

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2013-943

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.11.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **03.06.2015**
(Věstník č. 22/2015)

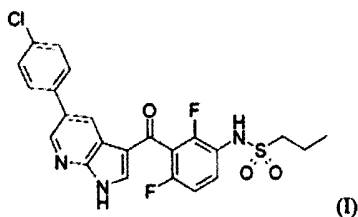
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Dita Davis, B32 1EZ Birmingham, GB
Luděk Ridvan, Praha 10, CZ
Robert Klvaňa, Praha 4 - Krč, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

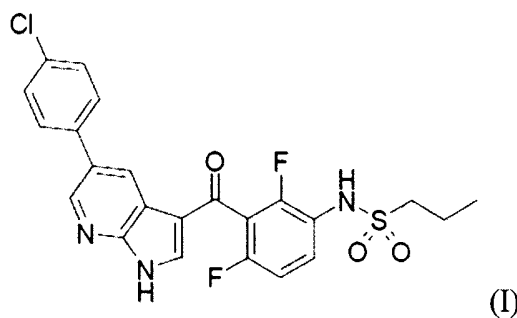
(54) Název přihlášky vynálezu:
Krystalické formy vemurafenibu

(57) Anotace:
Řešení se týká nových krystalických forem vemurafenibu, tj. *N*-(3-{[5-(4-chlorfenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]karbonyl}-2,4-difluorfenyl)propan-1-sulfonamidu, vzorce (I), které vykazují následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α při vlnové délce $\lambda = 0,1542$ nm: 6,5; 9,7; 18,0; 19,5 a $23,7 \pm 0,2^\circ 2$ -theta, a způsobu jejich přípravy.



Krystalické formy vemurafenibuOblast techniky

Vynález se týká nových krystalických forem vemurafenibu, tj. *N*-(3-{[5-(4-chlorfenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]carbonyl}-2,4-difluorphenyl)propan-1-sulfonamid, vzorce (I) a způsobu její přípravy.

Dosavadní stav techniky

Vemurafenib, inhibitor B-Raf enzymu, je používán pro léčbu metastatického melanomu. Příprava vemurafenibu je popsána v WO2007002433. Řada pevných forem vemurafenibu, včetně vybraných solí, solvátů a tuhých roztoků či disperzí, je charakterizována v WO2010114928, WO2010129570 a WO2012/161776. V dostupné literatuře však není popsán krystalizační postup vedoucí k chemicky vysoce čistému vemurafenibu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové krystalické formy vemurafenibu. Forma A je charakterizována těmito charakteristickými reflexemi v RTG práškovém záznamu:

6,5; 9,7; 18,0; 19,5 a $23,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Forma B je charakterizována těmito charakteristickými reflexemi v RTG práškovém záznamu:

5,9; 9,1; 14,2; 18,3; 19,7 a 23,7.

Předmětem vynálezu je dále způsob přípravy formem A a B a jejich použití pro přípravu léčiva nebo pro přípravu vysoce čistého vemurafenibu, případně jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, solvátů, kokrystalů, tuhých roztoků.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové krystalické formy Vemurafenibu označené A a B. Tyto formy byly charakterizované RTG práškovou difrakcí, NMR, diferenční skenovací kalorimetrií (DSC) a termogravimetrickou analýzou (TGA).

Forma A vemurafenibu podle tohoto vynálezu je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 1.

Tab. 1: Difrakční píky Formy A (b.n. VE-DW2)

Pos. [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	Rel. Int. [%]
4,5	1,9778	6,24
5,5	1,5998	25,98
6,5	1,3630	100,00
9,1	0,9757	16,62
9,7	0,9102	30,84
11,3	0,7830	10,53
12,9	0,6835	9,79
15,3	0,5783	8,12
16,0	0,5548	18,30
18,0	0,4924	38,38
19,5	0,4557	73,52
21,4	0,4145	18,90
22,1	0,4024	19,53
23,3	0,3821	27,10
23,7	0,3753	36,40
24,9	0,3577	22,88
27,9	0,3200	12,67

Difraktogram formy A je uveden na obrázku 1.

Forma B vemurafenibu podle tohoto vynálezu je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 2.

Tab. 2: Difrakční píky Formy B (b.n. VE-DW2/1)

Pos. [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	Rel. Int. [%]
--------------	----------------------------	---------------

5,9	1,4932	36,53
9,1	0,9708	100,00
11,9	0,7450	9,32
12,3	0,7218	10,87
13,5	0,6566	3,80
14,2	0,6226	30,72
15,2	0,5837	9,40
16,1	0,5498	6,20
17,8	0,4990	20,16
18,3	0,4851	28,93
19,1	0,4640	14,53
19,7	0,4493	25,20
20,7	0,4293	2,45
21,2	0,4181	5,54
23,7	0,3754	26,27
24,7	0,3598	12,52
25,6	0,3471	7,91
27,8	0,3212	8,22
29,9	0,2983	3,24

Difraktogram formy B je uveden na Obrázku 7.

Krystalické formy A a B vemurafenibu podle tohoto vynálezu byly rovněž charakterizovány diferenční skenovací kalorimetrií DSC a termogravimetrií TGA. Výsledky DSC a TGA analýzy obou forem jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tab. 3: DSC a TGA analýzy krystalických forem A a B Vemurafenibu

Forma	DSC (DMSO)			DSC			TGA
	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)	Solvent (%)
A	124,4	133,9	45,4	264,6	268,5	96,5	16,6
B	101,9	112,1	1,1	268,8	270,9	128,6	1,9

V obrázkové příloze jsou uvedeny příslušné DSC a TGA forem A a B.

Formu A vemurafenibu s HPLC čistotou min. 98,0 % lze získat krystalizací surového vemurafenibu z dioxanu, nebo ze směsi dioxanu a dalšího rozpouštědla ze skupiny zahrnující C1 – C4 alkyl alkoholy a vodu. Ve výhodném provedení se použije dioxan nebo směs dioxanu a

vody nebo směs dioxanu a methanolu. Poměr množství rozpouštědla a surového vemurafenibu se volí v rozsahu 20:1 až 1:2 (hmotnostní poměr).

Formu A lze připravit jak za refluxu, kdy dojde k úplnému rozpuštění vemurafenibu v krystalizačním rozpouštědle, nebo i při laboratorní teplotě (20 až 25 °C), kdy je vemurafenib rozpuštěn v krystalizačním rozpouštědle jen částečně.

Formu B vemurafenibu lze připravit sušením formy A při teplotě 40°C po dobu jednoho týdne.

Formy A a B vemurafenibu jsou pro jejich dobré fyzikálně-chemické vlastnosti vhodné pro použití při přípravě léčiva. Lze je rovněž použít v procesu přípravy vemurafenibu, popřípadě jakékoliv jiné farmaceuticky akceptovatelné formy vemurafenibu ze skupiny solvátů, solí a kokrystalů, tuhých roztoků, a to vzhledem k vysoké čistící schopnosti při krystalizaci surového vemurafenibu z dioxanu, nebo směsi dioxanu a/nebo dalšího rozpouštědla a/nebo vody.

Souhrn obrázků

Obr. 1: RTG práškový záznam Formy A

Obr. 2: ¹H NMR spektrum Formy A

Obr. 3: DSC záznam Formy A

Obr. 4: TGA záznam Formy A

Obr. 5: RTG práškový záznam Formy B

Obr. 6: ¹H NMR spektrum Formy B

Obr. 7: DSC záznam Formy B

Obr. 8: TGA záznam Formy B

Popis analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření CuK α ($\lambda=1,542 \text{ \AA} = 0,15 \text{ nm}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ . Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Solleroovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka ¼. Pro nastavení sekundární

optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

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 50 °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 ¹H NMR byly naměřeny na přístroji Bruker Avance 250 při 250,013 MHz v rozpouštědle DMSO-d₆.

Stanovení chemické čistoty HPLC:

Zkoušený roztok: 10,0 mg API bylo rozpuštěno v 10,0 ml 50% acetonitrilu R.

Kolona:

- velikost: 1 = 0,10 m, Ø = 4,6 mm
- stacionární faze: Gemini NX C18
- teplota: 30 °C

Mobilní faze:

A: Fosfátový pufr (0.02 M hydrogen fosforečnan amonný, byl upraven na pH 9,8 ± 0,05)

B: acetonitrile R

Gradientový program:

Čas (min)	Rychlost průtoku	% A	% B
0	1,2	60	40
5	1,2	30	70
8	1,2	20	80
9	1,2	60	40
11	1,2	60	40

Detekce: spektrofotometr při 230 nm

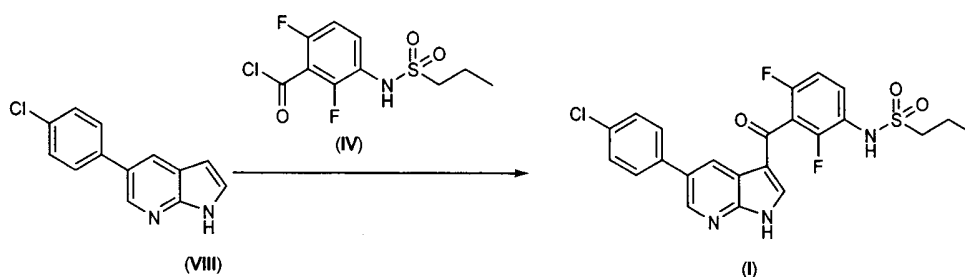
Injekce: 2 µl

Teplota vzorku: 20 °C

Příklady

Příklad 1

Příprava surového vemurafenibu (*N*-{2,4-difluor-3-[[5-(4-chlorfenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]karbonyl}}propan-1-sulfonamid (I))



7,00 g (30,60 mmol) 5-(4-Chlorfenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinu vzorce (VIII) bylo suspendováno ve 140 ml 1,2-dichlorethanu. Po ochlazení suspenze na 0 °C bylo během 10 min přidáno 28,57 g (214,23 mmol) chloridu hlinitého a reakční směs byla míchána 30 minut za stálého chlazení. Poté byl během 40 min přikapán roztok chloridu vzorce (IV) (45,91 mmol) v 1,2-dichlorethanu (160 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, přičemž teplota postupně vystoupila z 0 °C na 20 °C. Vzniklá tmavá směs byla poté nalita na 300 g ledu a následně bylo přidáno 320 ml solanky. Produkt byl extrahován směsí 1 x 500 ml ethylacetátu se 120 ml etanolu a 1 x 400 ml ethylacetátu se 100 ml ethanolu. Spojené extrakty byly promyty 300 ml solanky, vysušeny síranem sodným a odpařeny. Residuum bylo podrobena sloupcové chromatografii, 220 g silikagelu, eluce 30 % THF/hexan, 40 % THF/hexan, 50 % THF/hexan. Frakce s obsahem produktu byly odpařeny a surový produkt byl rekrystalován ze směsi THF/hexan. Po 1. krystalizaci bylo získáno 9,00 g nažloutlých krystalů vemurafenibu (výtěžek 60 %).

Příklad 2

Příprava krystalické formy A vemurafenibu

Vemurafenib (5 g, HPLC 93,3%) byl rozpuštěn v 1,4-dioxanu (20 ml) za refluxu. Roztok byl poté pozvolně krystalován ochlazováním na laboratorní teplotu. Získaná pevná látka byla izolována filtrací a sušena při 40 °C přes noc (cca 12 hodin). Výsledkem byl bílý prášek, (4,3 g, 86%), HPLC 98,3%, Forma A.

Příklad 3

Příprava krystalické formy A vemurafenibu

Vemurafenib (5 g, HPLC 93,3%) byl rozpuštěn ve směsi 1,4- dioxan/voda (30/10 ml) za refluxu. Roztok byl poté pozvolně krystalován ochlazováním na laboratorní teplotu. Získaná pevná látka byla izolována filtrací a sušena při 40 °C přes noc (cca 12 hodin). Výsledkem byl bílý prášek, (4,1 g, 82 %), HPLC 94,8%, Forma A.

Příklad 4

Příprava krystalické formy A vemurafenibu

Vemurafenib (5 g, HPLC 93,3%) byl částečně rozpuštěn v 1,4- dioxanu (10 ml) a míchán při 25 °C. Získaná pevná látka byla izolována filtrací a sušena při 40 °C přes noc (cca 12 hodin). Výsledkem byl bílý prášek, (4,5g, 90 %), HPLC 98,5%, Forma A.

Příklad 5

Příprava krystalické formy A vemurafenibu

Vemurafenib (5 g, HPLC 93,3%) byl rozpuštěn ve směsi 1,4- dioxan/methanol (30/10 ml) za refluxu. Roztok byl poté pozvolně krystalován ochlazováním na laboratorní teplotu. Získaná pevná látka byla izolována filtrací a sušena při 40 °C přes noc (cca 12 hodin). Výsledkem byl bílý prášek, (4,4g, 88 %), HPLC 97,6%, Forma A.

Příklad 6

Příprava krystalické formy B vemurafenibu

Sušením Formy A při 40 °C po dobu jednoho týdne vznikla Forma B.

Nároky

1. Krystalická forma A vemurafenibu vykazující následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$ při vlnové délce $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$: 6,5; 9,7; 18,0; 19,5 a $23,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
2. Krystalická forma B vemurafenibu vykazující následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$ při vlnové délce $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$: 5,9; 9,1; 14,2; 18,3; 19,7 a $23,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
3. Způsob přípravy krystalické formy A vemurafenibu charakterizované v nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje rozpuštění vemurafenibu v rozpouštědle dioxanu, nebo ve směsi dioxanu a dalšího rozpouštědla ze skupiny C1 – C4 alkyl alkoholů nebo ve směsi dioxanu a vody, a krystalizaci formy A vemurafenibu z roztoku.
4. Způsob přípravy podle nároku 3, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je dioxan.
5. Způsob přípravy podle nároku 3, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je směs dioxanu a vody.
6. Způsob přípravy podle nároku 3, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je směs dioxanu a methanolu.
7. Způsob přípravy podle nároku 3 až 6, vyznačující se tím, že se vemurafenib rozpustí v rozpouštědle za refluxu a vemurafenib formy A se izoluje po pozvolném ochlazení na laboratorní teplotu.
8. Způsob přípravy podle nároku 3 až 6, vyznačující se tím, že se vemurafenib částečně rozpustí v rozpouštědle při laboratorní teplotě, 20 až 25 °C, a vemurafenib formy A se izoluje po alespoň 1 hodině míchání směsi.
9. Způsob přípravy krystalické formy B vemurafenibu charakterizované v nároku 2, vyznačující se tím, že se suší krystalická forma A charakterizovaná v nároku 1 při teplotě 40 °C po dobu jednoho týdne.

10. Použití krystalické formy A vemurafenibu pro přípravu léčiva.
11. Použití krystalické formy B vemurafenibu pro přípravu léčiva.
12. Použití krystalické formy A nebo B při přípravě jakýchkoliv odvozených farmaceuticky přijatelných forem vemurafenibu jako jsou solváty, soli, kokrystaly a tuhé roztoky

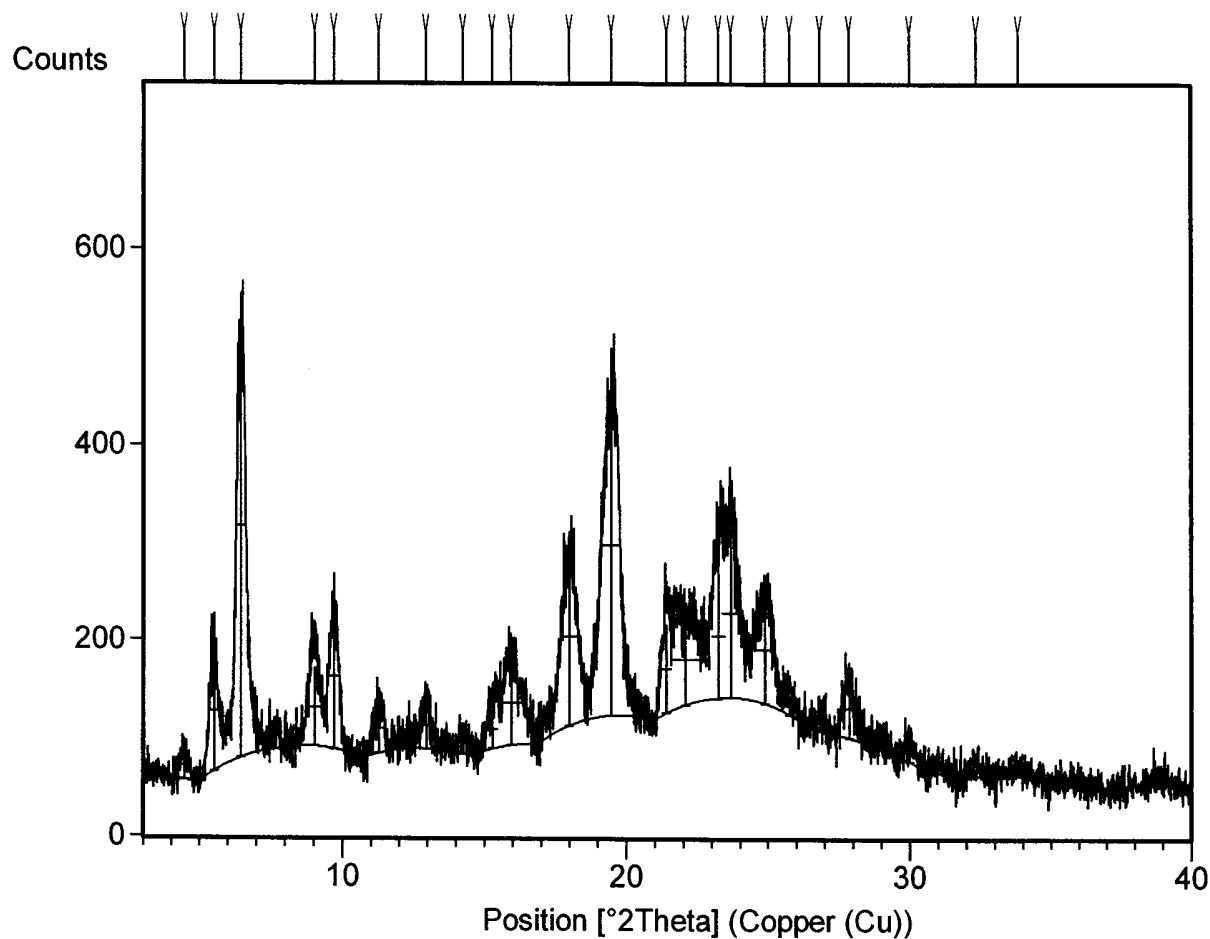
PV 2013-943

27.11.13

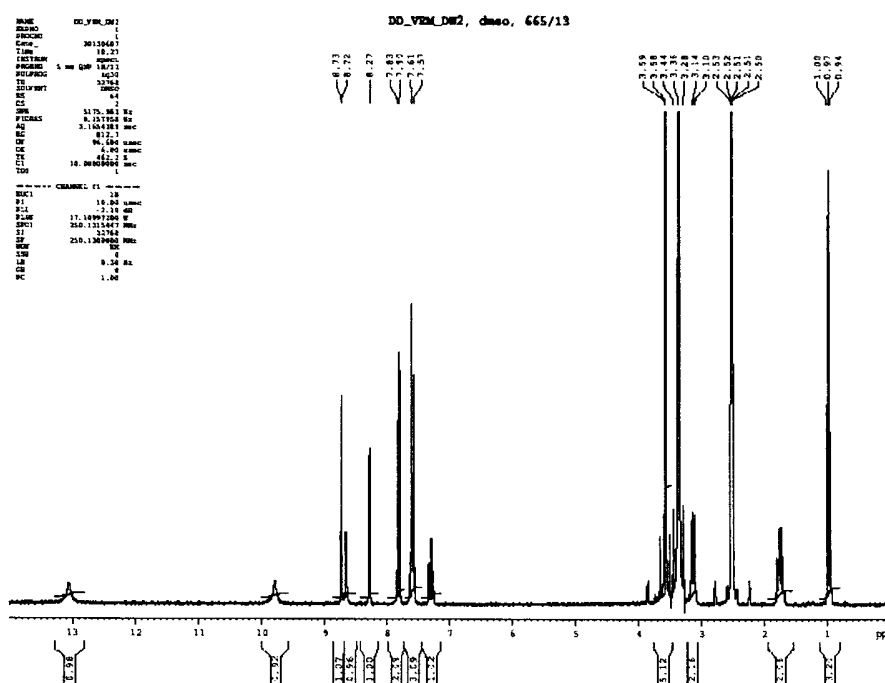
Obrázky:

1/4

Obr. 1



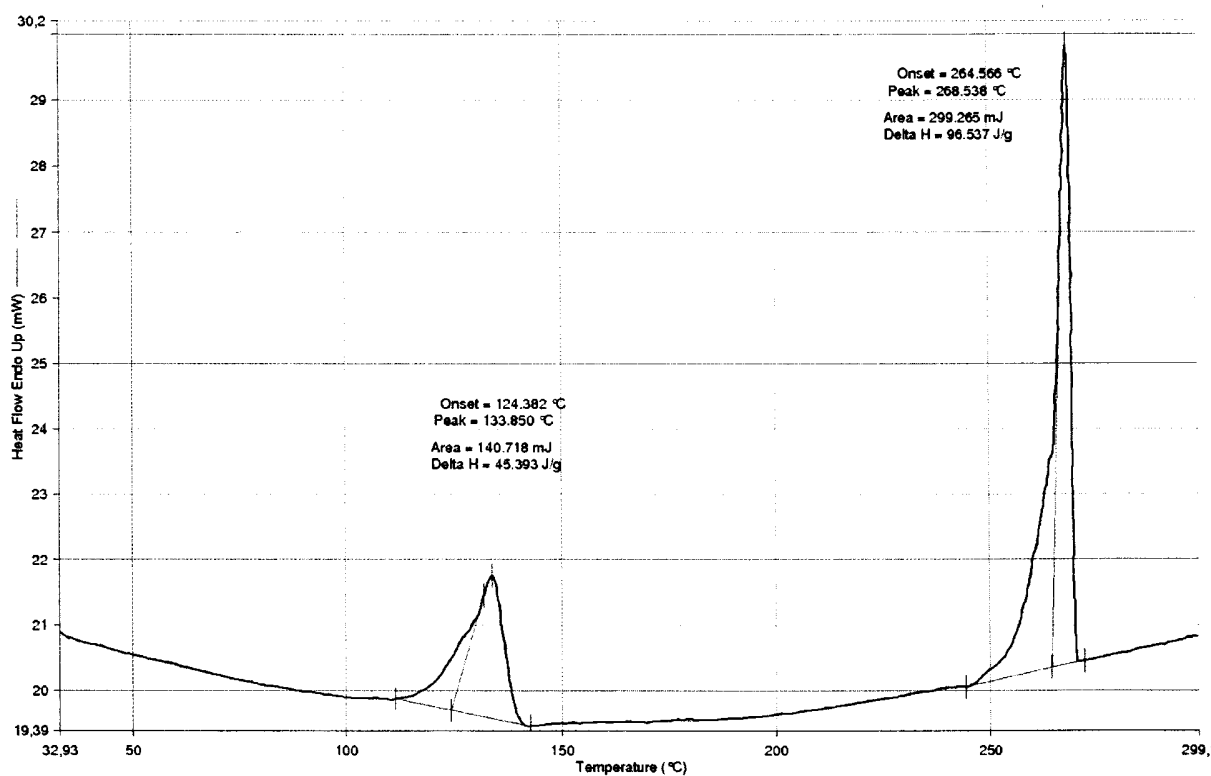
Obr. 2:



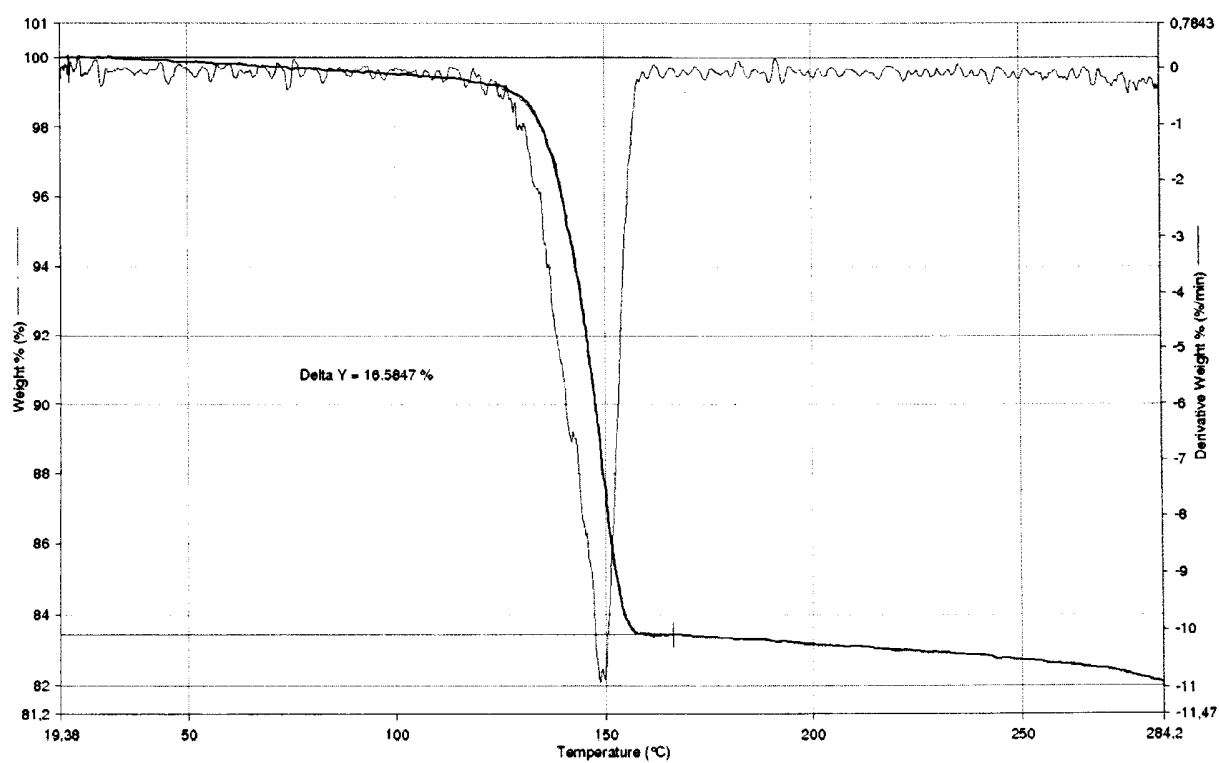
27.11.13

Obr. 3

2/4

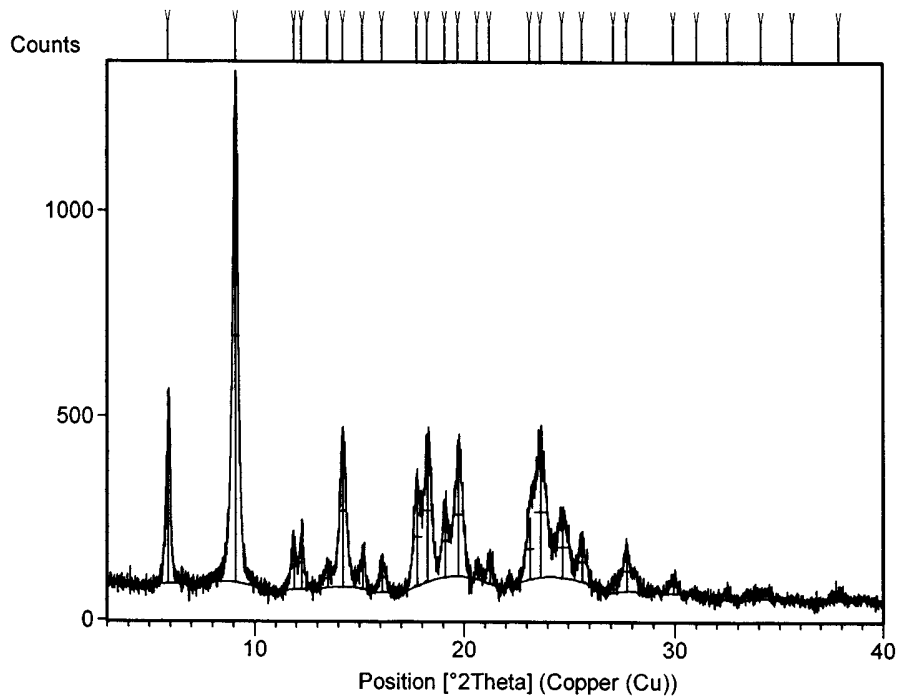


Obr. 4

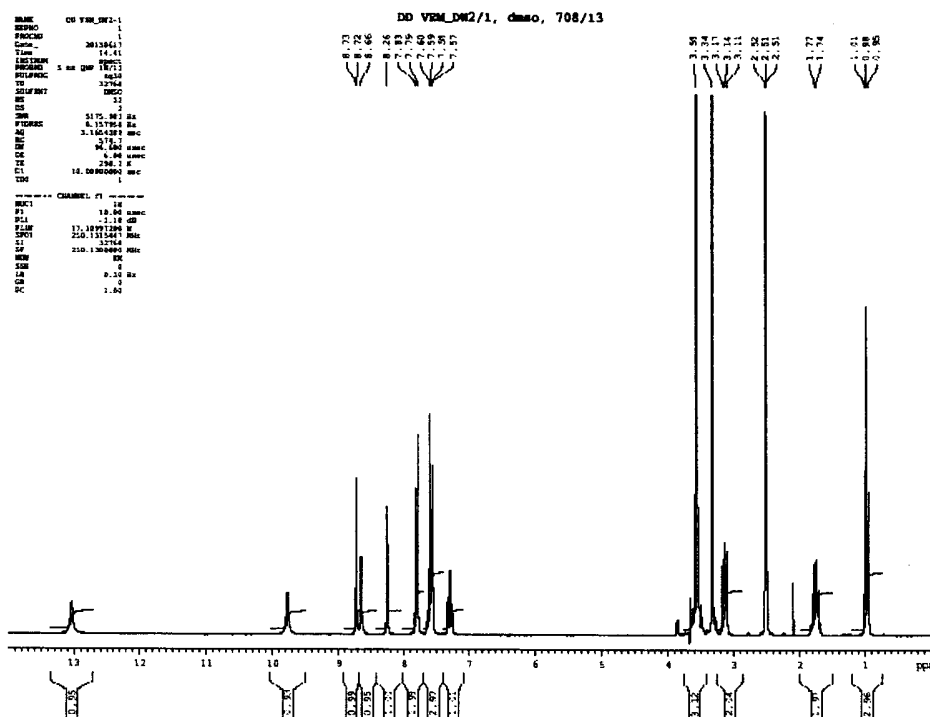


3/4

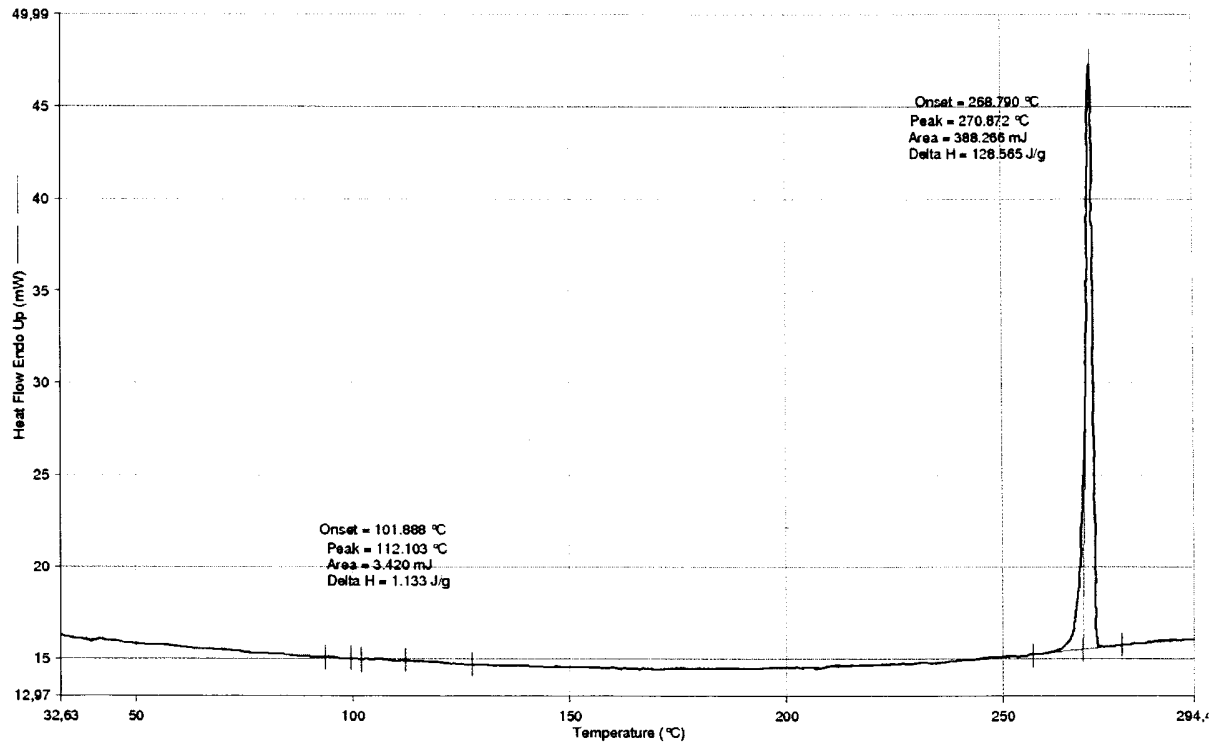
Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8

