



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77033 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/661
C07F 9/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

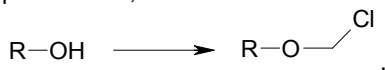
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ ФОСФОНООКСИМЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ СПИРТУ ТА ФЕНОЛУ

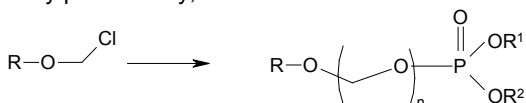
1

(21) 20040604550
(22) 20.12.2002
(24) 16.10.2006
(86) PCT/US2002/040748, 20.12.2002
(31) 60/341,867
(32) 21.12.2001
(33) US
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Бонневільле Джордж, US, Делаханті Грег, US,
Уолз Ендрю Дж., US
(73) МГІ ГП, Інк., US
(56) US 6 204 257
(57) 1. Спосіб отримання водорозчинних фосфо-
нооксиметильних похідних, що включає такі етапи:
перший етап
R-OH піддають реакції з молярним надлишком
галогенметану у присутності основи і придатного
розчинника, за схемою:



другий етап

отриманий продукт піддають реакції з молярним
надлишком фосфорної кислоти і основи у придат-
ному розчиннику, за схемою:



при цьому R-OH являє собою лікарський засіб, що
містить стерично блокований, слабодорозчин-
ний спирт або стерично блокований, слабо водо-
розчинний фенол, n являє собою ціле число 1 або
2, R¹ являє собою водень, іон лужного металу або
фармацевтично прийнятний катіон, і R² являє со-
бою водень, іон лужного металу або фармацевти-
чно прийнятний катіон.
2. Спосіб за п. 1, в якому R-OH вибирають з групи,
що містить камптотецин, пропופол, етопозид, ві-
тамін E або циклоспорин A.
3. Спосіб за п. 1, в якому n=1.
4. Спосіб за п. 1, в якому R¹ і R² незалежно один
від одного вибирають з групи, що містить водень,
натрій, калій, літій, протонований амін і протону-
вану амінокислоту.

2

5. Спосіб за п. 1, в якому на першому етапі R-OH
піддають реакції з молярним надлишком бромхлор-
метану у присутності основи і придатного роз-
чинника.
6. Спосіб за п. 1, в якому на першому етапі R-OH
піддають реакції з молярним надлишком йодохлор-
метану у присутності основи і придатного роз-
чинника.
7. Спосіб за п. 5, в якому як основу використовув-
ють гідроксид лужного металу або гідрид лужного
металу.
8. Спосіб за п. 7, в якому як основу використовув-
ють гідроксид натрію або гідрид натрію.
9. Спосіб за п. 5, в якому як розчинник використо-
вують апротонний або непротонний розчинник, що
містить кисень.
10. Спосіб за п. 9, в якому як розчинник використо-
вують тетрагідрофуран.
11. Спосіб за п. 5, в якому основу використовують
у кількості щонайменше 1,5 моль на 1 моль R-OH.
12. Спосіб за п. 5, в якому бромхлорметан вико-
ристовують у кількості щонайменше 10 моль на 1
моль R-OH.
13. Спосіб за п. 12, в якому бромхлорметан вико-
ристовують у кількості від ~10 до ~30 моль на 1
моль 2,6-діізопропілфенолу.
14. Спосіб за п. 1, в якому R-OH являє собою 2,6-
діізопропілфенол.
15. Спосіб за п. 1, в якому температуру реакції на
першому етапі підтримують в діапазоні від ~25°C
до ~65°C.
16. Спосіб за п. 1, в якому на другому етапі R-O-
CH₂Cl піддають реакції з молярним надлишком
фосфорної кислоти і основи у придатному поляр-
ному апротонному розчиннику.
17. Спосіб за п. 16, в якому щонайменше близько 3
моль фосфорної кислоти вводять на 1 моль R-O-
CH₂Cl.
18. Спосіб за п. 17, в якому від ~3 до ~10 моль
фосфорної кислоти вводять на 1 моль R-O-CH₂Cl.
19. Спосіб за п. 1, в якому температуру реакції на
другому етапі підтримують менше 100°C.
20. Спосіб за п. 19, в якому температуру реакції
підтримують від ~25°C до ~80°C.
21. Спосіб за п. 16, в якому полярний апротонний
розчинник вибирають з групи, що містить ацетоні-

(13) C2

(11) 77033

(19) UA

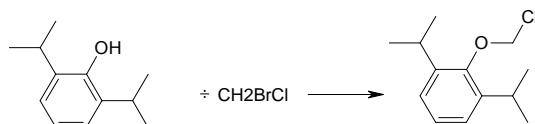
трил, диметилформамід, диметилсульфоксид або N-метилпіролідон.

22. Спосіб за п. 16, в якому як основу використовують алкіламін або піридин або заміщене похідне піридину.

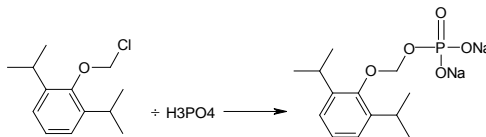
23. Спосіб за п. 22, в якому як основу використовують триетиламін.

24. Спосіб за п. 1, в якому рН на другому етапі спочатку підтримують від ~1 до ~2, а потім доводять до ~8 - ~11,5.

25. Спосіб отримання водорозчинних фосфоноксиметильних ефірів, де 2,6-діізопропілфенол піддають реакції з бромхлорметаном з отриманням О-хлорметилдіізопропілфенолу:



а тоді О-хлорметилдіізопропілфенол піддають реакції з фосфорною кислотою з отриманням фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі



Ця заявка підтверджує пріоритет тимчасової заявки США 60/341,867, зареєстрованої 21.12.2001, опис якої включений в цю заявку у вигляді посилання у всій його повноті.

Винахід стосується нового способу отримання водорозчинних проліків фармацевтичних препаратів, що містять блоковану гідроксильну групу ароматичного кільця. Зокрема, винахід стосується способу виготовлення водорозчинних фосфоноксиметильних ефірів фармацевтичних препаратів, що містять блокований спирт або фенол, таких як камптотетин, пропофол, етопозид, вітамін Е і циклоспорин А.

Належна доставка фармацевтичного препарату в організм пацієнта надзвичайно важлива для лікування будь-яких захворювань. Проте застосування багатьох клінічних лікарських засобів із відомими властивостями обмежене дуже низькою їхньою водорозчинністю. Внаслідок низької водорозчинності ці лікарські засоби можуть бути виготовлені тільки у фармацевтичних носіях, що виконують роль допоміжних розчинників, включаючи поверхнево-активні речовини. Було виявлено, що ці поверхнево-активні речовини викликають у людей тяжкі побічні ефекти, які обмежують клінічну безпечність цих лікарських засобів і, таким чином, можливість лікування кількох захворювань.

Наприклад, камптотетин є природним продуктом, виділеним з кори китайського дерева камптотека, *Camptotheca acuminata*. Він показав сильну протипухлинну дію у кількох тваринних моделях, включаючи основні типи пухлин, такі як рак легень, молочної залози, яєчників, підшлункової залози, товстої кишки і шлунка, а також злоякісна меланома.

Серйозний недолік камптотетину - це його дуже обмежена водорозчинність. Для біологічних досліджень необхідно розчиняти цю сполуку у сильному органічному розчиннику (DMSO (диметилсульфоксид)) або готувати суміш у вигляді суспензії у Tween 80/сольовому розчині, що є небажаним фармацевтичним складом для лікування людей.

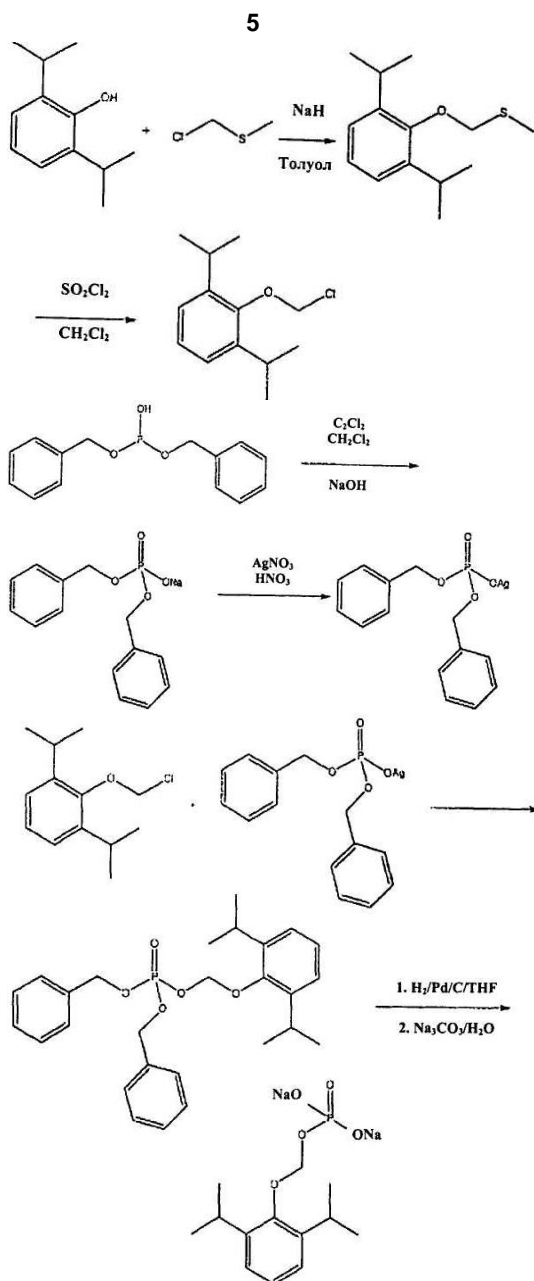
Нещодавно у Сполучених Штатах були схвалені два аналоги камптотетину з помірною водорозчинністю для лікування прогресуючого раку яєчників (Nycamtin) і раку товстої і прямої кишки (Camptosar).

Інші лікарські засоби, подібні камптотетину, що мають такі ж недоліки, включають циклоспорин А (CsA), пропофол, етопозид і вітамін Е (альфатокоферол). Подібно до камптотетину, CsA містить у своїй структурі стерично блокований спирт, зокрема, у цьому випадку вторинний спирт. CsA виготовляють у вигляді суміші у CremophorEL/етанолі.

Прикладом стерично блокованого, слабо водорозчинного фенолу є анестезуючий засіб пропофол. Пропофол виготовляють для внутрішньовенного клінічного застосування у вигляді емульсії типу масло/вода. Пропофол не тільки є слабо водорозчинним, але й викликає біль на ділянці ін'єкції. Біль необхідно полегшувати, наприклад, лідокаїном. Крім того, оскільки пропофол виготовляють у вигляді емульсії, важко і небезпечно додавати у цей склад інші засоби і змінювати фізичні параметри препарату, наприклад, збільшення розміру масляної краплі може привести до емболії легень і т.д.

У патенті США 6,204,257 описана водорозчинна форма лікарських засобів, що містять спирт і фенол, таких як камптотетин і пропофол. У випадку камптотетину сполуки являють собою фосфоноксиметильні ефіри камптотетину у формі вільної кислоти та її фармацевтично прийнятних солей. Водорозчинність кислоти і солей полегшує приготування фармацевтичних препаратів.

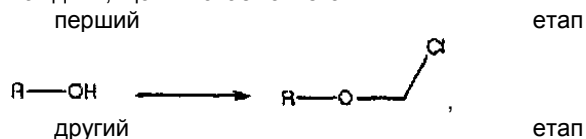
Проте способи отримання водорозчинної форми лікарських засобів, що містять спирт і фенол, описані у патенті США 6,204,257, дуже складні і використовують дорогі і канцерогенні реагенти. Наприклад, синтез О-фосфоноксиметилпропофолу включає 6 етапів, як показано нижче на реакційній схемі.



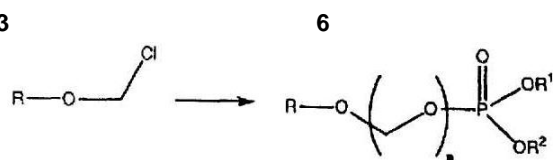
Багато винайти спосіб, що є коротшим і не використовує канцерогенних або дорогих реагентів.

Винахід стосується нового способу отримання водорозчинних фосфоноксиметильних похідних лікарських засобів, що містять спирт і фенол, зокрема, фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі.

Зокрема, винахід стосується способу отримання водорозчинних фосфоноксиметильних похідних, що включає такі етапи:

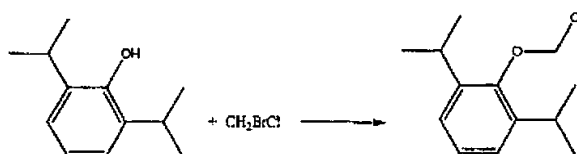


77033

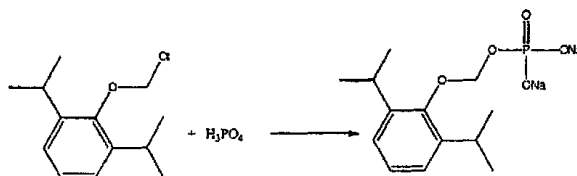


при цьому R-OH являє собою лікарський засіб, що містить спирт або фенол, n являє собою ціле число 1 або 2, R¹ являє собою водень, іон лужного металу або фармацевтично прийнятний катіон, і R² являє собою водень, іон лужного металу або фармацевтично прийнятний катіон.

У переважному варіанті здійснення 2,6-діізопропілфенол піддають реакції з бромхлорметаном з отриманням О-хлорметил-діізопропілфенолу.

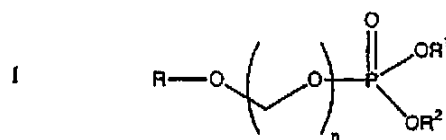


О-хлорметил-діізопропілфенол піддають реакції з фосфорною кислотою з отриманням фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі.



Винахід стосується нового способу отримання водорозчинних фосфоноксиметильних похідних лікарських засобів, що містять спирт і фенол, зокрема, фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі. Такі фосфоноксиметильні похідні описані у патенті США 6,204,257, опис якого включений в цю заяву у вигляді посилання у всій його повноті. Спосіб за цим винаходом включає лише два етапи і не потребує канцерогенних і дорогих початкових матеріалів, використовуваних у попередній технології. Крім того, спосіб не потребує хроматографії. Цей спосіб забезпечує високі виходи продукту до 85%, звичайно ~40-85%.

Описаний винахід стосується нового способу отримання водорозчинних фосфоноксиметильних похідних фармацевтичних препаратів, що містять спирт і фенол, представлених формулою I:

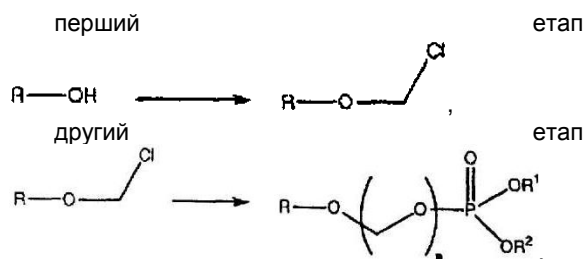


Формула I представляє похідне ROH, при цьому ROH являє собою лікарський засіб, що містить спирт або фенол, наприклад, камптотecin, пропofол, етопозид, вітамін E і циклоспорин A. ROH переважно являє собою фармацевтичний препарат, що містить фенол, такий як пропofол. Винахід також стосується деяких лікарських засобів, для яких неможливе виготовлення ін'єкційних

форм внаслідок властивості їм низької водорозчинності. Ці лікарські засоби включають, але не обмежуються ними, даназол, метилтестостерон, йодохінол, атовакуон і флюконат.

n являє собою ціле число 1 або 2, переважно 1. R^1 являє собою водень або іон лужного металу, такого як натрій, калій або літій, або протонований амін чи протоновану амінокислоту, або будь-який інший фармацевтично прийнятний катіон. R^2 являє собою водень або іон лужного металу, такого як натрій, калій або літій, протонований амін чи протоновану амінокислоту, або будь-який інший фармацевтично прийнятний катіон.

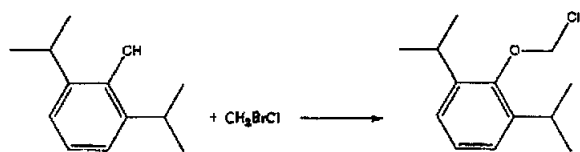
Похідні формули I можуть бути отримані відповідно до наступної реакційної схеми:



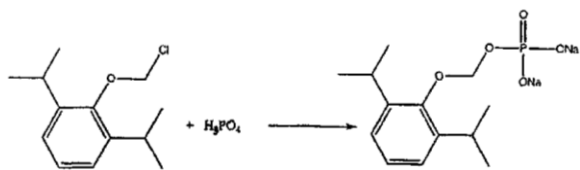
При цьому $R-OH$ являє собою лікарський засіб, що містить спирт або фенол, n являє собою ціле число 1 або 2, R^1 являє собою водень, іон лужного металу або фармацевтично прийнятний катіон, і R^2 являє собою водень, іон лужного металу або фармацевтично прийнятний катіон.

На першому етапі $R-OH$ піддають реакції з великим надлишком бромхлорметану у присутності основи і тетрагідрофурану (THF). Тоді отриманий продукт піддають реакції з надлишком фосфорної кислоти і основи у придатному розчиннику.

Наведена вище схема може бути описана на прикладі використання 2,6-діізопропілфенолу у якості початкового матеріалу. На першому етапі 2,6-діізопропілфенол піддають реакції з бромхлорметаном з отриманням О-хлорметил-діізопропілфенолу.



На другому етапі О-хлорметил-діізопропілфенол піддають реакції з фосфорною кислотою з отриманням фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі.



Більш детально, на першому етапі 2,6-діізопропілфенол піддають реакції з великим молярним надлишком бромхлорметану у присутності основи і придатного розчинника, переважно тетра-

гідрофурану (THF), з отриманням О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу. Температура реакції може становити від $\sim 20^\circ\text{C}$ до $\sim 100^\circ\text{C}$, переважно від $\sim 25^\circ\text{C}$ до $\sim 65^\circ\text{C}$.

Основа переважно являє собою гідроксид лужного металу або гідрид лужного металу. Придатні гідроксиди і гідриди лужних металів включають, але не обмежуються ними, гідрид натрію і гідроксид натрію.

Кількість основи складає щонайменше близько 1,5 моль основи на 1 моль 2,6-діізопропілфенолу. Кількість бромхлорметану складає щонайменше близько 10 моль, переважно близько 10-30 моль бромхлорметану на 1 моль 2,6-діізопропілфенолу. Припускається, що бромхлорметан може бути замінений йодохлорметаном.

THF може бути замінений іншими відповідними розчинниками, наприклад, непротонними розчинниками, що містять кисень, із сильною розчиняючою здатністю, такими як глікольні ефіри.

На другому етапі О-хлорметил-2,6-діізопропілфенол піддають реакції з молярним надлишком фосфорної кислоти і основи у придатному розчиннику. Щонайменше ~ 3 , переважно від ~ 3 до ~ 10 , звичайно ~ 6 моль фосфорної кислоти і основи змішують з 1 моль О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу. Температура реакції становить менше 100°C , звичайно $\sim 25^\circ\text{C}$ - 80°C .

Придатні розчинники включають полярні апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, диметилформамід (DMF), диметилсульфоксид (DMSO) або N-метилпіролідон (NMP). Розчинник повинен бути здатний солюбілізувати триетиламонієву сіль продукту. Основа переважно являє собою алкіламін або піридин, або заміщене похідне піридину. Більш переважно, основа являє собою триетиламін.

Потім розчинник видаляють, а залишок розчиняють у воді і підкислюють, наприклад, HCl, до pH приблизно від 1 до 2, переважно близько 1,5. Продукт у формі вільної кислоти екстрагують у МТВЕ (трет-бутил-метиловий ефір).

Потім розчинник видаляють, наприклад, під вакуумом. Залишок розчиняють у воді, pH доводять до ~ 8 - $11,5$ за допомогою придатного реагенту, наприклад, NaOH, і розчин екстрагують придатним розчинником, наприклад, толуолом. Тоді розчин може бути концентрований. Потім може бути введений ізопропанол або інший придатний розчинник, і тоді продукт осаджують або перекристалізують. Придатні розчинники, що включають полярні водорозчинні органічні розчинники, такі як ацетон, ацетонітрил, спирт, THF або діоксан, забезпечують отримання фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі.

Приклад 1

Етап 1: 500-мл круглодонну колбу з чотирма шийками обладнали механічною мішалкою, входом для азоту, холодильником і термометром. Загрузили 17,8 г (0,10 моль) 2,6-діізопропілфенолу, 200 мл THF, 8,0 г (0,20 моль) гранул гідроксиду натрію і 387 г (3,0 моль, 194 мл) бромхлорметану. Реакційну суміш нагріли до 64°C і витримали 2-3 години до зникнення 2,6-діізопропілфенолу, що визначали газовою хроматографією. Після охолодження до 25°C суспензію профільтрували і зали-

шок на фільтрі промили THF. THF видалили шляхом роторного випарювання і отримане масло дистильовали під вакуумом (0-1торр, температура кипіння = 80°C) з отриманням 16,9г (0,074моль, вихід 75%) О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу.

Етап 2: 1-л круглодонну колбу з чотирма шийками, обладнану термопарою для контролю температури, вмістили у нагрівальний кожух. У колбу загрузили 300мл ацетонітрилу, а потім триетиламін (48,7мл, 0,349моль) і 85% фосфорну кислоту (18,7мл, 0,318моль). Тоді додали О-хлорметил-2,6-діізопропілфенол (12г, 0,0529моль) і реакційний розчин нагрівали до 65°C протягом 2 годин. Завершення реакції визначали за зникненням початкового матеріалу шляхом TLC (тонкошарова хроматографія) і HPLC (рідинна хроматографія високого тиску). Розчину дали охолотитися і суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчинили у 500мл води і підкислили 8N HCl до pH 1,5. Цей розчин тричі екстрагували 500мл MTBE. Об'єднані органічні екстракти промили один раз сольовим розчином і органічний шар профільтрували через целіт. До залишку додали 60мл води і додали 20% розчин NaOH до pH=8,6. Розчин двічі промили 50мл толуолу. Водний розчин концентрували під зниженим тиском до половини початкового об'єму і додали 315мл ізопропанолу. Суміш нагріли до 70°C для розчинення продукту і потім охолодили до 0°C. Білу тверду речовину, що кристалізувалася, виділили шляхом вакуумної фільтрації, промили один раз 45мл ізопропанолу і висушили у вакуумній печі (30дюймів (762мм) рт. ст., 45°C) протягом 48 годин з отриманням 13,1г (0,039моль, вихід 75%) білої твердої речовини.

Приклад 2

Етап 1: 2,6-діізопропілфенол (20кг, FW (молекулярна вага за формулою) = 178, 112моль, 1екв.) піддають реакції з бромхлорметаном (347кг, FW=129, 2682моль, 24екв.) і гідроксидом натрію (11кг, FW=40, 280моль, 2,5екв.) у тетрагідрофурані (108кг, FW=72, 1498моль, 13,3екв.) при зрощуванні протягом приблизно 1,5 години. Після охолодження до 20°C реакційну суміш гасять водою (87кг). Органічний шар збирають і двічі промивають 15% водним розчином хлориду натрію (78кг кожного разу). Після відокремлення шарів знову збирають органічний шар і з органічного шару дистильовують розчинники з отриманням неочищеного масла. Неочищене масло дистильовують звичайною дистильацією з отриманням очищеного хлорметил(2,6-діізопропілфенілового) ефіру (FW=227) у вигляді світло-жовтого масла.

Етап 2: Хлорметил(2,6-діізопропілфеніловий) ефір (20кг, FW=227, 88,20моль, 1екв.) піддають реакції з фосфорною кислотою (81кг, 85%, FW=98, 705моль, 8екв.) і триетиламіном (89кг, FW=101, 883моль, 10екв.) в ацетонітрилі (200кг, FW=41, 4872моль, 55екв.) приблизно при 75°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують і концентрують під вакуумом. Отриману пастоподібну суміш розчиняють у воді. pH суміші доводять до 1,5 концентрованою соляною кислотою. Підкислену суміш двічі екстрагують толуолом. Обидва органічні екстракти об'єднують і один раз промивають водою. Органічний розчин концентрують під вакуумом. Утворене масло змішують з очищеною водою

(за стандартом USP, фармакопея США). pH суміші доводять до 11 50% водним розчином гідроксиду натрію. Водну суміш двічі промивають толуолом. Тоді водну суміш частково концентрують під вакуумом до ~40-50% початкового об'єму. До концентрованого водного розчину додають ізопропіловий спирт (525кг) при 70°C, тоді охолоджують до 0°C для кристалізації продукту. Тверду речовину збирають шляхом фільтрації і висушують під вакуумом з отриманням фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі ($C_{13}H_{19}Na_2O_5P$, FW=332).

Приклад 3

Етап 1: 500-мл круглодонну колбу з чотирма шийками обладнали механічною мішалкою, входом для азоту, холодильником і термометром. Загрузили 8,9г (0,05моль) 2,6-діізопропілфенолу, 100мл THF і 4,0г (0,10моль) гранул гідроксиду натрію. Отриману зелену суспензію нагріли до 60-65°C і витримали 1 годину. Реакційну суміш охолодили до 30°C і додали 100мл (199г, 1,54моль) бромхлорметану і знову нагріли. Реакційну суміш витримали при 64°C 2-3 години до зникнення 2,6-діізопропілфенолу, що визначали газовою хроматографією. Після охолодження до 25°C суспензію профільтрували через целіт і залишок на фільтрі промили THF. THF видалили роторним випарюванням і отримане масло дистильовали під вакуумом (0-1торр, температура кипіння = 80°C) з отриманням 9,6г (0,042моль, вихід 85%) О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу.

Етап 2: 500-мл круглодонну колбу з чотирма шийками, обладнану термопарою для контролю температури, вмістили у нагрівальний кожух. У колбу загрузили 300мл ацетонітрилу, а потім триетиламін (48,7мл, 0,349моль) і 85% фосфорну кислоту (18,7мл, 0,318моль). Тоді додали О-хлорметил-2,6-діізопропілфенол (12г, 0,0529моль) і реакційний розчин нагрівали до 65°C протягом 2 годин. Завершення реакції визначали за зникненням початкового матеріалу шляхом TLC і HPLC. Розчину дали охолотитися і суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчинили у 500мл води і підкислили 8N HCl до pH 1,5. Цей розчин тричі екстрагували 500мл MTBE. Об'єднані органічні екстракти промили один раз сольовим розчином і органічний шар профільтрували через целіт. Додали 1 еквівалент TEA і розчин концентрували під зниженим тиском. До залишку додали 60мл води і додали 20% розчин NaOH до pH 8,6. Цей розчин двічі промили 50мл толуолу. Водний розчин концентрували під зниженим тиском. Додали воду (30мл) і розчин охолодили у льодяній бані. Додали по краплях ацетон (300мл). Отриману суміш охолоджували у холодильнику протягом ночі. Тоді суміш охолодили у льодяній бані протягом 1 години і відфільтрували тверду речовину. Білу тверду речовину висушили у вакуумній печі (30 дюймів (762мм) рт. ст., 45°C) протягом 48 годин з отриманням 7,50г (0,023моль, вихід 43%) білої твердої речовини.

Приклад 4

2,6-діізопропілфенол обробили бромхлорметаном у присутності гідроксиду натрію і THF з отриманням 85%-го виходу О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу, який очистили вакуумною дис-

тиляцією. Після обробки О-хлорметил-2,6-діізопропілфенолу фосфорною кислотою і триетиламіном у ацетонітрилі з наступним видаленням розчинника, розчиненням у метанолі, регулюванням рН і осадженням ацетоном отримали 85%-й вихід фосфоно-О-метил-2,6-діізопропілфенолу динатрієвої солі.

Хоча винахід був описаний з використанням окремих прикладів, включаючи переважні на цей час моделі здійснення винаходу, фахівцям у відповідній області науки буде зрозуміло, що існують численні варіації і видозміни описаних вище систем і методик, які входять до області винаходу.