

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902057793A1

Publication Date

20131207

Applicant

DIPHARMA FRANCIS S.R.L.

Title

SINTESI DI UN INIBITORE DELLE PROTEASI VIRALI

9836 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“SINTESI DI UN INIBITORE DELLE PROTEASI VIRALI”**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**

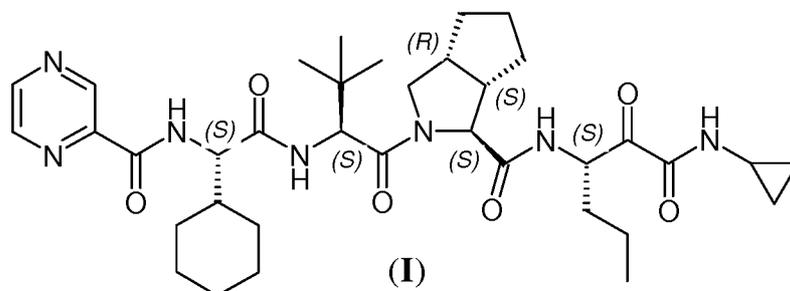
con sede in: Baranzate (Milano)

* * *

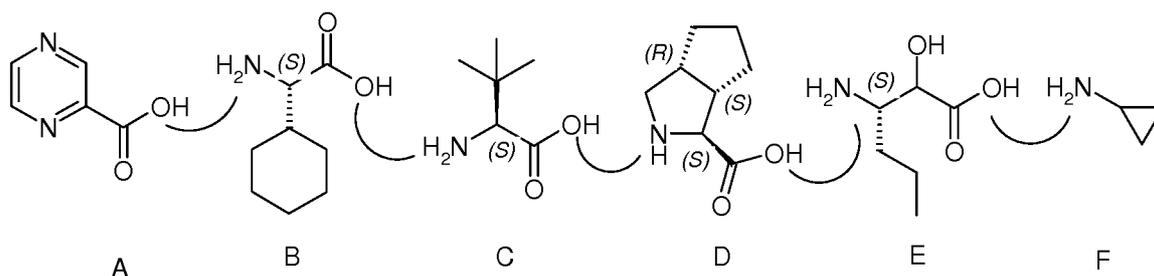
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di un inibitore delle proteasi virali e di intermedi utili alla sua preparazione.

STATO DELLA TECNICA

(1S, 3aR, 6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-cicloesil-2-[(2-pirazinilcarbonil)ammino]acetil]ammino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-[(ciclopropilammino)osso]acetil]butil]-3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1H-ciclopenta[c]pirrolo-3-carbossi ammido di formula (I), noto anche come Telaprevir, è un potente inibitore di proteasi virali ed è impiegato nel trattamento delle infezioni da epatite C.

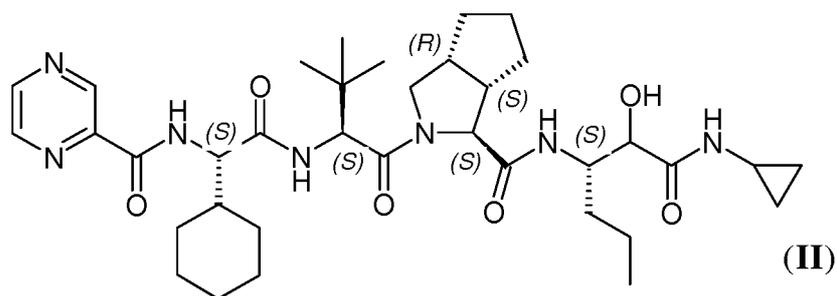


La preparazione di Telaprevir è riportata in US 7820671 e prevede l'assemblaggio di 6 differenti unità strutturali, con la creazione di 5 legami di tipo ammidico (Schema 1)



Schema 1

ad ottenere un composto di formula **(II)**



e la successiva ossidazione dell'ossidrilico presente nell'unità strutturale di formula E.

I composti di formula A ed F sono rispettivamente l'acido pirazincarbossilico e la ciclopropilammina.

I composti di formula B, C, D ed E sono invece quattro amminoacidi tutti a configurazione (S).

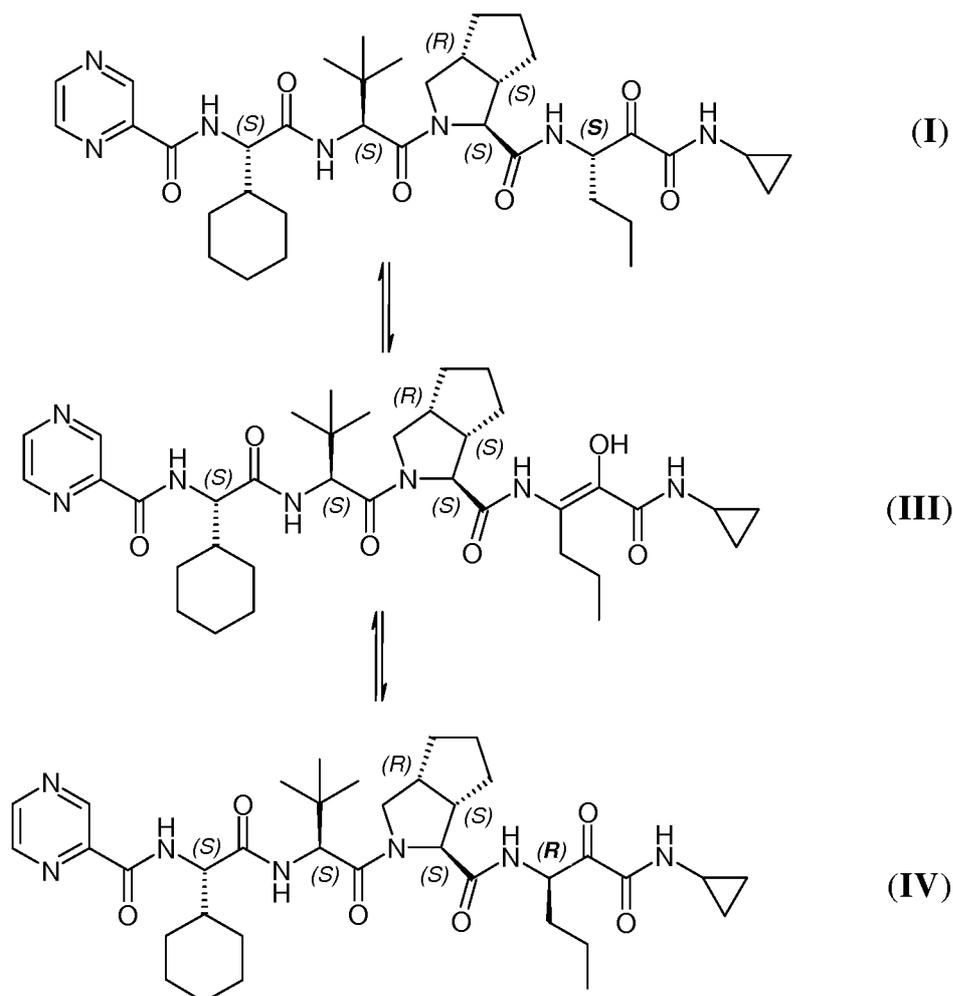
I composti di formula B e C sono rispettivamente la (S)-cicloesilglicina e la (S)-tert-leucina, amminoacidi reperibili in commercio mentre i composti di formula D ed E sono due amminoacidi di sintesi con struttura più complessa.

La preparazione dei composti di formula D ed E è riportata in US 7,820,671.

Lo stesso brevetto descrive l'ossidazione del composto di formula **(II)** a telaprevir per mezzo del reattivo di Dess- Martin Periodinano (DMP).

WO 2010/126881 descrive invece l'ossidazione del composto di formula **(II)** con il sistema TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina N-ossile)/NaClO.

Questi due sistemi ossidanti, DMP o TEMPO/NaClO, garantiscono infatti che la funzionalità chetoammidica così generata non provochi la parziale epimerizzazione del centro stereogenico in posizione α , attraverso l'intermedio enolico di formula **(III)**, con formazione del diastereoisomero di Telaprevir di formula **(IV)**, Schema 2, come noto da *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7993.

**Schema 2**

Il diastereoisomero di Telaprevir (IV) infatti ha una capacità come inibitore delle proteasi virali circa trenta volte minore di quella del Telaprevir.

Inoltre, dal profilo analitico, il composto di formula (IV) rappresenta la maggiore impurezza presente nel Telaprevir.

Il problema associato all'uso del TEMPO (tetrametilpiperidina N-ossido) è che questo composto può rimanere, sebbene in piccole quantità, nel prodotto finito. Il TEMPO è infatti un composto genotossico e quindi la sua presenza è altamente indesiderata nel farmaco. D'altra parte, mentre il reattivo di Dess Martin Periodinano è un reagente più sicuro del TEMPO, questo è però un composto ad elevato peso molecolare ed estremamente costoso che ne pregiudica il suo impiego su scala industriale.

Inoltre le autorità regolatorie richiedono che i produttori di ingredienti farmaceuticamente attivi (API) isolino, identifichino e caratterizzino le impurezze presenti nei loro prodotti. Pertanto viene richiesto ai produttori di API di controllare il livello delle impurezze nell'API alla fine del processo di sintesi e di garantire che il livello delle impurezze presenti sia il più basso possibile e preferibilmente assenti, se genotossiche.

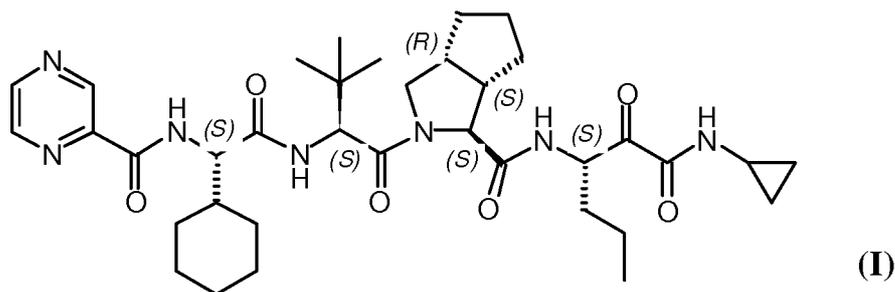
Esiste quindi la necessità di un metodo alternativo più vantaggioso per preparare Telaprevir a partire dall'intermedio di formula (II). Tale nuovo metodo dovrebbe in particolare essere più facilmente scalabile industrialmente, prevedere quindi l'impiego di un sistema di ossidazione più economico, sicuro per la salute e di semplice manipolazione. Tale metodo dovrebbe inoltre prevedere condizioni blande di reazione ed allo stesso tempo fornire il composto in alta resa.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

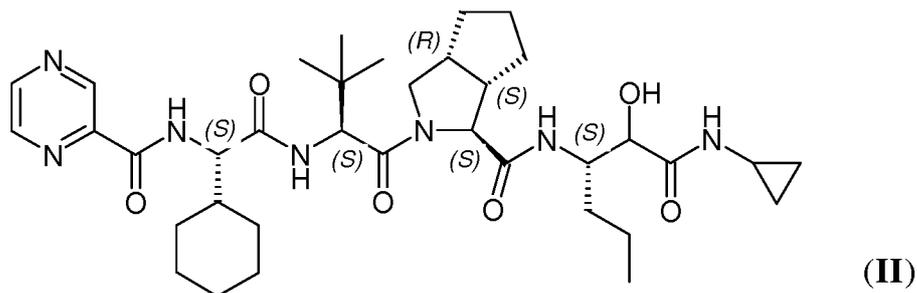
L'invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di Telaprevir comprendente l'ossidazione di un composto di formula (II) in un solvente, in presenza di un agente ossidante supportato.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione di Telaprevir di formula (I) o un suo sale,



comprendente l'ossidazione di un composto di formula (II) o un suo sale,



dove detta ossidazione è condotta in un solvente in presenza di un agente ossidante supportato.

È stato infatti trovato che l'uso di un agente ossidante supportato, quindi legato covalentemente ad un supporto inerte ed insolubile nell'ambiente di reazione, evita la formazione del diastereoisomero di Telaprevir di formula (IV). Inoltre tale ossidante non rimane come impurezza nel prodotto finito.

Un sale di un composto di formula (I) o (II) è tipicamente un sale farmaceuticamente accettabile.

Un agente ossidante supportato, in accordo all'invenzione, è ad esempio un noto agente ossidante, organico o inorganico, in grado di ossidare gli alcoli, legato covalentemente ad un supporto inerte ed insolubile nell'ambiente di reazione.

Esempi di agenti ossidanti inorganici comprendono cromati, dicromati, permanganati, bromati o iodati di sodio o di potassio, in particolare come sali di potassio.

Tipici agenti ossidanti organici sono ad esempio TEMPO e i reattivi a base di iodio ipervalente come l'acido 2-iodossibenzoico (IBX), bis(acetossi)iodobenzene (BAIB) o il reattivo di Dess-Martin Periodinano.

E' preferito un agente ossidante organico, più preferibilmente TEMPO.

Il supporto insolubile nell'ambiente di reazione a cui l'agente ossidante è

legato covalentemente può essere un supporto polimerico inorganico, ad esempio la silice, o organico, ad esempio un polimero a base polistirenica, tipicamente polistirene cross-linked con 1% di divinilbenzene; oppure di PEG (polietilenglicole).

L'agente ossidante supportato può essere impiegato in quantità catalitica o stechiometrica, preferibilmente in quantità catalitica.

Quando l'agente ossidante è impiegato in quantità catalitica, questo è preferibilmente impiegato in presenza di un co-ossidante. Un co-ossidante è un agente ossidante che di per sé non è in grado di ossidare gli alcoli ma è in grado di ri-ossidare la forma ridotta dell'agente ossidante supportato. Esempi di co-ossidanti sono l'ipoclorito o l'ipobromito di un metallo alcalino, preferibilmente di sodio; oppure un agente ossidante contenente perossimonosolfato quale oxone[®].

La reazione di ossidazione è preferibilmente condotta in presenza di una quantità catalitica di un agente ossidante supportato, preferibilmente TEMPO, e di un co-ossidante, preferibilmente ipoclorito di sodio.

La reazione di ossidazione può essere effettuata in un solvente, in condizioni omogenee o eterogenee.

Un solvente può essere ad esempio scelto nel gruppo comprendente un solvente polare aprotico, ad esempio dimetilformammide, dimetilacetammide, N-metilpirrolidone, acetonitrile o dimetilsolfossido; un solvente clorurato, ad esempio diclorometano, cloroformio o clorobenzene; un solvente apolare aprotico, ad esempio esano o toluene; un etere, preferibilmente metil tertbutiletere, tetraidrofurano, diossano; un estere, ad esempio acetato di etile o di metile; un chetone, ad esempio acetone o metil isobutilchetone; un

solvente polare protico, ad esempio acido acetico o acqua e sue soluzioni acide, neutre o blandamente basiche, in maniera che il pH non sia superiore a 10; ed una miscela di due o più, preferibilmente di due o tre, di detti solventi.

Più preferibilmente la reazione di ossidazione di un composto di formula (II) è condotta in presenza di TEMPO supportato su gel di silice e di sodio ipoclorito, in presenza di diclorometano.

La reazione di ossidazione può essere condotta ad una temperatura compresa tra circa -10°C e la temperatura di riflusso del solvente, preferibilmente tra circa -10°C e 40°C, più preferibilmente tra 0°C e 25°C.

A fine reazione l'agente ossidante supportato impiegato può essere recuperato mediante filtrazione della miscela di reazione e può essere riciclato in una successiva reazione di ossidazione senza ulteriore purificazione o attivazione.

Il prodotto di formula (I), così ottenuto, dopo separazione per filtrazione dell'agente ossidante supportato, può essere recuperato dalla miscela di fine reazione, effettuando i comuni lavaggi acquosi e mediante cristallizzazione.

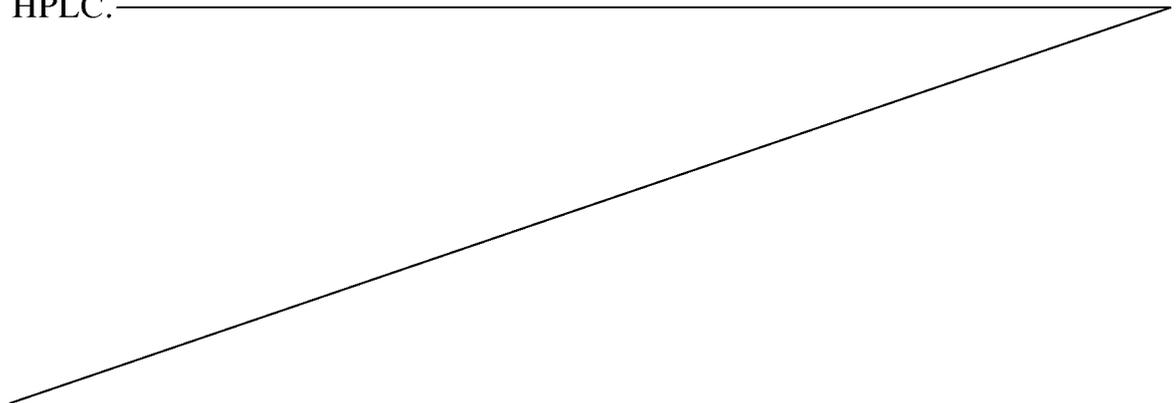
Il Telaprevir così preparato è ottenuto con una purezza uguale o superiore al 99,5%, tipicamente uguale o maggiore del 99,9%.

Il seguente esempio illustra l'invenzione:

Esempio: Preparazione di Telaprevir (I)

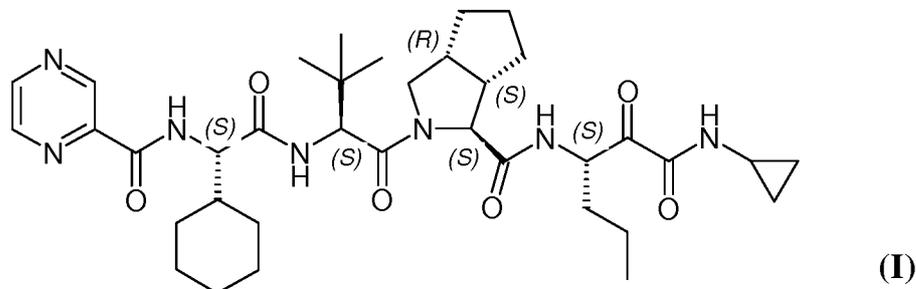
Ad una soluzione di (1S, 3aR, 6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-cicloesil-2-[(2-pirazinilcarbonil)ammino]acetil]ammino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-[(ciclopropilammino)(idrossi)acetil]butil]-3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1H-ciclopenta[c]pirrolo-3-carbossiammide (II) (250 mg; 0,367 mmoli; 1,0 eq) in

diclorometano (1,25 mL) è aggiunto il TEMPO supportato su gel di silice (55 mg). La miscela viene raffreddata a 0°C e si aggiungono quindi acqua (1,0 mL), NaHCO₃ (46,25 mg; 0,55 mmoli; 1,5 eq) e NaBr (20 mg, 0,183 mmoli, 0,5 eq). La miscela è agitata vigorosamente e trattata con una soluzione di NaClO (12,4% p/p; 0,202 mL; 0,404 mmoli; 1,1 eq) aggiunta per lento gocciolamento, in modo da mantenere la temperatura al di sotto di 5°C. Al termine dell'aggiunta, la miscela di reazione è mantenuta in agitazione a 0°C per ulteriori 30 minuti, quindi trattata con ulteriori aliquote di NaClO (12,4 % p/p; 0,02 mL; 0,04 mmoli, 0.1 eq) fino a completa conversione del prodotto di partenza. A reazione completa i solidi vengono filtrati, lavati con diclorometano e seccati sotto flusso di aria ottenendo così il TEMPO supportato su gel di silice di partenza in maniera quantitativa (0,55 mg). Il filtrato è diluito con acqua e le fasi vengono separate. La fase organica è trattata con una soluzione di Na₂SO₃ al 10% p/p e le fasi vengono separate. La fase organica è seccata su Na₂SO₄, filtrata e concentrata a pressione ridotta a dare il composto di formula (I) che dopo cristallizzazione da diclorometano/etile acetato fornisce Telaprevir di formula (I) con una resa del 90%, una purezza chimica superiore al 99% ed un contenuto di Telaprevir diastereoisomero di formula (IV) inferiore allo 0,15% come valutato mediante HPLC.

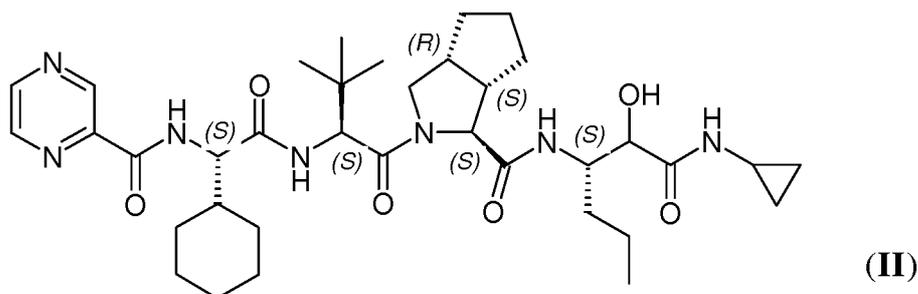


RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di Telaprevir di formula (I) o un suo sale,



- comprendente la reazione di ossidazione di un composto di formula (II) o un suo sale,



- dove detta ossidazione è condotta in un solvente in presenza di un agente ossidante supportato.

2. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove l'agente ossidante supportato è un agente ossidante organico o inorganico in grado di ossidare gli alcoli, legato covalentemente ad un supporto inerte ed insolubile nell'ambiente di reazione.
3. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'agente ossidante inorganico è scelto fra cromati, dicromati, permanganati, bromati, o iodati di sodio o di potassio, preferibilmente di potassio.
4. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'agente ossidante organico è scelto nel gruppo comprendente TEMPO ed un reattivo a base di iodio ipervalente, preferibilmente acido 2-iodossibenzoico (IBX),

bis(acetossi)iodobenzene (BAIB) e il reattivo di Dess-Martin Periodinano; più preferibilmente TEMPO.

5. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'agente ossidante è legato covalentemente ad un supporto polimerico inorganico, preferibilmente la silice.

6. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'agente ossidante è legato covalentemente ad un supporto polimerico organico tipicamente PEG (polietilenglicole) oppure un polimero a base polistirenica, preferibilmente polistirene cross-linked con 1% di divinilbenzene.

7. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove l'agente ossidante supportato è impiegato in quantità catalitica o stechiometrica, preferibilmente in quantità catalitica.

8. Procedimento in accordo alla rivendicazione 7, dove l'agente ossidante è impiegato in quantità catalitica, e preferibilmente in presenza di un co-ossidante scelto preferibilmente tra ipoclorito o ipobromito di un metallo alcalino, in particolare ipoclorito o ipobromito di sodio.

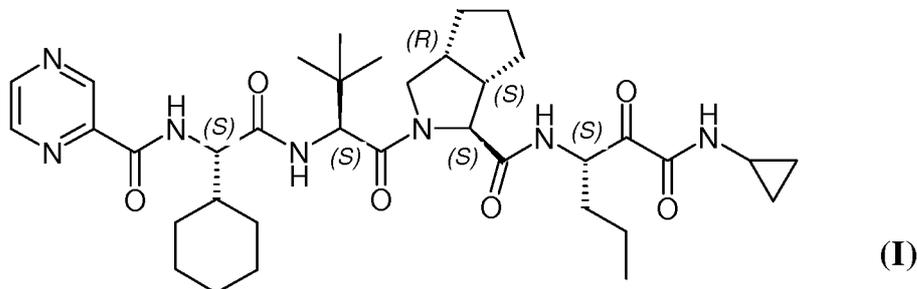
9. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1 o 7, dove la reazione di ossidazione è condotta in presenza di una quantità catalitica di un agente ossidante supportato, preferibilmente TEMPO, e di un co-ossidante, preferibilmente ipoclorito di sodio, in un solvente in condizioni omogenee o eterogenee.

10. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il solvente è scelto nel gruppo comprendente un solvente polare aprotico; un solvente clorurato; un solvente apolare aprotico; un etere; un estere; un chetone; un solvente polare protico; ed una miscela di due o più, preferibilmente di due o tre, di detti solventi.

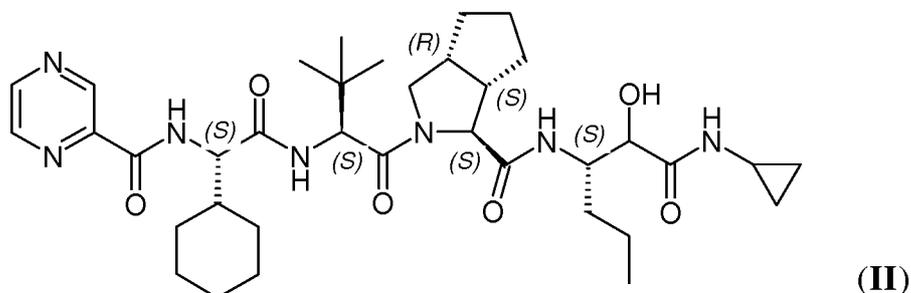
Milano, 7 giugno 2012

CLAIMS

1. Process for preparing Telaprevir of formula (I) or a salt thereof,



- comprising the oxidation of a compound of formula (II), or a salt thereof,



- wherein said oxidation is carried out in a solvent in the presence of a supported oxidizing agent.

2. Process according to claim 1, wherein the supported oxidizing agent is preferably an organic or inorganic oxidizing agent, able to oxidize the alcohols, covalently bound to an inert support and insoluble in the reaction medium.
3. Process according to claim 2 wherein the inorganic oxidizing agent is typically selected from the group comprising sodium or potassium chromate, sodium or potassium dichromate, sodium or potassium permanganate, sodium or potassium bromate, sodium or potassium iodate; in particular as potassium salts.
4. Process according to claim 2, wherein the organic oxidizing agent is typically selected from the group comprising TEMPO and a hypervalent

iodine based reactant, preferably 2-iodoxybenzoic acid (IBX), bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB) and Dess-Martin Periodinane reactant; more preferably TEMPO.

5. Process according to claim 2, wherein the oxidizing agent is covalently bound to an inorganic polymeric support, preferably silica.

6. Process according to claim 2, wherein the oxidizing agent is covalently bound to an organic polymeric support typically PEG (polyethyleneglycol) or a polystyrene based polymer preferably polystyrene cross-linked with 1% di divinylbenzene.

7. Process according to claim 1 wherein the supported oxidizing agent is used in catalytic or stoichiometric amount, preferably in catalytic amount.

8. Process according to claim 7 wherein the oxidizing agent is used in catalytic amount and, preferably, in the presence of a co-oxidizing agent preferably selected from the hypochlorite or hypobromite of an alkali metal, in particular sodium hypochlorite or hypobromite.

9. Process according to claim 1 or 7 wherein the oxidation is carried out in the presence of a catalytic amount of a supported oxidizing agent, preferably TEMPO, and of a co-oxidant, preferably sodium hypochlorite, in a solvent in homogeneous or heterogeneous conditions.

10. Process according to claims 1 wherein the solvent is selected from the group comprising a polar aprotic solvent; a chlorinated solvent; an apolar aprotic solvent; an ether; an ester; a ketone; a polar protic solvent; and a mixture of two or more, preferably two or three of said solvents.