

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-579

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07C 55/14 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.08.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **08.03.2017**
(Věstník č. 10/2017)

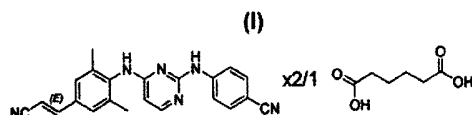
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Josef Černý, Slaný, CZ
Josef Zezula, Dobruška, CZ
Markéta Slavíková, Libčice nad Vltavou, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Tomáš Pekárek, Praha 5, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Krystalická forma A Rilpivirin Adipátu a způsob její přípravy

(57) Anotace:
Krystalická forma a způsob přípravy krystalické formy A Rilpivirin adipátu vzorce I, chemicky adipát 4-((4-((E)-2-kyanoethenyl)-2?6-dimethylfenyl)amino)-2-pyrimidinyl)amino)benzonitrilu, která vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 5,6; 9,6; 14,6; 18,2; 22,1 a 25,5 \pm 0,2° 2-theta.

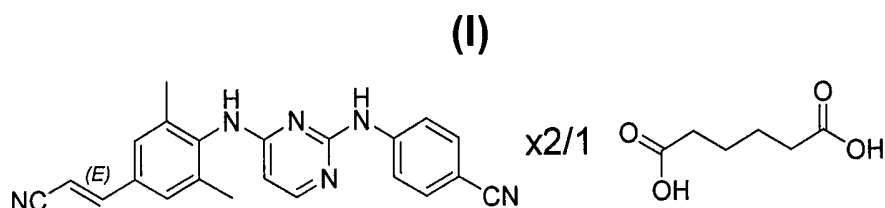


CZ 2015 - 579 A3

Krystalická forma A Rilpivirin Adipátu a způsob její přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká krystalické formy A Rilpivirin adipátu vzorce I, chemicky adipát 4-(((4-((4-((1E)-2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl)amino)-2-pyrimidinyl) amino)benzo- nitrilu, a způsobu přípravy této krystalické formy.



Dosavadní stav techniky

Rilpivirin byl vyvinutý firmou Tibotec pro léčbu HIV infekce. Patří do skupiny léků druhé generace NNRTIs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors).

US 7 125 879 specificky uvádí Rilpivirin. Tento patent obsahuje různé způsoby přípravy Rilpivirinu.

US 2006/0111379 A1 obsahuje Rilpivirin hydrochlorid sůl a jeho polymorfní formu A. Tento dokument popisuje také solváty nebo pseudosolváty polymorfní formy Rilpivirinu hydrochloridu (Forma B, C, D).

WO 2009/007441 popisuje krystalický Rilpivirin z US 7 125 879 jako polymorfní formu II. Rilpivirin polymorfní forma II je charakterizována RTG difrakčními píky (8.5, 12.4, 12.9, 17.6, 21.0, 24.8, 25.8 a $27.9 \pm 0.2^\circ$ 2-theta) a bodem tání při 243.2°C (DSC). Tento dokument uvádí další polymorfní formu Rilpivirinu (Forma I), charakterizovanou difrakčními píky (9.0, 11.3, 14.3, 17.1, 19.2, 24.2 a $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2-theta) a bodem tání $257,5^\circ\text{C}$ (DSC).

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nová krystalická forma A adipátu Rilpivirinu vzorce I a způsob její přípravy. Krystalická forma A Rilpivirinu adipátu vzorce I je charakterizovaná těmito charakteristickými reflexemi v RTG práškovém záznamu: 5,6; 9,6; 14,6; 18,2; 22,1 a $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, které byly měřené za použití záření $\text{CuK}\alpha$.

Forma A Rilpivirin adipátu vzorce I podle tohoto vynálezu je charakterizována RTG práškovým záznamem znázorněným na obrázku 1. Difrakční píky této formy jsou pak uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1: Difrakční píky formy A Rilpivirin adipátu vzorce I.

Pos. [$^\circ 2\text{Th.}$]	d [\AA]=0,1nm	Rel. Int. [%]
5,20	16,971	18,3
5,57	15,843	23,3
8,52	10,371	50,3
9,56	9,243	58,5
10,69	8,270	18,1
12,64	6,999	32,4
14,60	6,063	100,0
18,15	4,883	63,3
18,63	4,759	39,1
19,23	4,611	17,2
19,97	4,444	7,1
21,40	4,149	27,4
21,66	4,100	20,8
22,05	4,028	50,2
23,23	3,826	20,8
24,03	3,700	7,0
25,48	3,494	72,4
27,31	3,263	7,4
27,78	3,209	5,2

Pos. [°2 θ .]	d [Å]=0,1nm	Rel. Int. [%]
30,11	2,966	8,8
33,76	2,653	4,8

Rilpivirin adipát vzorce **I** byl měřen diferenční skenovací kalorimetrií DSC a vykazuje hlavní onset teplotu 203 °C (viz obrázek 2).

Rilpivirin adipát vzorce **I** je na IČ spektru charakterizován absorpčními maximy 3301, 2220, 1693, 1582, 1409, 1227 a 1173 cm⁻¹(viz obrázek 3).

Rilpivirin adipát vzorce **I** byl charakterizován dynamickou sorpcí par (DVS) a vykazuje lineární sorpci par, při 90% RH vzorek nasorbujee 1,1% vody (viz obrázek 4).

Přehled obrázků

Obr. 1: RTG práškový záznam formy A Rilpivirin adipátu vzorce **I**

Obr. 2: DSC záznam formy A Rilpivirin adipátu vzorce **I**

Obr 3: IČ spektrum formy A Rilpivirin adipátu vzorce **I**

Obr 4: DVS záznam formy A Rilpivirin adipátu vzorce **I**

Získaná forma A Rilpivirin adipátu je v porovnání se známými formami lépe rozpustná a vyniká zejména vysokou rychlostí rozpouštění, což je výhodné především při přípravě vybrané lékové formy.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy formy A Rilpivirin adipátu vzorce **I**. Příprava zahrnuje následující kroky:

- přípravu roztoku báze Rilpivirinu ve vhodných rozpouštědlech rozpuštěním báze Rilpivirinu, či neutralizací vhodné soli Rilpivirinu ve vhodných rozpouštědlech přidáním roztoku anorganické báze;
- zahřátí získaného roztoku a přikapání roztoku kyseliny adipové rozpuštěné v alkoholu či ve směsi alkohol/voda a
- přidání krystalizačních ok Formy A Rilpivirin adipátu, ochlazení získaného roztoku, růst krystalů, ochlazení na isolační teplotu a izolace.

Roztok báze Rilpivirinu ve vhodných rozpouštědlech v kroku a) lze získat dvěma způsoby. Prvním je přímé rozpuštění báze tapentadolu v éterických rozpouštědlech jako jsou THF, 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether a terc-butylmethyl etheru (MTBE) ve výhodném provedení ve směsi 2-Me-THF/isopropanol za zvýšené teploty. Druhým způsobem je rozpuštění či suspendování vhodné soli Rilpivirinu v éterických rozpouštědlech, a neutralizace roztoku/suspenze přidavkem vodného roztoku anorganické báze. Mezi vhodné soli patří zejména hydrochlorid. Mezi vhodná éterická rozpouštědla patří zejména THF, 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether a terc-butylmethyl etheru (MTBE) ve výhodném provedení ve směsi 2-Me-THF/ isopropanol za zvýšené teploty. Mezi vhodné anorganické báze patří zejména LiOH, NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, a KHCO₃, ve výhodném provedení se použije KOH.

Roztok Rilpivirinu báze získaný v kroku a) se v kroku b) ohřeje na teplotu vyšší než 50 °C a začne se do roztoku přidávat roztok kyseliny adipové ve vhodném alkoholu či směsi alkohol/voda. Rychlost přidávání se volí taková, aby vnitřní teplota roztoku Rilpivirinu neklesla pod 40 °C. Mezi vhodné alkoholy patří zejména methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol či tert-butanol, ve výhodném provedení se použije směs isopropanolu a vody. Pro následnou krystalizaci je nutné, aby po dokončení přidávání roztoku kyseliny adipové byl získán čirý jednofázový roztok. Toho lze dosáhnout právě vhodnou volbou teploty (nad 40 °C). Kyselina adipová se přidává v přibližně v molárním poměru 0,5 - 1 ekvivalentu k Rilpivirinu bázi, ve výhodném provedení 0,7 - 0,8 ekvivalentu.

Takto získaný roztok se v kroku c) očkuje při teplotě 40 ± 5 °C přidavkem 0,5 – 2 % formy A Rilpivirin adipátu. Ve výhodném provedení se použije 1 % formy A Rilpivirin adipátu. Očkování má zásadní vliv na izolaci produktu. Pro získání formy A Rilpivirin adipátu je nutné očkovat jednofázový roztok, jinak hrozí získání semikrystalické či olejovité formy produktu. Vhodně naočkovaná reakční směs se následně ochladí na isolační teplotu v rozmezí 0 až -20 °C, ve výhodném provedení na teplotu -10 ± 1 °C a následuje izolace produktu. Produkt se promyje vhodným rozpouštědlem či směsí rozpouštědel jako jsou směsi ether alkohol, ve výhodném provedení směsí 2-Me-THF/isopropanol nebo ketony jako jsou aceton, 2-butanon. Takto získaný produkt se suší za zvýšené teploty, s výhodou za teploty 120 až 130 °C.

Formu A Rilpivirin adipátu je možné krystalovat z vhodných rozpouštědel jako jsou ethery (THF, 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether a terc-butylmethyl

etheru (MTBE)), ketony (aceton, 2-butanol, cyklohexanon) či karbonáty (dimethylkarbonát, diethylkarbonát).

Takto získaná forma A je vhodná pro farmaceutické využití, neboť Forma A Rilpivirin adipátu je velmi dobře rozpustná s vysokou rychlostí rozpouštění, což jsou podmínky vhodné pro využití při formulaci výsledné lékové formy.

Příklady provedení

Vzorky v následujících příkladech byly charakterizovány metodou práškové rentgenové (RTG) difrakce, IČ spektroskopie a diferenční skenovací kalorimetrie (DSC).

Měřící parametry RTG práškové difrakce: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=0,1542$ nm (1,542 Å)), 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, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka ¼°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbin, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Měřící parametry IČ spektroskopie: Spektra byla měřena na FTIR Nicolet Nexus (Thermo, USA). Každé spektrum bylo získáno pořízením 12 scanů s rozlišením 4 cm⁻¹.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla 3 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10°C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Záznamy dynamické sorpce par (DVS) byly naměřeny na přístroji DVS Advantage 1 od firmy Surface measurement systems. Navážka vzorku do křemenné mističky byla 21 mg a teplota v přístroji je mezi 25,2 až 25,4 °C. Měřící program, který byl použit: vzorek byl zatížen dvěma cykly, které mají průběh od relativní vlhkosti 0% po 90% (sorpce) a poté od

90% do 0% RH (desorpce). Tento průběh byl v druhém cyklu zopakován. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 200 sccm.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Rilpivirin base (50 g; 136 mmol, čistota (HPLC) 96,05 %) se suspenduje v 750 ml 2-Me-THF a 80 ml 2-propanolu a reakční směs se ohřeje na 65 °C. K vzniklému roztoku se při 65 °C přikape předem připravený roztok kyseliny adipové (14 g; 95 mmol) v 225 ml isopropylalkoholu a 35 ml vody. Čirý roztok se ochladí na teplotu 40 °C a přidá se očko Formy A Rilpivirin adipátu (0,5 g). Vzniklá suspenze se ochladí na teplotu 10 °C. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím směsi 2-Me-THF. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 130 °C. Bylo získáno 45 g (75 % teoretického množství, čistota (HPLC, 98,14 %) krystalové Formy A Rilpivirin adipátu odpovídající RTG záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

Příklad 2:

Rilpivirin hydrochlorid (2,8 kg; 6,95 mol, čistota (HPLC) 94,18 %) se suspenduje ve směsi 2-Me-THF (38 l) a 2-propanolu (4,2 l). Suspenze se ohřeje na teplotu 65 °C. K suspenzi se přilije vodný roztok KOH (585 g v 5,5 l) a reakční směs se intenzivně míchá po dobu 30 minut. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 8 litry vody a poté 5 litry 10% roztoku NaCl. Teplota roztoku se upraví na 60 °C a přidá se roztok kyseliny adipové (411 g; 4,78 mol) v 11,5 l isopropanolu a 1,8 l vody. Reakční směs se ochladí na teplotu 40 °C a přidá se očko Formy A Rilpivirin adipátu (30 g). Ze vzniklé suspenze se oddestiluje 30 l destilátu. Vzniklá suspenze se ochladí na teplotu 10 °C. Vyloučená látka se odsaje a promyje 3 l acetonu. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 130 °C. Bylo získáno 2,7 kg (87 % teoretického množství, čistota (HPLC) 99,35 %) krystalové Formy A Rilpivirin adipátu odpovídající RTG záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

Příklad 3:

Rilivirin Adipát (100 g, 228 mmol, čistota (HPLC) 98,14 %) se za varu rozpustí v 2,5 l acetonu. Reakční směs se zahustí oddestilováním 1,5 l acetonu. Vzniklá suspenze se ochladí na 10 °C, odsaje se vyloučená látka a ta se promyje acetonem (0,3 l). Výsledný produkt se pak

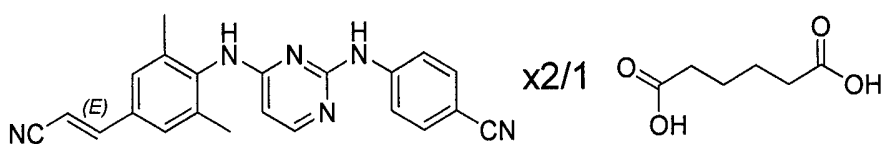
27.08.15

suší ve vakuové sušárně při teplotě 130 °C. Bylo získáno 92 g (92 % teoretického množství, čistota (HPLC) 99,73 %) formy A Rilpivirin adipátu odpovídající RTG záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma A Rilpivirin adipátu vzorce I vykazující tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$: 5,6; 9,6; 14,6; 18,2; 22,1 a $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

(I)



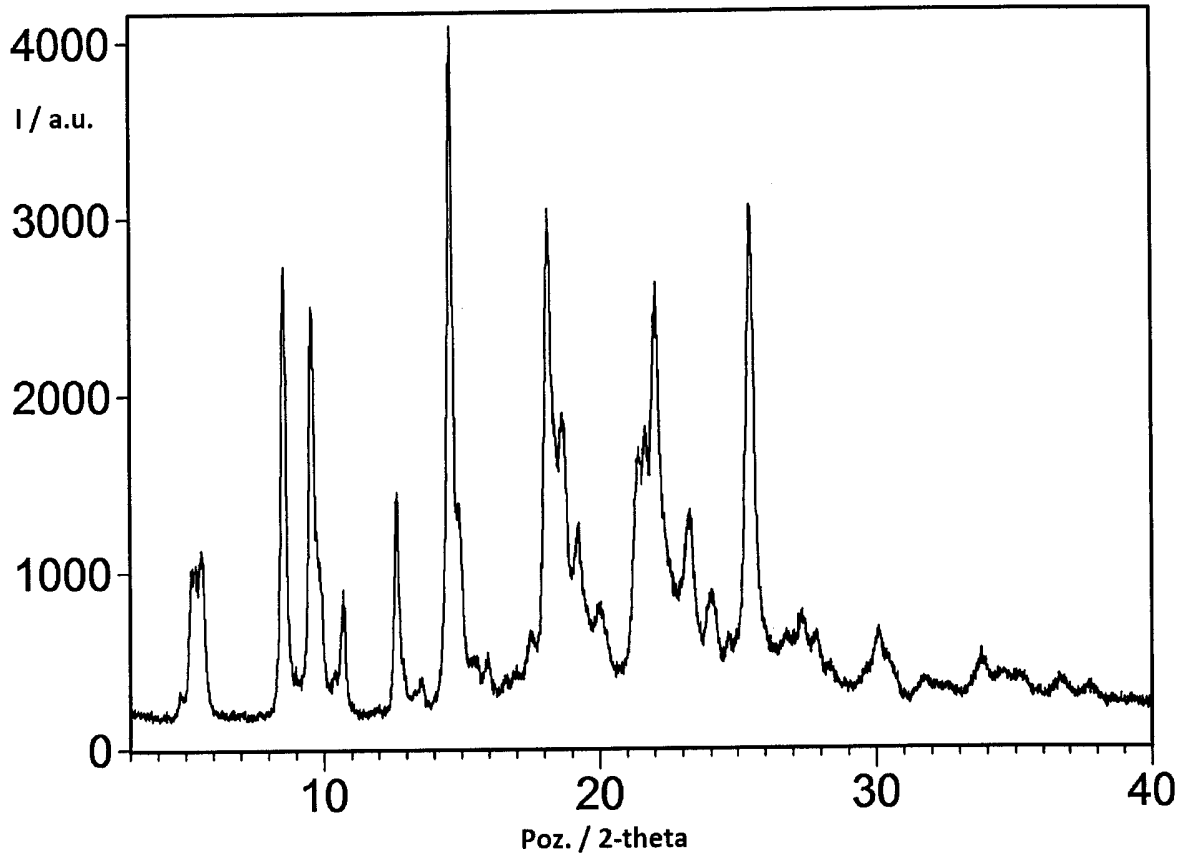
2. Forma A Rilpivirin adipátu podle nároku 1, která dále vyazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$: 5,2; 8,5; 12,6; 18,6 a $23,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
3. Forma A Rilpivirin adipátu podle nároku 1 a 2 vykazující hlavní onset teplotu $203,0^\circ\text{C}$ při měření diferenční skenovací kalorimetrií (DSC).
4. Forma A Rilpivirin adipátu podle nároků 1 až 3 vykazující charakteristická absorpční maxima 3301, 2220, 1693, 1582, 1409, 1227 a 1173 cm^{-1} v IČ spektru.
5. Použití formy A Rilpivirin adipátu charakterizované v nárocích 1 až 4, pro přípravu farmaceutické kompozice.
6. Způsob přípravy formy A Rilpivirin adipátu charakterizované v nárocích 1 až 4, vyznačující se tím, že zahrnuje smíchání roztoku Rilpivirin báze v éterickém rozpouštědle s roztokem kyseliny adipové v C1-C4 alkoholu nebo směsi C1-C4 alkoholu a vody, přidání krystalizačních ok formy A Rilpivirin adipátu a ochlazení.
7. Způsob přípravy formy A Rilpivirin adipátu podle nároku 6 vyznačující se tím, že éterické rozpouštědlo je vybráno z řady THF, 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether nebo terc-butylmethyl ether (MTBE), výhodně pak 2-MeTHF.

8. Způsob přípravy podle nároků 6 vyznačující se tím, že alkohol pro přípravu roztoku kyseliny adipové je vybrán z řady methanol, ethanol, propanol, isopropanol, 2-butanol, výhodně pak isopropanol.
9. Způsob přípravy podle nároků 6 vyznačující se tím, že kyselina adipová rozpuštěná v alkoholu se přidává v molárním poměru 0,5 až 1 ekvivalentu k Rilpivirinu bázi a rychlost přidávání se volí taková, aby teplota roztoku Rilpivirinu neklesla pod 40 °C.
10. Způsob přípravy podle nároku 6, vyznačující se tím, že Rilpivirin báze se získá buď rozpuštěním Rilpivirinu báze v éterickém rozpouštědle nebo neutralizací vhodné soli Rilpivirinu, nejlépe hydrochloridu, v éterickém rozpouštědle přidavkem roztoku anorganické báze vybrané z LiOH, NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, a KHCO₃, výhodně pak KOH.
11. Způsob přípravy podle nároku 6 vyznačující se tím, že se očkuje při teplotě 35 až 45 °C přidavkem 0,5 až 2 % Formy A Rilpivirin adipátu, výhodně pak 1 % Formy A Rilpivirin adipátu.
12. Způsob přípravy podle nároků 6 vyznačující se tím, že Rilpivirin báze se připraví buď rozpuštěním v 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF) nebo vzniká neutralizací Rilpivirin hydrochloridu s použitím KOH ve 2-Me-THF a k roztoku se při teplotě 65 °C přikape roztok kyseliny adipové v isopropanolu v molárním poměru 0,5 až 1 ekvivalentu k Rilpivirinu bázi, následně se při ochlazení na 35 až 45 °C přidají krystalizační oka Formy A Rilpivirin adipátu a po ochlazení na 10 °C se vylučuje žádaný produkt.

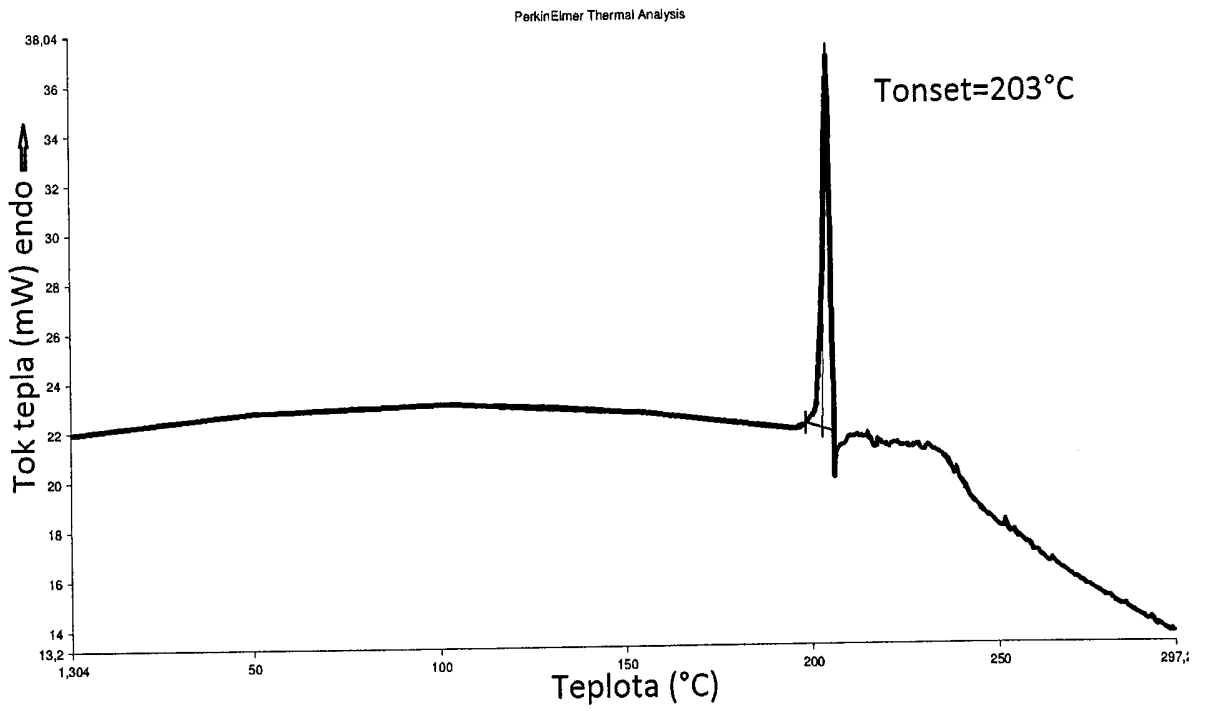
Obrázky

1/3

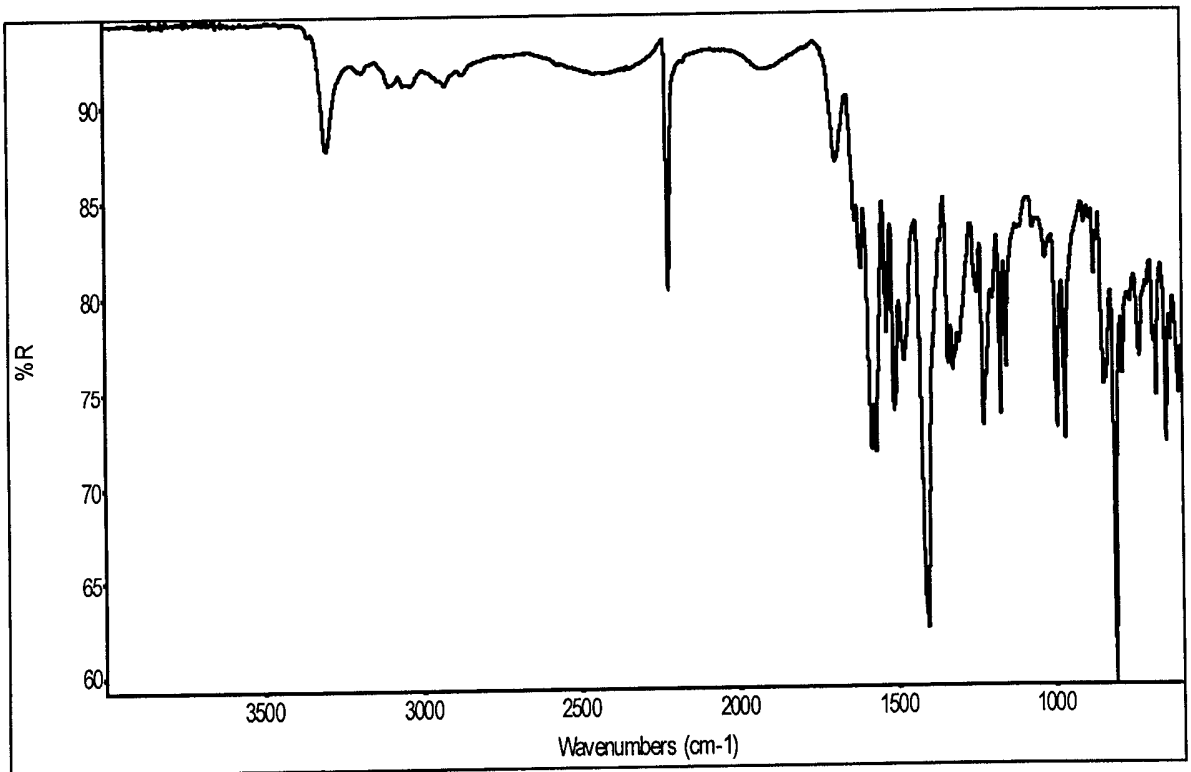
Obrázek 1.



Obrázek 2.



Obrázek 3.



Obrázek 4.

