

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2011-229

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 317/44

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.04.2011**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2012**
(Věstník č. 33/2012)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Lustig Petr, Pardubice, CZ

Hejtmánková Ludmila, Přelouč, CZ

(74) Zástupce:

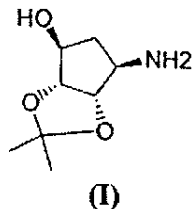
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Opticky aktivní soli (3aR,4S,6R,6aS)-6-
amino-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-
cyklopenta-[d][1,3]dioxol-4-olu a způsob
jejich přípravy**

(57) Anotace:

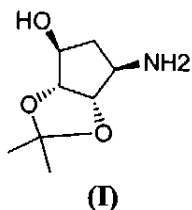
Řešení se týká diastereomemích solí látky vzorce I s
kyselinami D-(-)-mandlovou a R-(-)-3-chlormandlovou,
způsobu jejich přípravy a jejich použití při syntéze léčiva
ticagreloru.



Opticky aktivní sole (3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta-[d][1,3]dioxol-4-olu a způsob jejich přípravy

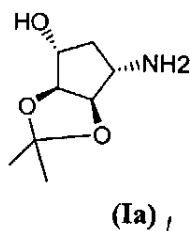
Oblast techniky

Vynález se týká diastereomerních solí látky vzorce I s kyselinami D-(-)-mandlovou a R-(-)-3-chlormandlovou, způsobu jejich přípravy a jejich použití při syntéze léčiva ticagreloru.

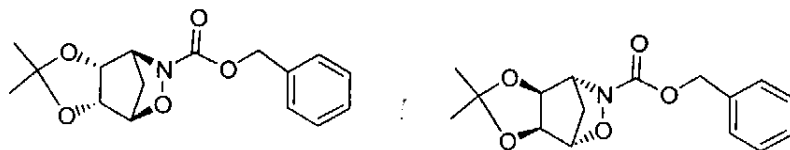


Dosavadní stav techniky

Příhláška WO 2009/064249 popisuje přípravu soli látky I s dibenzoyl-L-vinnou kyselinou krystalizací ze směsi voda – ethanol. Je uvedeno několik způsobů, buď s izolací racemického meziproductu, který je směsí látky I a nežádoucího stereoizomeru Ia

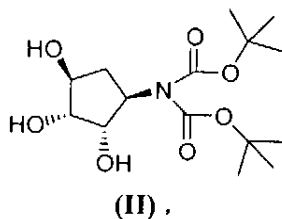


nebo bez izolace tohoto meziproductu. Racemická směs látek I a Ia se získá hydrogenací racemátu složeného ze dvou antipodů s odpovídající konfigurací asymetrických center:

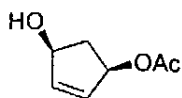


Patent EP 1 289 992 B1 uvádí přípravu hydrochloridu látky I, jež spočívá v deprotekcí imidokarbonátové skupiny v prostředí kyseliny chlorovodíkové. Stejný způsob přípravy je uveden také v přihláškách WO 00/34283 a WO 99/05142.

Příprava solí látky I v těchto dokumentech vychází z látky II:



Látka II se připravuje z látky III

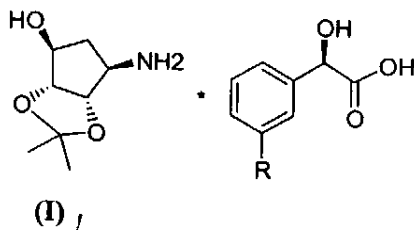


(III)

tak, že se nejprve Tsuji-Trostovou reakcí za katalýzy tetrakis(trifenylfosfin)paládiem nahrazuje O-acetátová skupina substituovanou aminoskupinou a následně se provede hydroxylace dvojně vazby.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou diastereomerní sole látky I s kyselinami D-(-)-mandlovou a R-(-)-3-chlormandlovou, způsob jejich přípravy a jejich použití k přípravě látky I o vysoké čistotě, sloužící jako meziprodukt pro výrobu léčiva ticagreloru. Předmětem vynálezu je též způsob přípravy ticagreloru zahrnující přípravu diastereomerní sole látky I s kyselinou D-(-)-mandlovou nebo R-(-)-3-chlormandlovou podle vynálezu.



(I)

kde R je H nebo Cl.

Podrobný popis vynálezu

Způsob podle vynálezu zahrnuje smíchání roztoku racemické směsi látek I a Ia s roztokem kyseliny D-(-)-mandlové nebo R-(-)-3-chlormandlové při teplotě od 0 °C do bodu varu použitého rozpouštědla, s výhodou za horka, a izolaci pevné sole. Výrazem „za horka“ se míní stejná nebo vyšší teplota ve srovnání s hodnotou teploty varu zvoleného rozpouštědla za normálního tlaku, sníženou o 15 K. Zvláště výhodným způsobem je mísení roztoku racemické směsi látek I a Ia s roztokem kyseliny D-(-)-mandlové nebo R-(-)-3-chlormandlové při teplotě, která je stejná nebo vyšší ve srovnání s hodnotou teploty varu zvoleného rozpouštědla za normálního tlaku, sníženou o 5 K. Izolace pevné sole od matečných louhů se provádí obvyklými způsoby, například tlakovou filtrací, odsáváním, nebo odstředováním, přičemž izolovaná pevná fáze může být podle potřeby zbavena zbytků matečných louhů promýváním vhodným rozpouštědlem. Výhodným způsobem provedení vynálezu je izolace pevné sole podle vynálezu v krystalickém stavu. Vhodnou teplotou pro krystalizaci sole je u většiny rozpouštědel teplota nižší než 35 °C, výhodná je teplota nižší než 25 °C.

Rozpouštědly pro přípravu solí podle vynálezu jsou organická rozpouštědla neobsahující silně kyselé nebo bazické skupiny, schopná alespoň za horka rozpustit obě složky tvořící výslednou sůl. Vhodnými rozpouštědly jsou alifatické nebo cyklické ketony se třemi až šesti uhlíky jako aceton, butanon nebo cyklohexanon, estery se dvěma až šesti uhlíky jako methylacetát,

ethylacetát nebo butylacetát, nitrily se dvěma až šesti uhlíky jako acetonitril nebo propionitril. Zvláště výhodnými rozpouštědly jsou C1-C6 alifatické alkoholy, například methanol, ethanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol. Pro krystalizaci nebo srážení pevné sole podle vynálezu může být použito i směsi dvou rozpouštědel, takže například racemické směsi látek **I** a **Ia** může být rozpuštěna v jiném rozpouštědle nežli kyselina. Způsob podle vynálezu umožňuje získat látku **I** v čistotě srovnatelné s dosavadními poznatky, ale ve vyšším výtěžku. To se týká zvláště sole kyseliny D-(-)-mandlové. V případě kyseliny R-(-)-3-chlormandlové je výsledek srovnatelný s dosavadními poznatky co se optické kvality produktu týče a mírně lepší v případě výtěžku.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup přípravy D-(-)-mandelátu látky **I**

10,3 g racemické směsi látek **I** a **Ia** bylo rozpuštěno v 25 ml ethanolu a kyselina D-(-)-mandlová v 15 ml ethanolu, obojí za varu. Tyto roztoky byly za tepla smíchány v molárním poměru báze k příslušné kyselině 1:1. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu, při níž se vyloučil krystalický produkt.

Vyloučená pevná látka byla odsáta a promyta 2 x 5 ml ethanolu. Produkt byl vysušen nejprve při laboratorní teplotě a pak ve vakuové sušárně při 50 °C.

Bylo získáno 9,5 g produktu (49 %) s čistotou charakterizovanou enantiomerním nadbytkem (ee) 97 %, *t_m*: 190 až 193 °C, jenž byl dále použit k syntéze ticagreloru.

Čistota byla stanovena metodou plynové chromatografie (GC) normalizačním postupem vyhodnocení kvality.

Příklad 2

Postup přípravy R-(-)-3-chlormandelátu látky **I**

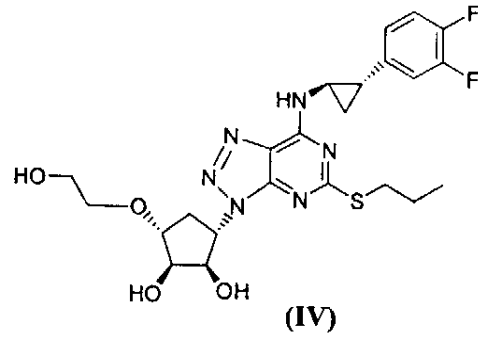
12,3 g racemické směsi látek **I** a **Ia** bylo rozpuštěno v 25 ml ethanolu za varu. Kyselina R-(-)-3-chlormandlová (11,8 g) byla rozpuštěna v 15 ml ethanolu za varu. Připravené horké roztoky byly smíchány v molárním poměru báze ke kyselině 1:1. Směs byla ochlazena za míchání na laboratorní teplotu, při které se vyloučil krystalický produkt.

Tato pevná látka byla odsáta a promyta 3 x 5 ml ethanolu. Produkt byl vysušen nejprve při laboratorní teplotě a pak ve vakuové sušárně při 50 °C.

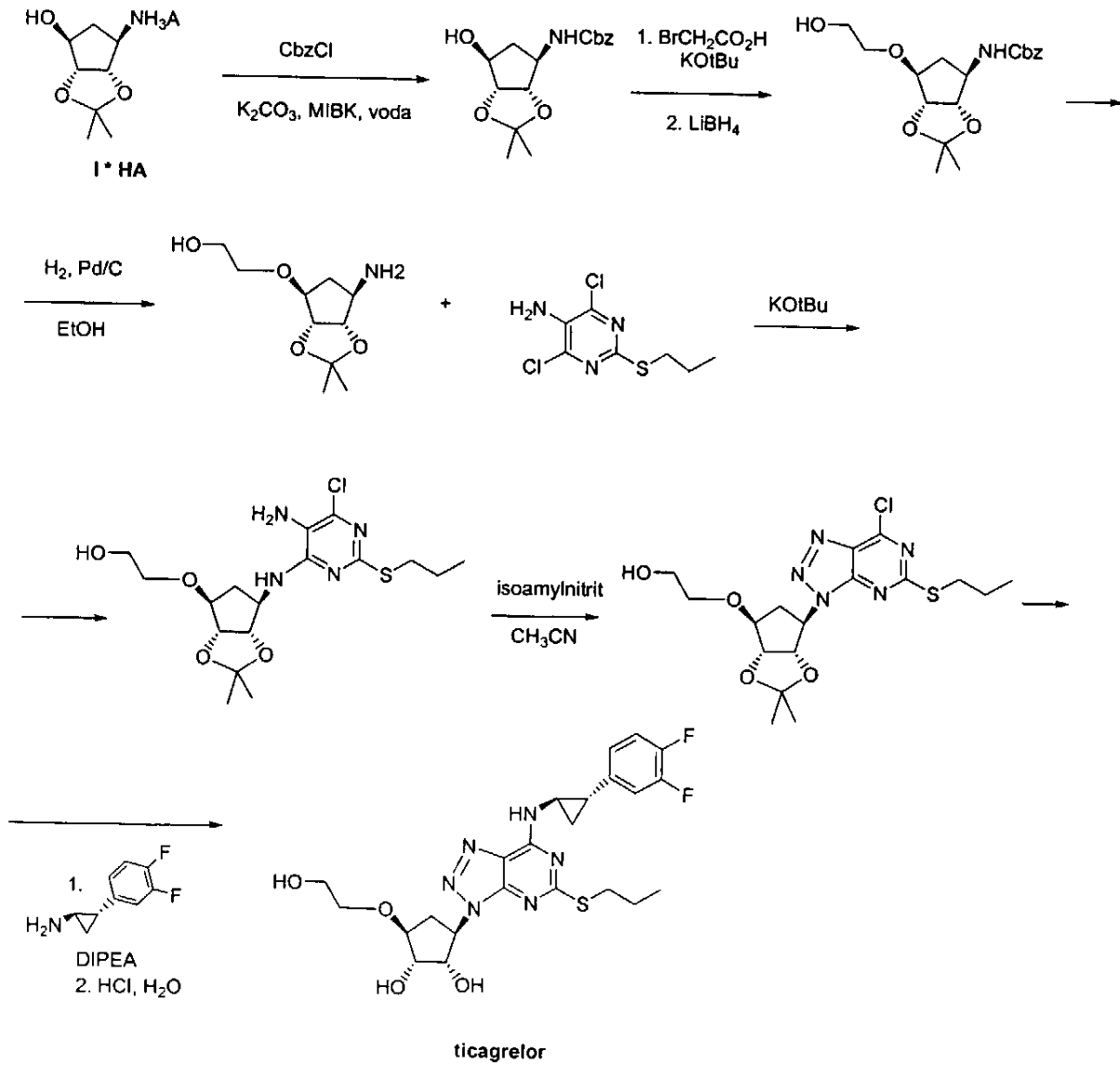
Bylo získáno 9,1 g produktu (40 %) s čistotou charakterizovanou enantiomerním nadbytkem (ee) 98,6 %, *t_m*: 186 až 188 °C, jenž byl dále použit k syntéze ticagreloru.

Čistota byla stanovena metodou plynové chromatografie (GC) normalizačním postupem vyhodnocení kvality.

Bylo ověřeno, že použití solí podle vynálezu s čistotou minimálně 96 % ee umožňuje při syntéze ticagreloru získat bez nutnosti použít chromatografického čištění v kterémkoliv z dalších stupňů syntézy finální produkt obsahující méně než 0,15 % izomerní nečistoty **IV** s konfigurací vycházející z nežádoucího diastereoizomeru **Ia**.



Soli látky **I** s kyselinou D-(-)-mandlovou a R-(-)-3-chlormandlovou v čistotě uvedené v příkladech 1 a 2 byly použity pro přípravu ticagreloru, která je uvedena ve schématu 1. Soli látky **I** s uvedenými kyselinami jsou v něm označeny **I * HA**.



SCHEMA 1

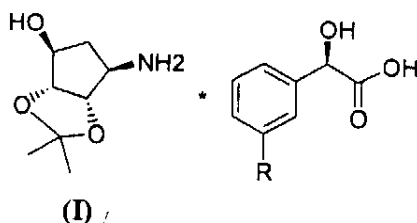
Použité zkratky: CBz = benzyloxykarbonyl, MIBK methylisobutylketon, DIPEA diisopropylethylamin.

Celkový výtěžek způsobu uvedeného ve schématu 1 činil 16 %. Kvalita získaného produktu byla stanovena metodou kapalinové chromatografie a činila 99,5 % s obsahem nečistoty IV menším než 0,1 %.

Způsob přípravy ticagreloru podle schématu 1 nevyžadoval použití chromatografického čištění v kterémkoliv ze stupňů jeho syntézy.

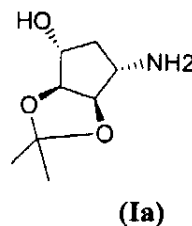
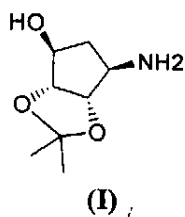
Patentové nároky

1. Sůl (3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta-
[d][1,3]dioxol-4-olu s obecného vzorce



kde R = H nebo Cl.

2. Sůl podle nároku 1, která je v krystalickém stavu.
3. Způsob přípravy soli podle nároků 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se smíchá roztok racemické směsi látek **I** a **Ia**



s roztokem kyseliny D-(-)-mandlové nebo R-(-)-3-chlormandlové při teplotě od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla a vzniklá sůl se izoluje výhodně krystalizací při teplotě nižší než 35 °C, výhodně nižší než 25 °C.

4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny alifatických alkoholů C1 až C6.
5. Způsob podle nároků 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se smísení roztoku racemické směsi látek **I** a **Ia** s roztokem kyseliny D-(-)-mandlové nebo R-(-)-3-chlormandlové provádí při stejné nebo vyšší teplotě ve srovnání s hodnotou teploty varu zvoleného rozpouštědla za normálního tlaku, sníženou o 15 K.
6. Způsob podle nároků 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se smísení roztoku racemické směsi látek **I** a **Ia** s roztokem kyseliny D-(-)-mandlové nebo R-(-)-3-chlormandlové provádí při stejné nebo vyšší teplotě ve srovnání s hodnotou teploty varu zvoleného rozpouštědla za normálního tlaku, sníženou o 5 K.