

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2014-232

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

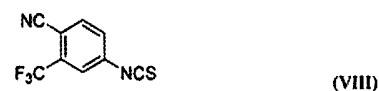
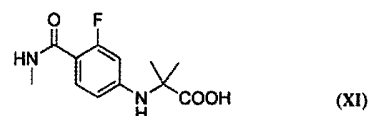
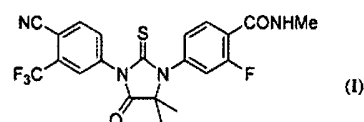
(22) Přihlášeno: **07.04.2014**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.10.2015**
(Věstník č. 41/2015)

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

(72) Původce:
Jan Stach, Praha 9, CZ
Ondřej Klecán, Český Brod, CZ
Petr Lehnert, Praha 10, CZ
Jan Rymeš, Hradec Králové, CZ

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



(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby enzalutamidu

(57) Anotace:
Předmětem tohoto vynálezu je nový způsob výroby enzalutamidu vzorce I, který se připraví reakcí intermediátu vzorce XI s isothiokyanátem vzorce VII ve vhodném rozpouštědle za přítomnosti báze a alkoholu obecného vzorce R-OH jako aditiva, kde R je alkyl s počtem uhlíků C₁—C₂₀, aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆ nebo substituovaný aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆. Podstatou řešení je překvapivý efekt přidaného alkoholu obecného vzorce R-OH, který zabraňuje bočním reakcím. Postup je také o jeden krok kratší než již známé postupy.

CZ 2014 - 232 A3

Způsob výroby enzalutamidu

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby léčiva enzalutamidu (I),



který se používá v léčbě karcinomu prostaty. Enzalutamid (dříve označovaný jako MDV3100) je zcela nový lék, který působí jako inhibitor signalizace androgenních receptorů (AR) – na rozdíl od ostatních v současnosti dostupných antiandrogenů brání translokaci AR do buněčného jádra, jejich vazbě na DNA a náboru dalších aktivátorů transkripce; vyznačuje se také vyšší afinitou k AR. V preklinických studiích byla dále prokázána jeho schopnost navodit zmenšení nádoru.

Dosavadní stav techniky

Syntéza enzalutamidu (schéma 1) byla popsána v základní patentové přihlášce z roku 2006 (WO2006/124118). Klíčovým krokem je závěrečná cyklizace isothiokyanátu VIII a nitrilu IX, která však probíhá s velmi nízkým výtěžkem.

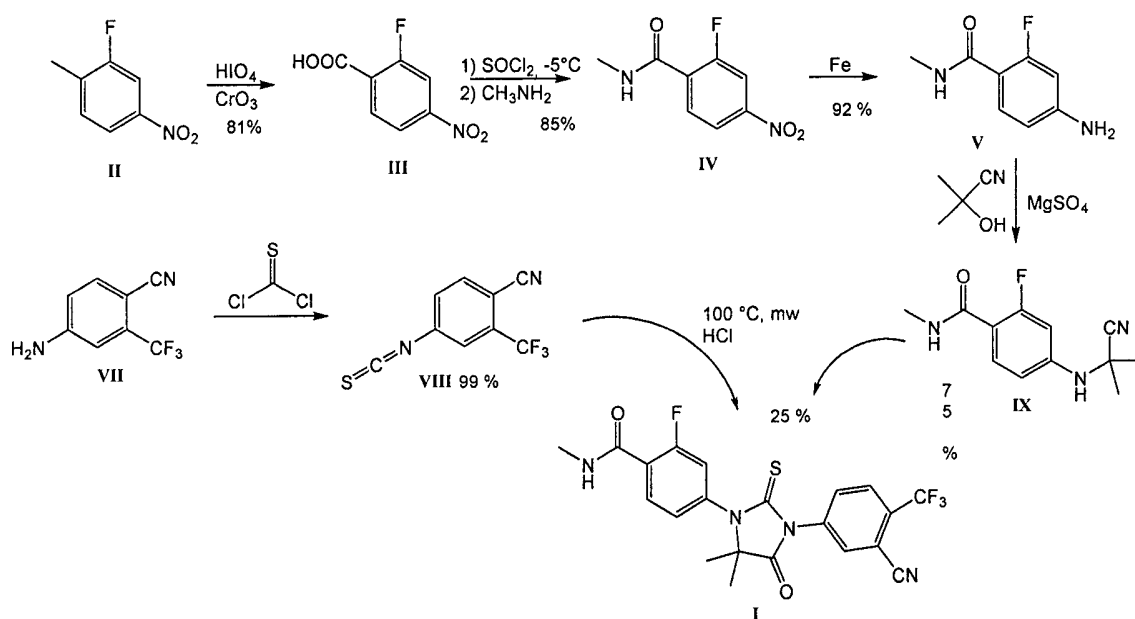


Schéma 1.

„oxo“enzalutamid je velmi podobná enzalutamidu a má také téměř stejné fyzikálně chemické vlastnosti, proto je velice obtížné tuto nečistotu odstranit z jejich směsí s enzalutamidem za použití běžných průmyslových metod, například krystalizace.



Množství nečistoty vzorce **XV** se běžně pohybovalo od 1 do 20 %hmotn. v surové reakční směsi v závislosti na provedení reakce **bez přídavku alkoholu**. Vzhledem k limitu pro známé nečistoty, který je 0,15 %hmotn. pro aktivní farmaceutickou substanci, takto připravenou substanci nelze použít pro přípravu finální lékové formy. Pro cyklizační reakci je též vždy potřeba báze, která byla uvedena v patentové přihlášce WO2011/106570 jako jeden ze zdrojů vedlejších reakcí.

V jednom z experimentů provedených v chloroformu se však překvapivě našlo pouze 0,2 %hmotn. této nečistoty. Bližším zkoumáním se ukázalo, že za nadějným výsledkem stojí zbytkový ethanol, který se běžně používá v chloroformu jako stabilizátor.

Další srovnávací pokus provedený v trifluorotoluenu (TFT) ukázal, že zatímco cyklizace v samotném TFT vede k tvorbě 1,3 %hmotn. „oxo“ enzalutamidu v reakční směsi, cyklizace v TFT s přídavkem 1 %hmotn. ethanolu vede k tvorbě pouze 0,3 %hmotn. „oxo“ enzalutamidu.

Další optimalizace vedla ke zjištění, že pro snížení vzniku „oxo“enzalutamidu na hranici 0,2 %hmotn. bylo třeba několika ekvivalentů ethanolu, což však vedlo k dalším komplikacím při zpracování, jelikož ethanol reaguje s isothiokyanátem vzorce **VIII** za tvorby thiokarbamátu vzorce **XVI** (schéma 4).

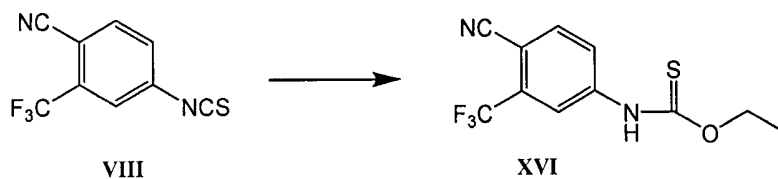


Schéma 4.

Dalším zkoumáním se překvapivě zjistilo, že nejvhodnějším alkoholem je aromatický fenol, který ještě více snižuje tvorbu „oxo“enzalutamidu (až na hranici 0,1 %hmotn.). Navíc fenol nereaguje s isothiokyanátem vzorce **VIII** za tvorby karbamátu a tudíž není potřeba velký přebytek vzorce **VIII** při cyklizaci. Při dalším zkoumání procesu cyklizace se ukázalo, že nejlepší výsledky lze dosáhnout při použití ethyldiisopropylaminu (EDIPA) jako báze. Tato kombinace (fenol+ EDIPA) má evidentně synergický efekt, jelikož báze samotná nemá vliv na snížení tvorby „oxo“enzalutamidu.

Výsledky screeningu jsou shrnuty v následující tabulce I.

Tab. I

Exp.	Solvent	Alkohol	Báze	%hmotn. Oxo imp.
ENZ-123A	TFT	MeOH	TEA	1,87
ENZ-123B	TFT	t-BuOH	TEA	1,44
ENZ-123C	TFT	Benzylalcohol	TEA	1,38
ENZ-123D	TFT	Phenol	TEA	0,86
ENZ-123E	Toluen	MeOH	TEA	1,67
ENZ-123F	Toluen	t-BuOH	TEA	1,27
ENZ-123G	Toluen	Benzylalcohol	TEA	1,16
ENZ-123H	Toluen	Fenol	TEA	0,69
ENZ-127A	TFT	Fenol	TEA	0,29
ENZ-127B	TFT	Fenol	EDIPA	0,11
ENZ-127C	TFT	Fenol	Pyridin	4,02
ENZ-127D	TFT	Fenol	2,6-Lutidin	0,91
ENZ-130B	TFT	BHT	TEA	1,85

Cyklizace podle popsaného vynálezu probíhá při teplotách od 20 °C do 140 °C, ve výhodném provedení se používá teplota v oblasti 40 °C až 60 °C. Jako báze se používá terciární amin, ve výhodném provedení triethylamin nebo EDIPA. Mezi vhodná rozpouštědla pro cyklizaci patří zejména toluen, α,α,α -trifluorotoluen (TFT), tetrahydrofuran, ve výhodném provedení se použije TFT. Množství alkoholu ROH při reakci je 0,1 až 100 molárních ekvivalentů vůči výchozí látce vzorce **XI**. Jako přidaný alkohol, který je nutný pro snížení „oxo“enzalutamidu je možno použít alkohol obecného vzorce ROH, kde R je alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀ nebo substituovaný alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀, aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆ nebo substituovaný

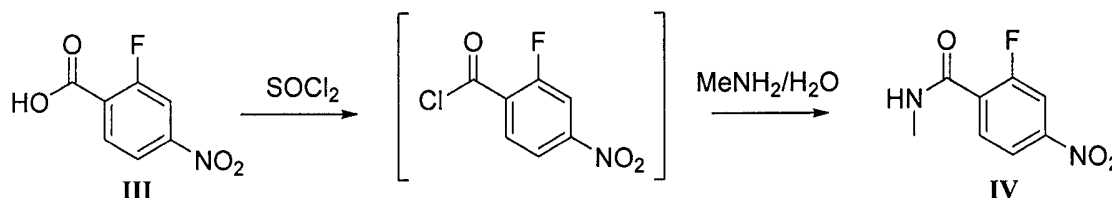
aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆. Ve výhodném provedení se použije EtOH, fenol nebo *ortho*, *meta* nebo *para*-kresol. Při použití alkoholu typu ROH, kde R je alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀ nebo substituovaný alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀, se ve výhodném provedení použije od 1 do 5 molárních ekvivalentů alkoholu vůči výchozí látce vzorce **XI**. V případě aromatického alkoholu typu ROH, kde R je aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆ nebo substituovaný aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆, se ve výhodném provedení používá tento alkohol v množství od 0,1 ekvivalentů do 20 molárních ekvivalentů alkoholu vůči výchozí látce vzorce **XI**. V dalším provedení je možno použít aromatický alkohol i přímo jako rozpouštědlo. Ve výhodném provedení se se v takovémto případě jako rozpouštědlo použije fenol, *ortho*, *meta* nebo *para*-kresol. Enzalutamid získaný tímto způsobem je možné překrystalovat z vhodných rozpouštědel, zvláště výhodný je methanol nebo isopropanol.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-Fluoro-4-nitro-N-methylbenzamid vzorce **IV**.



Ke 250 g (1,35 mol) 2-fluoro-4-nitrobenzoové kyseliny vzorce **III** v 5000 ml reaktoru bylo přidáno 2000 ml isopropylacetátu, 10 ml DMF, směs byla zahřata na 60 °C a nádoba řádně vypláchnuta dusíkem. Následně bylo během 50 min přikapáno 193 g (1,62 mol) thionylchloridu a směs byla dále míchána přes noc při 60 °C. Druhý den byla směs ochlazena na -10 °C, zákal odfiltrován přes skládaný filtr a získaný čirý roztok chloridu 2-fluoro-4-nitrobenzoové kyseliny byl převeden do láhve a uchováván pod inertní atmosférou dusíku.

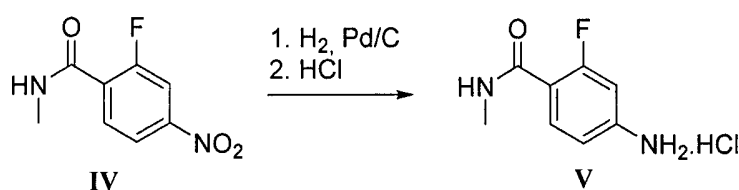
Do reakční nádoby bylo předloženo 500 ml isopropylacetátu, 524 g 40% vodného methylaminu a směs byla ochlazena na 0 °C. K této směsi byl během 4 h přikapán roztok chloridu 2-fluoro-4-nitrobenzoové kyseliny a výsledná směs byla míchána další 1 h.

Vyloučený pevný produkt byl odfiltrován na Büchnerově nálevce, promyt větším množstvím vody a vysušen na vzduchu.

Získáno bylo 241 g (90 %hmotn.) produktu vzorce **IV** ve formě žlutých krystalů, b.t. 161 až 164 °C. HPLC čistota: 99,83 %. ¹H NMR (CDCl₃): δ(ppm): 3,10 (dd, 3H), 6,8 (b, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,33 (m, 1H).

Příklad 2

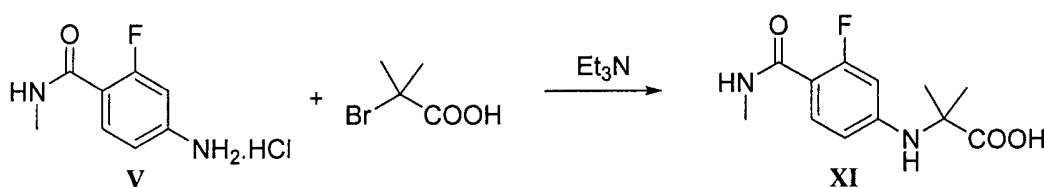
4-Amino-2-fluoro-N-methylbenzamid hydrochlorid vzorce **V**.



Do 1500 ml autoklávu bylo předloženo 40,0 g (0,202 mol) 2-fluoro-4-nitro-N-methylbenzamidů vzorce **IV** a dále přidáno 500 ml methanolu a 0,50 g 10 %hmotn. palladia na aktivním uhlí. Směs byla hydrogenována při tlaku 600 kPa a teplotě 50 °C po dobu 1 h, následně byl katalyzátor odfiltrován přes vrstvu křemeliny a rozpouštědlo odpařeno k suchu. Odparek (35,6 g) byl rozpuštěn ve 180 ml horkého ethanolu a přidáno 21 g koncentrované (35%) kyseliny chlorovodíkové (0,202 mmol). Po naočkování a ochlazení byl vyloučený pevný podíl odsát a promyt ethanolem. Získáno bylo 29,3 g (71 %hmotn.) produktu vzorce **V** ve formě bílých krystalů, b.t. 222 až 228 °C (rozklad). HPLC čistota: 99,89 %. ¹H NMR (DMSO): δ(ppm): 2,75 (d, 3H), 6,80 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,96 (b, 1H), 8,50 (b, 3H).

Příklad 3

2-[3-Fluoro-4-(methylcarbamoyl)fenylamino]-2-methylpropanová kyselina vzorce **XI**.

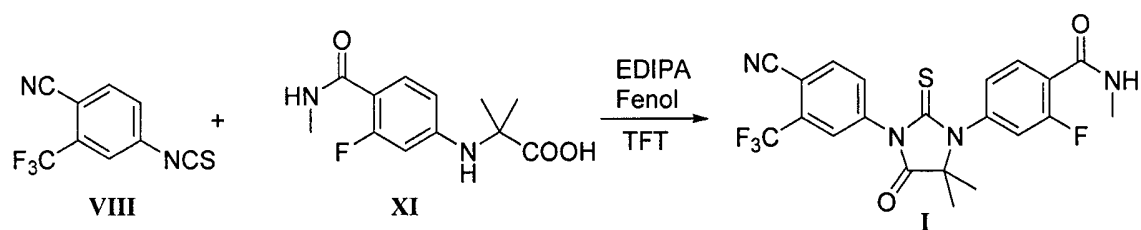


Do 500 ml nádoby vybavené kotvovým míchadlem bylo předloženo 50,0 g (0,244 mol) hydrochloridu 4-Amino-2-fluoro-N-methylbenzamidů vzorce **V**, přidáno 50 ml dimethylacetamidu a směs byla zahřata na 70 °C. Poté bylo přidáno 68,0 g (0,672 mol)

triethylaminu a směs byla míchána 60 min. Poté byla teplota zvýšena na 100 °C a ke směsi byl během 10 min přikapán přehřátý roztok 54,3 g (0,325 mol) 2-bromo-2-methylpropionové kyseliny v 25 ml dimethylacetamidu. Směs byla dále míchána při 100 °C po dobu 1 ½ h, následně ochlazená na 40 °C a přidáno 125 ml vody a roztok 40 g kyseliny citronové ve 100 ml vody. Směs byla naočkována produktem, ochlazená na 20 °C a míchána přes noc. Vyloučený produkt byl odsát na Büchnerově nálevce, promyt větším množstvím vody a vysušen ve vakuové sušárně přes noc. Získáno bylo 33,2 g (53 %hmotn.) produktu vzorce **XI** ve formě narůžovělých krystalů, b.t. 205 až 210 °C. HPLC čistota: 97,46 %. ¹H NMR (DMSO): δ(ppm): 1,45 (s, 6H), 2,73 (d, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,70 (b, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 12,7 (b, 1H).

Příklad 4

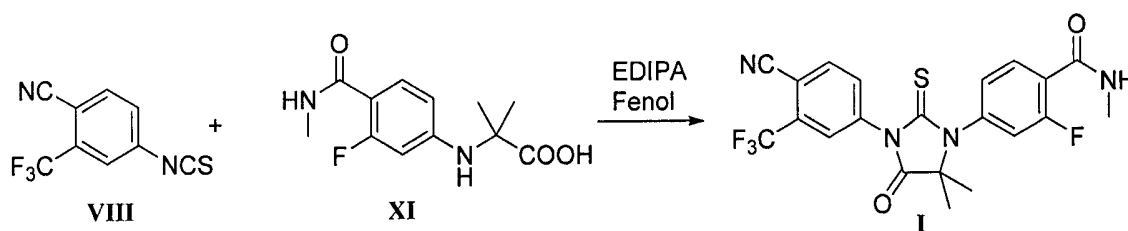
Enzalutamid vzorce **I**



K 10,0 g (39,3 mmol) 2-[3-fluoro-4-(methylcarbamoyl)fenylamino]-2-methylpropanové kyseliny vzorce **XI** bylo přidáno 50 ml α,α,α -trifluorotoluenu a směs byla zahřáta na 60 °C. Dále bylo přidáno 5,1 g (39,3 mmol) ethyldiisopropylaminu a 11,1 g (118 mmol) fenolu a baňka byla ypláchnuta dusíkem. Následně byl přidán roztok 13,5 g (59,0 mmol) 4-isothiokyanato-2-(trifluoromethyl)benzonitrilu vzorce **VIII** v 30 ml α,α,α -trifluorotoluenu během 20 min a směs byla dále míchána při 60 °C po dobu 1 ¼ h. Poté bylo přidáno 150 ml ethylacetátu a 150 ml vody, organická fáze byla oddělena, promyta 200 ml 3% kyseliny chlorovodíkové a odpařena k suchu. Odparek překrystalován z 50 ml isopropylalkoholu s přidavkem 0,5 ml HCl konc, bylo získáno 13,7 g (75 %hmotn.) krystalické látky vzorce **I**. B.t. 197 až 199 °C. HPLC čistota: 99,76 %, 0,08 % oxo nečistoty vzorce XV. ¹H NMR (CDCl₃): δ(ppm): 1,64 (s, 6H), 3,10 (t, 3H), 6,75 (b, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,30 (t, 1H)

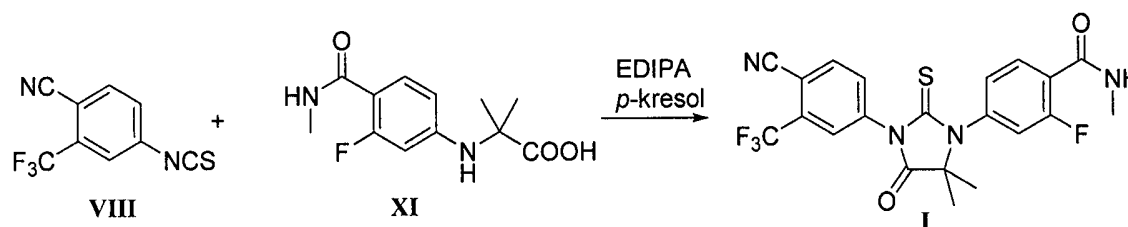
Příklad 5

Enzalutamid vzorce



K 10,0 g (39,3 mmol) 2-[3-fluoro-4-(methylcarbamoyl)fenylamino]-2-methylpropanové kyseliny vzorce **XI** bylo přidáno 22,2 g (236 mmol) fenolu, 9,15 g (40 mmol) 4-isothiokyanato-2-(trifluoromethyl)benzonitrilu vzorce **VIII**, 5,1 g (39,3 mmol) ethyldiisopropylaminu a směs byla zahřáta na 60 °C 4 h. Poté bylo přidáno 150 ml ethylacetátu a 150 ml vody, organická fáze byla oddělena, promyta 200 ml 3 % hmotn. roztokem uhličitanu draselného ve vodě, 3% roztokem kyseliny chlorovodíkové ve vodě, a odpařena k suchu. Odparek překrystalován z 50 ml isopropylalkoholu s přidávkem 0,5 ml HCl konc, bylo získáno 14,1 g (77 % hmotn.) krystalické látky vzorce **I**.

Příklad 6

Enzalutamid vzorce **I**

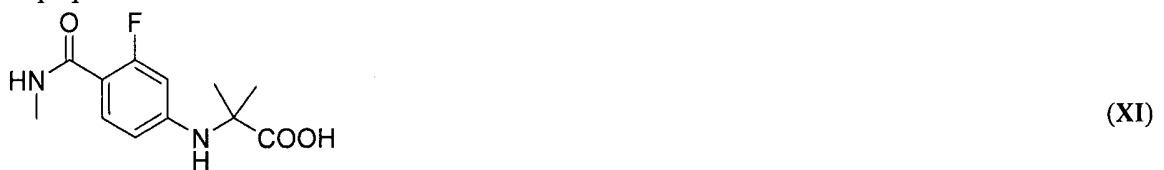
K 10,0 g (39,3 mmol) 2-[3-fluoro-4-(methylcarbamoyl)fenylamino]-2-methylpropanové kyseliny vzorce **XI** bylo přidáno 40 ml *p*-kresolu, 9,15 g (40 mmol) 4-isothiokyanato-2-(trifluoromethyl)benzonitrilu vzorce **VIII**, 5,1 g (39,3 mmol) ethyldiisopropylaminu a směs byla zahřáta na 60 °C 4 h. Poté bylo přidáno 150 ml ethylacetátu a 150 ml vody, organická fáze byla oddělena, promyta 200 ml 3% roztokem uhličitanu draselného ve vodě, 3% roztokem kyseliny chlorovodíkové ve vodě, a odpařena k suchu. Odparek překrystalován z 50 ml isopropylalkoholu s přidávkem 0,5 ml HCl konc, bylo získáno 12,0 g (65 % hmotn.) krystalické látky vzorce **I**.

PATENTOVÉ NÁROKY

1) Způsob výroby enzalutamidu vzorce **I**, vyznačující se tím, že



se připraví reakcí intermediátu vzorce **XI**

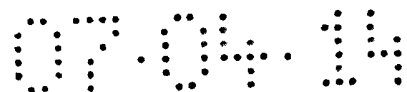


s intermediátem vzorce **VIII**



ve vhodném rozpouštědle, za přítomnosti báze a alkoholu vzorce R-OH, kde R je alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀ nebo substituovaný alkyl s počtem uhlíků C₁-C₂₀, aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆ nebo substituovaný aryl s počtem uhlíků C₆-C₁₆.

- 2) Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že jako alkohol se použije aromatický alkohol.
- 3) Způsob výroby podle nároků 1 a 2 vyznačující se tím, že aromatický alkohol je vybrán ze skupiny obsahující fenol, *ortho*, *meta* nebo *para*-kresol, ve výhodném provedení se použije fenol.
- 4) Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že použitou bází je terciární amin, ve výhodném provedení se použije triethylamin nebo ethyldiisoprylamin.
- 5) Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 20 °C do 140 °C, ve výhodném provedení se reakce provádí při teplotě 40 °C až 60 °C.



- 6) Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že vhodným rozpouštědlem je toluen, α,α,α -trifluorotoluen, tetrahydrofuran, ve výhodném provedení se použije α,α,α -trifluorotoluenu.
- 7) Způsob výroby podle nároku 1 a 6 vyznačující se tím, že vhodné rozpouštědlo a zároveň alkohol vzorce ROH kde R je definováno výše, použije alkohol vzorce ROH.
- 8) Způsob výroby podle nároku 7 vyznačující se tím, že jako vhodné rozpouštědlo a zároveň alkohol vzorce ROH použije aromatický alkohol, ve výhodném provedení se použije fenol, *ortho*, *meta* nebo *para*-kresol.
- 9) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že množství alkoholu ROH při reakci je 0,1 až 100 molárních ekvivalentů vůči výchozí látce vzorce **XI**.
- 10) Způsob výroby podle nároků 1 a 9, vyznačující se tím, že alkohol ROH, kde R je alkyl nebo substituovaný alkyl, se ve výhodném provedení použije v množství 1 až 5 molárních ekvivalentů alkoholu vůči výchozí látce vzorce **XI**.
- 11) Způsob výroby podle nároků 1 a 9, vyznačující se tím, že alkohol ROH, kde R je aryl nebo substituovaný aryl, se ve výhodném provedení použije v množství od 0,1 ekvivalentů do 20 molárních ekvivalentů alkoholu vůči výchozí látce vzorce **XI**.
- 12) Způsob výroby podle předchozích nároků, vyznačující se tím že enzalutamid se dále nechá krystalizovat z vhodných rozpouštědel, ve výhodném provedení se použije methanol nebo isopropanol.