní výhodou polymorfů uvedených v této přihlášce vynálezu je především reprodukovatelnost jejich přípravy a hlavním přínosem je pak obecně vyšší čistota a dobrá hmotnostní bilance při jejich přečištění. Oba získané polymorfy či jejich směsi se dají s výhodou použít k závěrečnému kroku přípravy fosaprepitantu dimegluminu vzorce I a jejich čistota přispívá k čistotě získané API. Ta se nemusí složitě přečišťovat jak tomu je v patentové přihlášce WO 95/23798 (rozpouštění, vytřepávání etherickým rozpouštědlem, centrifugace, lyofilizace vodné fáze). Při použití námi vyvinutých polymorfů (1 i 2) stačí pouhé vysrážení v ethanolu/acetonitrilu či isopropanolu k dosažení požadované čistoty cílové API. Oba dva nové polymorfy jsou charakterizovány unikátními XRPD (Obrázek 1 a 2). Čistota polymorfů intermediátů byla stanovena HPLC.

15

20

#### Objasnění obrázků

25

Obrázek 1: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalické formy 1. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe  $2\theta$ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

30

Obrázek 2: představuje záznam rentgenové práškové difrakce (RTG) krystalické formy 2. Jednotlivé osy: nezávisle proměnná: úhel reflexe  $2\theta$ , závisle proměnná: intenzita detekovaného záření.

#### Příklady uskutečnění vynálezu

35

Následující příklady provedení ilustrují přípravy di-benzyl fosaprepitantu vzorce II a jeho polymorfních forem (1 a 2) a jejich použití při přípravě fosaprepitantu dimegluminu vzorce I.

Polymorfní formy di-benzyl fosaprepitantu byly charakterizovány RTG práškovou difrakcí následující metodou:

40

Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$  ( $1,542 \text{ \AA}$ )), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah:  $2$  až  $40^\circ 2\theta$ , velikost kroku:  $0,01^\circ 2\theta$ . Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky  $0,02 \text{ rad}$  a protirozptylová clonka  $\frac{1}{4}$ . Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky  $0,02 \text{ rad}$  a protirozptylová clonka 5,0 mm.

45

50

HPLC metoda:

Zásobní roztok vzorků: rozpustit 5,0 mg vzorku v 5,0 ml 50% acetonitrilu R s vodou.

Rozměry chromatografické HPLC kolony:  $l = 0,10 \text{ m}$ ,  $d = 4,6 \text{ mm}$

– stacionární fáze: Gemini NX C18, 3,0  $\mu\text{m}$ ; teplota: 30 °C.

5 Mobilní fáze: A: fosfátový pufr (0,02M hydrogenfosfát amonný, pH upraveno přidáním hydroxi-  
du amonného na  $9,8 \pm 0,05$ ); B: acetonitril R.

Gradient (A/B; průtok 1,2 ml/min): 0 min 70/30; 2 min 70/30; 7 min 25/75; 9 min 20/80; 10 min  
70/30; 12 min 70/30. Detekce při vlnové délce 220 nm.

10 Nástřik: 5  $\mu\text{l}$  zásobního roztoku vzorku

### Příklad 1

15 Příprava di-benzyl fosaprepitantu vzorce II:

Aprepitant vzorce III (10 g; 18,7 mmol) a TBPP (14 g; 26,0 mmol) byly rozpuštěny v suchém  
tetrahydrofuranu (170 ml) pod inertní atmosférou, reakční směs byla ochlazena na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
Do roztoku byl přikapán během 1 hod 1M roztok NaHMDS v tetrahydrofuranu (48 ml). Reakční  
20 směs byla míchána při  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 2 hodin, pak byla reakce ukončena přidáním nasyceného  
vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) a methyl *tert*-butyletheru (400 ml). Směs byla intenzivně  
míchána 5 min, poté byla oddělena organická vrstva, která byla postupně vytřepána 0,5M vod-  
ným roztokem  $\text{KHSO}_4$  (400 ml), nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (2x 200 ml) a nasyce-  
ným vodným roztokem  $\text{NaCl}$  (2x 40 ml). Všechny vodné fáze byly spojeny, přetřepány methyl  
25 *tert*-butyletherem (200 ml) a spojené organické podíly byly předsušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a molekulovými  
síty 0,4 nm (4 Å). Optimální obsah vody v roztoku by měl být pod 1 %. Sušidla byla odfiltrována  
přes křemelinu a promyta methyl *tert*-butyl etherem (4x 20 ml). Roztok byl zahuštěn na rotační  
vakuové odparce při teplotě lázně  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$  na 138 g.

30 Krystalizace di-benzyl fosaprepitantu vzorce II:

Do baňky s odparkem byl pod inertní atmosférou za stálého míchání při laboratorní teplotě přidán  
cyklohexan (350 ml), roztok byl míchán při teplotě  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 3 hodin. Vyloučené krystaly  
byly odsáty a sušeny ve vakuové sušárně při  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výtěžek byl 7,5 g (teorie 14,8 g); 51 %  
35 teoretického výtěžku. HPLC čistota 97,6 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  1,46 (d,  $J = 6,6$   
Hz, 3H), 2,50 (dt,  $J = 3,2, 11,9$ , 1H), 2,77 (d,  $J = 11,4$ , 1H), 2,89 (d,  $J = 14,9$ , 1H), 3,45 (d,  $J =$   
2,6, 1H), 3,46 (d,  $J = 14,8$ , 1H), 3,62 až 3,65 (m, 1H), 4,20 (bt,  $J = 2,0, 11,1$ , 1H), 4,31 (d,  $J =$   
2,6, 1H), 4,87 (q,  $J = 6,6$ , 1H), 5,18 až 5,30 (m, 4H), 7,04 až 7,40 (16H), 7,65 (s, 1H), 9,96 (br s,  
1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm)  $\delta$  24,4, 50,6, 52,5, 59,1, 68,6, 70,4 (t,  $J = 5,5$ ), 72,3,  
40 95,1, 115,7 (d,  $J = 21,1$ ), 121,6, 123,0 (q,  $J = 272,8$ ), 126,2, 128,3, 128,5, 128,7, 130,8 (d,  $J =$   
8,0), 131,7 (q,  $J = 33,4$ ), 131,9 (d,  $J = 3,0$ ), 134,9 (dd,  $J = 6,6$ ), 145,2, 147,8 (d,  $J = 10,9$ ), 155,3  
(d,  $J = 14,8$ ), 162,9 (d,  $J = 248,3$ ). XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

Polymorfní forma 1 je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 1:

45

Tabulka 1 – Forma 1

| Posice<br>[°2Th.] | mezirovinná-<br>vzdálenost<br>[Å] = 0,1 nm | Rel. Int.<br>[%] |
|-------------------|--------------------------------------------|------------------|
| 4,95              | 17,844                                     | 92,8             |
| 8,53              | 10,358                                     | 8,1              |
| 9,81              | 9,009                                      | 71,4             |
| 11,99             | 7,375                                      | 32,7             |
| 13,00             | 6,804                                      | 18,8             |
| 14,89             | 5,944                                      | 7,0              |
| 15,61             | 5,671                                      | 14,0             |
| 16,92             | 5,237                                      | 100,0            |
| 17,80             | 4,978                                      | 20,5             |
| 18,98             | 4,672                                      | 35,0             |
| 19,69             | 4,506                                      | 55,0             |
| 21,56             | 4,118                                      | 69,8             |
| 23,21             | 3,829                                      | 15,5             |
| 24,17             | 3,679                                      | 6,0              |
| 24,67             | 3,606                                      | 6,1              |
| 26,25             | 3,392                                      | 6,6              |
| 27,59             | 3,230                                      | 10,8             |
| 31,17             | 2,867                                      | 5,6              |

5

## Příklad 2

10 Aprepitant vzorce III (35,0 g; 65,5 mmol) a TBPP (50 g; 92,8 mmol) byly rozpuštěny v suchém tetrahydrofuranu (420 ml), reakční směs byla ochlazena na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Do roztoku byl během jedné hodiny přikapán 1M roztok NaHMDS v tetrahydrofuranu (190 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě cca  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 2 hodin, poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (600 ml) a methyl *tert*-butyletheru (700 ml). Směs byla intenzivně míchána 5 min, organická vrstva oddělena, postupně protřepána 0,5M vodným roztokem  $\text{KHSO}_4$  (600 ml), nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (2x 400 ml) a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl (2x 100 ml). Všechny spojené vodné fáze byly protřepány methyl *tert*-butyletherem (300 ml), spojené organické podíly byly sušeny  $\text{MgSO}_4$  a následně molekulovými síty 0,4 nm (4 Å). Po odfiltrování sušidel byl roztok zahuštěn na rotační vakuové odparce při teplotě lázně  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$  na 200 g.

20

K odparku byl pod inertem za stálého míchání přidán cyklohexan (800 ml), roztok byl míchán při teplotě  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 3 hodin. Roztok je možné nechat přes noc v lednici. Vyloučené krystaly byly odsány a sušeny ve vakuové sušárně při  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  24 hodin.

25

Zisk 30 g; 58 % teoretického výtěžku (teorie 52 g), HPLC 95,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

## Příklad 3

30

Aprepitant vzorce III (1,0 g; 1,9 mmol) a TBPP (1,8 g; 3,3 mmol) byly rozpuštěny v suchém tetrahydrofuranu (25 ml), reakční směs byla ochlazena na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Do roztoku byl během 30 minut 1M roztok NaHMDS v tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě cca



–5 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) a diethyletheru (75 ml). Směs byla intenzivně míchána 5 min, a poté byla oddělena organická vrstva, která byla postupně promyta 0,5M vodným roztokem KHSO<sub>4</sub> (30 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2x 30 ml) a nasyceným vodným roztokem NaCl (30 ml). Organická frakce byla oddělena a sušena nad MgSO<sub>4</sub>. Sušidlo bylo odfiltrováno přes křemelinu a roztok byl zahuštěn na rotační vakuové odparce při teplotě lázně 28 °C na 3 g. Do baňky s odparkem byl pod inertem za stálého míchání při laboratorní teplotě přidán cyklohexan (30 ml), roztok byl míchán při teplotě 22 °C 3 hod. Vyloučené krystaly byly odsány a sušeny v rotační vakuové sušárně při 25 °C 24 hodin. Zisk 1,3 g; 87 % teoretického výtěžku (teorie 1,48 g), HPLC 90,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

Rekrystalizace di-benzyl fosaprepitantu vzorce II:

#### 15 Příklad 4

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (28 g, získaný dle příkladu 2) byl rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (100 ml), směs byla míchána 5 minut pod inertem. Cyklohexan (600 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Po 3 hodinách byl krystalický produkt odsán pod inertem a sušen ve vakuové sušárně při 25 °C 24 hodin. Zisk 26 g; 93 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

#### 25 Příklad 5

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (350 g, získaný dle příkladu 3) byl rozpuštěn v suchém toluenu (3 ml), směs byla míchána 5 minut pod inertem. Cyklohexan (15 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Po 2 hodinách byl krystalický produkt odsán, promyt cyklohexanem (10 ml) a sušen ve vakuové sušárně při 25 °C 24 hodin. Zisk 281 mg; 80 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

#### Příklad 6

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (300 g, získaný dle příkladu 2) byl rozpuštěn v acetonu (1 ml), směs byla míchána 5 minut pod inertní atmosférou. Cyklohexan (5 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Po 15 minutách se začaly vylučovat první krystaly, směs byla míchána dalších 30 minut, ochlazená na 0 °C a míchána 15 minut. Krystalický produkt byl odsán, promyt směsí cyklohexanu:acetonu (8 ml, 9:1). Získaný krystalický intermediát byl rozdělen na dvě poloviny. Jedna polovina byla sušena 24 hodin při vysokém vakuu (5 Pa) při teplotě 22 °C, druhá při standardním vakuu ve vakuové sušárně při 25 °C. Celkem 270 mg; 90 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,2 %. XRPD v obou případech odpovídá polymorfní formě 2.

Polymorfní forma 2 je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 2:

45

Tabulka 2 – Forma 2

| Pos.<br>[°2Th.] | mezirovinná-<br>vzdálenost<br>[Å] = 0,1 nm | Rel. Int.<br>[%] |
|-----------------|--------------------------------------------|------------------|
| 4,23            | 20,858                                     | 100,0            |
| 8,55            | 10,337                                     | 36,2             |
| 12,88           | 6,865                                      | 6,9              |
| 13,85           | 6,391                                      | 3,7              |
| 14,36           | 6,162                                      | 4,8              |
| 17,36           | 5,103                                      | 9,1              |
| 20,38           | 4,355                                      | 11,4             |
| 21,22           | 4,183                                      | 14,0             |

5

## Příklad 7

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (300 g, získaný dle příkladu 2) byl rozpuštěn v isobutylmethylketonu (2 ml), směs byla míchána 5 minut pod inertem. Cyklohexan (10 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Směs byla míchána další 2 hodiny, krystalický produkt byl odsán, promyt směsí cyklohexanu:isobutylmethylketonu (10 ml, 19:1). Získaný krystalický intermediát byl sušen 24 hodin při 2500 Pa a teplotě 25 °C. Celkem 261 mg; 87 % teoretického výtěžku. HPLC čistota 99,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 2.

15

## Příklad 8

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (200 g, získaný dle příkladu 2) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (0,5 ml), cyklohexan (5 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Směs byla míchána další 2 hodiny, krystalický produkt byl odsán, promyt cyklohexanem (3 ml). Získaný intermediát byl sušen 4 hodiny při 5 Pa a teplotě 22 °C a 12 hodin při 25 °C ve vakuové sušárně. Celkem 178 mg; 86 % teoretického výtěžku; HPLC čistoty 97,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

25

## Příklad 9

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (200 g, získaný dle příkladu 2) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (0,5 ml), cyklohexan (5 ml) byl přidán za stálého míchání při teplotě 22 °C. Směs byla míchána další 2 hodiny, krystalický produkt byl odsán, promyt cyklohexanem (3 ml). Získaný intermediát byl sušen 4 hodiny při 5 Pa a teplotě 22 °C a 12 hodin při 25 °C ve vakuové sušárně. Celkem 172 mg; 86 % teoretického výtěžku; HPLC čistoty 99,0 %. XRPD odpovídá polymorfní formě 1.

## Příklad 10

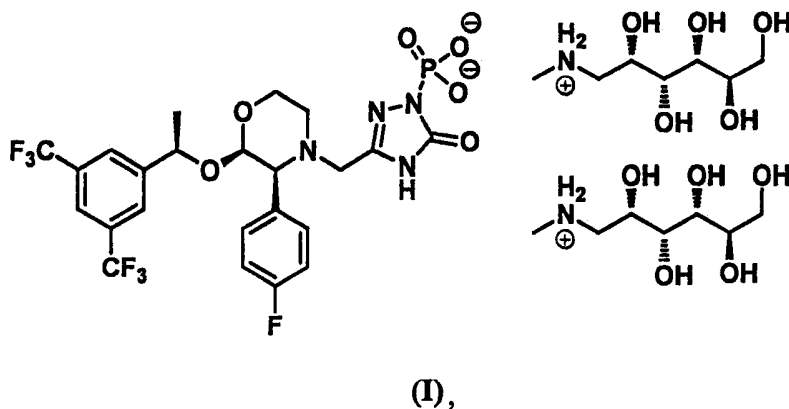
## Příprava fosaprepitantu dimegluminu vzorce I:

Di-benzyl fosaprepitant vzorce II (20 g; 25 mmol; z příkladu 4) a meglumin (10 g; 50 mmol) byly rozpuštěny v autoklávu směsí methanolu (180 ml) a vody (10 ml). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a pod inertní atmosférou byl přidán katalyzátor 10% Pd/C (0,84 g; 4 váhová %). Hydrogenace při laboratorní teplotě a tlaku 275,79 kPa (~2,7 atm) a trvala 4,5 hod. Po ukončení reakce byl katalyzátor odfiltrován přes vrstvu křemeliny a Seitz filtr, filtr a křemelina promyta methanolem (5x 10 ml), roztok byl zahuštěn na RVO na objem cca 100 ml. K methanolickému

roztoku byl přidán tributylfosfin (0,2 g), roztok míchán po dobu 16 hodin za laboratorní teploty pod inertní atmosférou, zfiltrován přes vrstvu křemeliny a Seitz filtr, filtr a křemelina promyta methanolem (5x 10 ml), roztok byl zahuštěn na RVO na objem cca 100 ml. Získaný roztok byl během 1 hodiny za stálého míchání pod inertní atmosférou přikapán do směsi ethanol/acetonitril (625 ml/625 ml), vzniklá suspenze byla míchána po dobu 1 hodiny, rozpouštědla dekantována. K vysráženému produktu byl přidán acetonitril (1250 ml), suspenze míchána při 22 °C po dobu dvou hodin. Vysrážený produkt byl odsán pod inertní atmosférou, promyt acetonitrilem (250 ml) a získaný produkt byl sušen přes noc ve vakuové sušárně při 25 °C. Získ 24 g; 95 % teorie. HPLC 99,8%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,47 (dt, *J* = 3,4, 11,9, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,83 (d, *J* = 13,9, 1H), 2,95 (d, *J* = 11,7, 1H), 3,05 až 3,22 (m, 4H), 3,50 (d, *J* = 2,8, 1H), 3,57 (d, *J* = 14,2, 1H), 3,61 až 3,72 (m, 7H), 3,77 (dd, *J* = 3,0, 11,0, 2H), 3,81 (bd, *J* = 3,2, 2H), 4,16 (bs, 2H), 4,27 (dt, *J* = 2,0, 11,8, 1H), 4,37 (d, *J* = 2,8, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,6, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,7, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,54 (brs, 2H), 7,71 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz, ppm) δ 23,3, 32,8, 50,9, 51,8, 52,1, 59,1, 63,3, 68,6, 69,1, 70,6, 71,2, 71,4, 72,3, 95,8, 114,8 (d, *J* = 21,5), 120,9, 123,2 (q, *J* = 271,9), 126,4, 130,9 (d, *J* = 8,1), 131,3 (q, *J* = 33,3), 132,9 (d, *J* = 3,0), 144,2 (d, *J* = 8,1), 146,2, 157,4 (d, *J* = 9,7), 162,6 (d, *J* = 245,8).

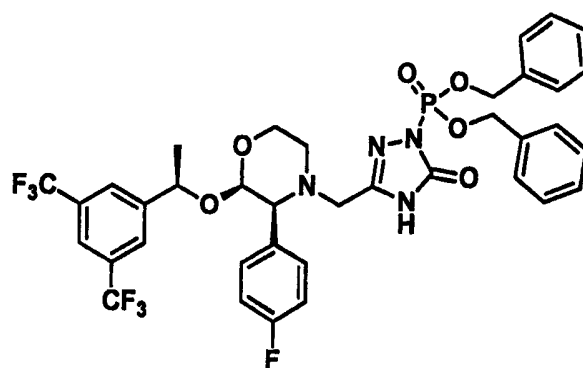
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy fosaprepitantu dimegluminu vzorce I, vyznačující se tím,



že sestává z následujících kroků:

- a) přípravy di-benzyl fosaprepitantu vzorce II v polymorfní formě 1 z vhodného organického rozpouštědla, které je vybráno z C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alifatických nebo cyklických etherů nebo jejich směsí ve směsi s cyklohexanem,



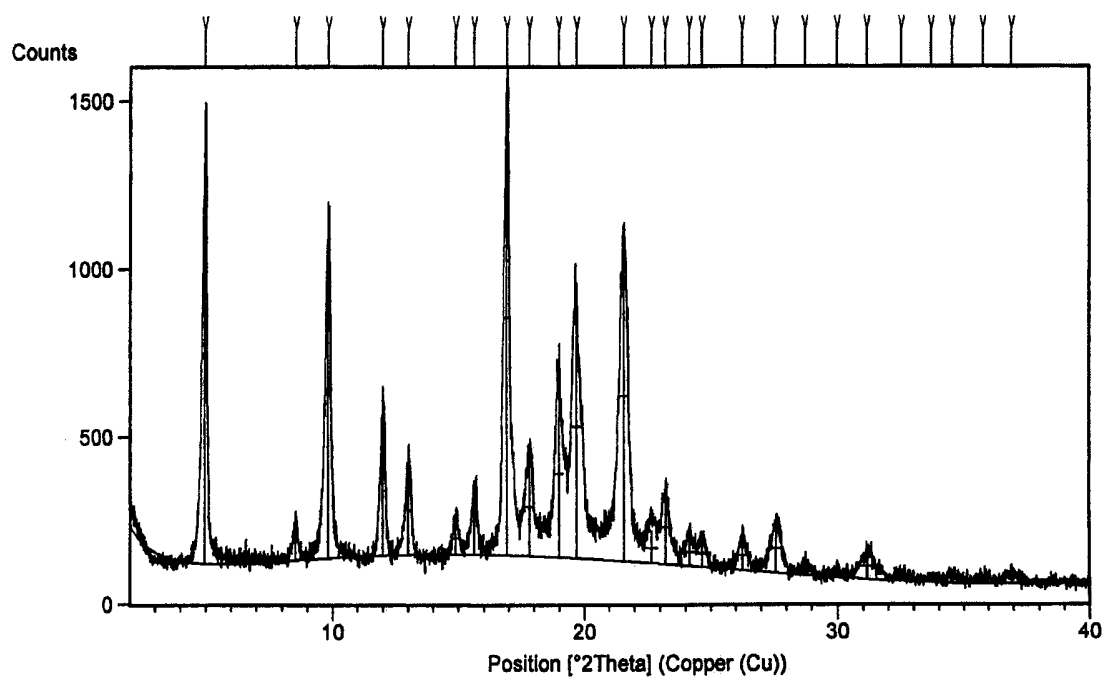
(II),

- 5 b) krystalizace vzniklého di-benzyl fosaprepitantu z krystalizačního rozpouštědla vybraného ze skupiny tetrahydrofuran, aceton, isobutylmethylketon a toluen, po přidavku kosolventu, kterým je cyklohexan nebo cyklohexen, za vzniku di-benzyl fosaprepitantu v polymorfní formě 1 nebo 2, případně jejich směsi a
- 10 c) katalytické hydrogenace překrystalovaného di-benzyl fosaprepitantu v přítomnosti N-methyl-D-glukaminu v hydrogenačním rozpouštědle a izolace vzniklého produktu.
2. Způsob přípravy podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alifatický nebo cyklický ether se zvolí z methyl *terc*-butyletheru, diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo 2-methyl-tetrahydrofuranu.
- 15 3. Způsob přípravy podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v kroku c) se jako hydrogenační rozpouštědlo použije methanol.

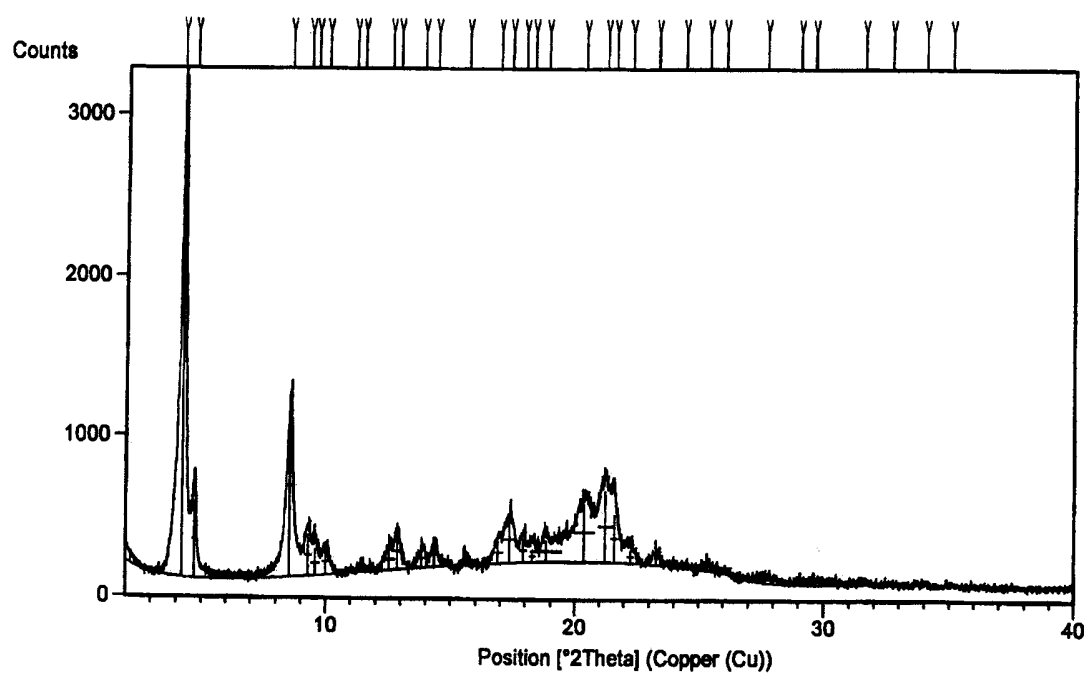
20

2 výkresy

Obrázek 1: RTG záznam formy 1



Obrázek 2: RTG záznam formy 2



---

Konec dokumentu

---