

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001 - 2071**

(22) Přihlášeno: **08.06.2001**

(40) Zveřejněno: **15.01.2003**

(Věstník č. 1/2003)

(47) Uděleno: **04.06.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13.08.2003**

(Věstník č. 8/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. C1.⁷:

C 07 D 413/12

(73) Majitel patentu:

IVAX PHARMACEUTICALS S.R.O., Opava-Komárov,
CZ;

(72) Původce vynálezu:

Chudík Miloslav Ing. PhD, Karviná, CZ;
Husek Aleš RNDr. CSc., Opava, CZ;

(74) Zástupce:

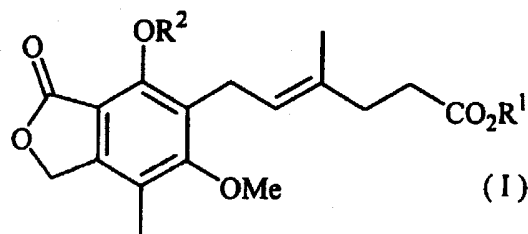
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy mykofenolátu mofetilu

(57) Anotace:

Syntéza mykofenolátu mofetilu vzorce I, ve kterém R¹ znamená 2-(4-morfolinyl)ethyl a R² představuje atom vodíku, zahrnuje reakci kyseliny mykofenolové s 4-(2-hydroxyethyl)morfolinem v etherech, zejména za azeotropického oddělování vody.

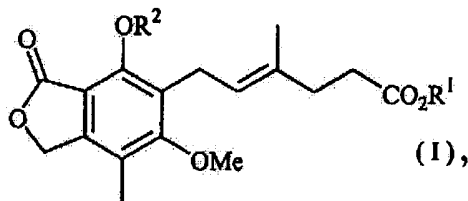


Způsob přípravy mykofenolátu mofetilu

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy mykofenolátu mofetilu vzorce I



ve kterém

10 R^1 znamená 2-(4-morfolinyl)ethyl,

R^2 představuje atom vodíku.

15 Mykofenolát mofetilu vzorce I se používá jako imunosupresivum k profylaktické léčbě v kombinaci s dalšími imunosupresivy (cyklosporin A, prednison), případně k léčbě refrakterních rejekcí u nemocných po transplantaci ledviny. Chemicky je mykofenolát mofetilu 2-(4-morfolinyl)ethylester kyseliny mykofenolové ($R^1 = R^2 = H$), který má cytostatický účinek. Inhibuje selektivně inosin monofosfát dehydrogenázu a tím de novo dráhu syntézy guanosin nukleotidů a jejich inkorporaci do DNK. Cytostatický účinek na lymfocyty je tak vyšší než na
20 jiné buňky.

Dosavadní stav techniky

25 Syntéza mykofenolátu mofetilu vzorce I ($R^1 = 2$ -morfolinoethyl, $R^2 = H$) je popsána v základním patentu EP 281 713 B1 (1987) a několika patentech: US 4 808 592 (1989), US 4 753 935 (1988), US 4 952 579 (1990), US 4 948 793 (1990), US 4 786 637 (1988). Podle těchto patentů je možno mykofenolát mofetilu připravit dvěma standardními esterifikačními postupy (viz Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner a H. D. Zook (Wiley, New York), 1956, str. 479 až 532):
30 reakcí chloridu kyseliny mykofenolové s nadbytkem 2-morfolinoethanolu a kondenzací pomocí dicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Esterifikace via chlorid kyseliny je založena na reakci nadbytku 2-morfolinoethanolu s chloridem kyseliny mykofenolové, který byl připraven z kyseliny mykofenolové použitím vhodného chloračního činidla (thionylchlorid, oxalylchlorid apod.). Nevýhodou tohoto dvoustupňového procesu je použití nadbytku 2-morfolinoethanolu (až
35 3 ekvivalenty, tvorba dimérů cca 2 %, $R^1 = H$ nebo 2-morfolinoethyl, $R^2 =$ kyselina mykofenolová) a v neposlední řadě problémy s barevností produktu. Nevýhodou použití DCC jako aktivačního činidla v přípravě mykofenolátu mofetilu je vznik neúnosného množství nečistot a dicyklohexylmočoviny, kterou lze odstranit z reakční směsi pouze chromatografií.

40 Americký patent US 5 247 083 z roku 1993 popisuje přípravu mykofenolátu mofetilu refluxem kyseliny mykofenolové a 2-morfolinoethanolu ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel za azeotropického oddělování vznikající vody. V patentových nárocích a příkladech jsou uvedeny dichlormethan, benzen, toluen, xylen a vyšší uhlovodíky. Nejvhodnějšími rozpouštědly jsou toluen, xylen a jejich směs v poměru 1:1. Nevýhodou tohoto postupu je dlouhá reakční doba
45 potřebná na dosažení postačující konverze (v závislosti na použitém rozpouštědle cca 60 až 100 h) a barevnost produktu (světle fialový krystal).

Předmětem mezinárodní přihlášky vynálezu č. WO 00/34503 z roku 2000 je esterifikace kyseliny mykofenolové 2-morfolinoethanolem použitím enzymatické katalýzy. Takto je možno získat mykofenolát mofetilu ve vysokém výtěžku a čistotě, ale tento postup je nepoužitelný pro průmyslovou výrobu. V témž patentu je rovněž popsán postup esterifikace kyseliny mykofenolové varem v 2-morfolinoethanolu bez rozpouštědla, ale vzhledem k ceně 2-morfolinoethanolu je i tento postup nevhodný.

10 Podstata vynálezu

Při optimalizaci přípravy mykofenolátu mofetilu přímou esterifikací kyseliny mykofenolové 2-morfolinoethanolem za azeotropického oddělování vody bylo překvapivě pozorováno, že na rozdíl od toluenu, resp. xylenu, použitím dibutyletheru se reakce mírně urychlí. Také problémy s barevností produktu pozorované u toluenu a xylenu byly použitím vyšších etherů odstraněny. Výhodou je rovněž nízká rozpustnost mykofenolátu mofetilu ve vyšších etherech, což usnadňuje izolaci produktu z vysokovroucího rozpouštědla. Z těchto důvodů navržený postup představuje výhodnější alternativu k postupu popsanému patentem US 5 247 083.

20 Postup podle vynálezu řeší přípravu mykofenolátu mofetilu následovně:

Kyselina mykofenolová je esterifikována refluxem v etherech (obecného vzorce R^3OR^4 , v němž R^3, R^4 = alkyl, aryl), jejichž teplota varu je minimálně 120 °C, za azeotropického oddělování vody a za použití nadbytku 2-morfolinoethanolu (1,01 až 3 molární ekvivalenty). Reakční čas se pohybuje v rozsahu 5 až 50 h a reakční teplota je vyšší než 120 °C v závislosti na použitém rozpouštědle. Poměr kyselina mykofenolová : použité rozpouštědlo se pohybuje v rozsahu 1 g : 2 ml až 1 g : 5 ml. Konverze je v rozsahu 80 až 98 %. Po rekrystalizaci surového produktu je získán mykofenolát mofetilu v čistotě min. 99,0 % a výtěžku min. 70 %.

30 Příklady provedení vynálezu

Vynález ilustrují následující příklady, jimiž se však rozsah patentu v žádném případě neomezuje.

35 Příklad 1

Mykofenolát mofetil; použití dibutyletheru jako rozpouštědla

40 Do reakční banky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 10 g kyseliny mykofenolové spolu s 20 ml dibutyletheru. Za intenzivního míchání byla směs ohřátá na teplotu 50 až 60 °C a poté bylo přikapáno 4 ml 2-morfolinoethanolu. Reakční směs byla zahřívána k varu za azeotropického oddělování vody. Po 48 h byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a naředěna 20 ml dichlormethanu. Roztok byl extrahován 2 x 10 ml 0,5 M vodného K_2CO_3 a jednou 10 ml
45 vody. Poté byl dichlormethan oddestilován za vakua a suspenze byla ochlazená na 10 až 15 °C. Vykřystalovaný mykofenolát mofetilu byl odsát a rekrystalován z ethyl acetátu. Po odsátí a vysušení krystalů bylo získáno 11 g (78 %) mykofenolátu mofetilu o čistotě > 99,0 % (HPLC).

Příklad 2

Mykofenolát mofetil; použití dipentyletheru jako rozpouštědla

5

Do reakční banky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 10 g kyseliny mykofenolové spolu s 20 ml dipentyletheru. Za intenzivního míchání byla směs ohřata na teplotu 50 až 60 °C a poté bylo přikapáno 4 ml 2-morfolinoethanolu. Reakční směs byla zahřívána k varu za azeotropického oddělování vody. Po 6 h byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a naředěna 10 ml dichlormethanu. Roztok byl extrahován 2 x 10 ml 0,5 M vodného K₂CO₃ a jednou 10 ml vody. Poté byl dichlormethan oddestilován za vakua a suspenze byla ochlazená na 10 až 15 °C. Vykřystalovaný mykofenolát mofetilu byl odsát a rekrystalován z ethyl acetátu. Po odsátí a vysušení krystalů bylo získáno 10 g (71 %) mykofenolátu mofetilu o čistotě > 99,0 % (HPLC).

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Způsob přípravy mykofenolátu mofetilu přímou esterifikací kyseliny mykofenolové a 2-morfolinoethanolu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se esterifikace provádí za varu v etherech.
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako rozpouštědlo použijí ethery obecného vzorce R³OR⁴, kde R³ a R⁴ znamenají nezávisle alkyl nebo aryl.
3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako rozpouštědlo použijí ethery s teplotou varu vyšší než 120 °C.
- 30 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije 1,01 až 3,0 molární ekvivalenty 2-morfolinoethanolu.
5. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako inertní rozpouštědlo použije dibutylether.
- 35 6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že počáteční teplota reakce je mezi 130 a 138 °C a konečná teplota je v rozsahu 140 až 145 °C.
7. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že doba refluxu je od 30 do 80 h.
- 40 8. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměr kyselina mykofenolová:dibutylether je 1 g/2 ml až 1 g/5 ml.

45

Konec dokumentu
