



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104438

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

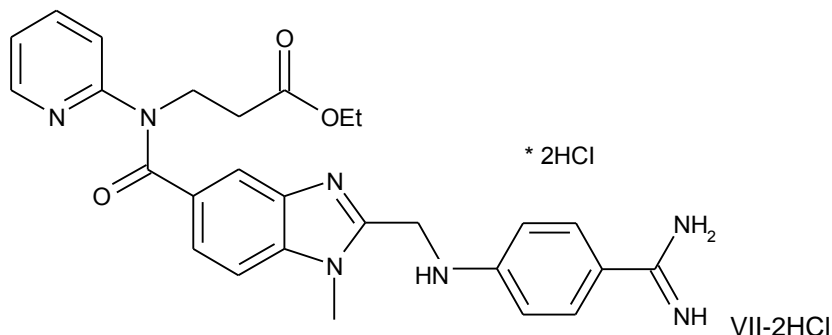
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 06447	(72) Винахідник(и):	Лустіг Петр (CZ), Їрман Йосеф (CZ)
(22) Дата подання заявки:	26.10.2009	(73) Власник(и):	ЗЕНТІВА, К.С., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Czech Republic (CZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2014	(74) Представник:	Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PV2008-669	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 9837075 (A1), 27.08.1998 DE 102005061623 (A1), 28.06.2007 EP 1609784 (A1), 28.12.2005 US 6087380 (A), 11.07.2000 WO 2009111997 (A1), 17.09.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.10.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CZ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.06.2011, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2014, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CZ2009/000127, 26.10.2009		

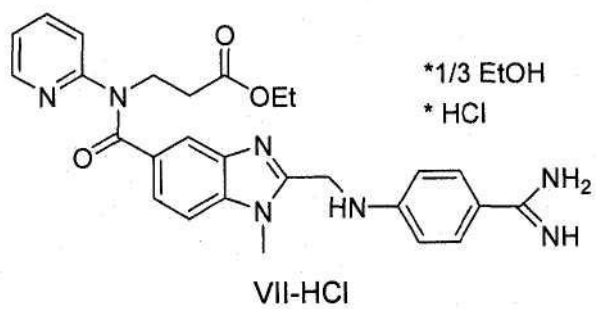
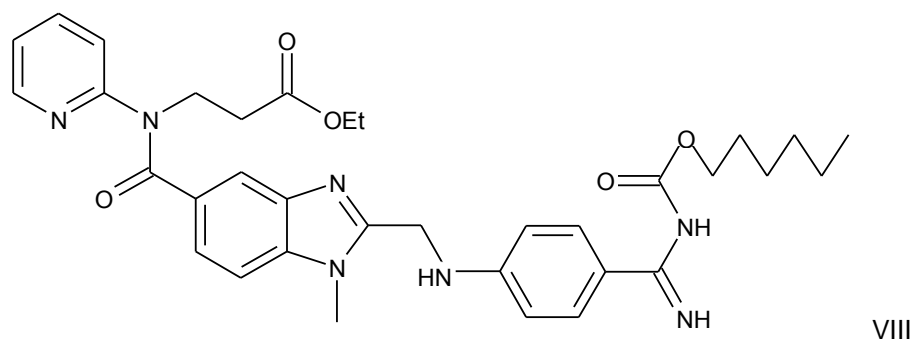
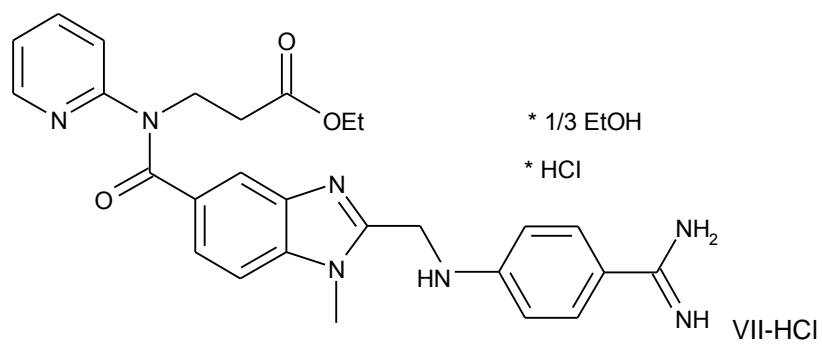
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДАБІГАТРАНУ І ЙОГО ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

(57) Реферат:

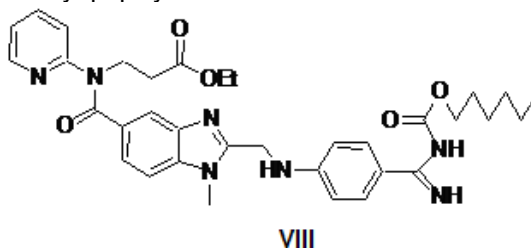
Описуються проміжні сполуки для одержання дабігатрану формули VII-2HCl і VII-HCl, способи їх одержання і спосіб одержання дабігатрану формули VIII, використовуючи ці проміжні сполуки.



UA 104438 C2



Галузь винаходу
Винахід стосується нового способу одержання 3-([2-[[[4-(N-н-гексилоксикарбонілкарбамімідоїл)-феніламіно]-метил]]-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл]-піридин-2-іл-аміно)етилпропіонату формули VIII



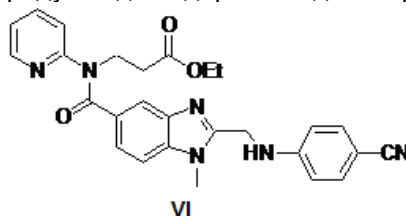
5

що відомий під тривіальною назвою дабігатран. Дабігатран є антикоагулянт і використовується для лікування тромбозу, кардіоваскулярних захворювань і т.і..

Передумови створення винаходу

Одержання дабігатрану було вперше описано в документі WO 9837075; однак, цей спосіб має багато технологічних проблем, наприклад, дуже ускладнені операції очищення, проблеми з низькою чистотою проміжних продуктів, що призводить до низького виходу і низької чистоти кінцевого продукту.

Одним з сучасних проміжних продуктів для одержання дабігатрану є речовина формули VI.



15

Сполуку формули VI одержували реакцією речовини IV з реагентом V, як показано на Схемі 1.

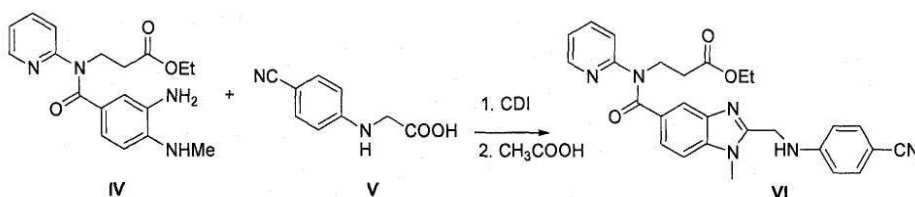


Схема 1

20

Методика описана в WO 9837075 дає сполуку VI у формі її основи або ацетату. Обидва ці продукти потребують хроматографічної очистки, яка є дуже складною при здійсненні в промислових масштабах. Цей спосіб очистки є досить витратним з економічної точки зору і має негативний вплив на вихід.

На наступній стадії проводиться кислотний гідроліз нітрильної групи сполуки VI і реакція з карбонатом амонію з утворенням речовини формули VII. Реакція показана на Схемі 2.

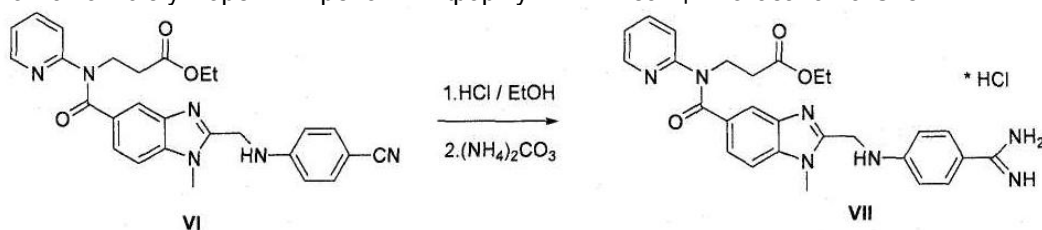


Схема 2

25

Методика згідно з WO 9837075 дає речовину VII у формі моногідрохлориду.

При відтворенні методики WO 9837075 ми знайшли, в світлі WO 9837075, що сполука VII, одержувана за цією методикою, потребує наступного хроматографічної очистки, оскільки вона була маслянистою речовиною з відносно високим вмістом забруднень. Ми не змогли знайти розчинник придатний для очистки цієї речовини кристалізацією.

Останньою стадією є реакція проміжної сполуки VII з гексилхлорформіатом з утворенням дабігатрану і її перетворення на фармацевтичну прийнятну сіль; у випадку згаданої вище патентної заявки це метансульфонат.

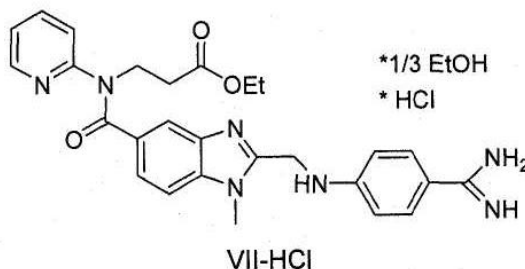
Однак, спосіб згідно з WO 9837075 не дає можливість одержати дабігатран з високою чистотою, яка необхідна у випадку фармацевтичної речовини і з виходом прийнятним в промислових масштабах.

Причиною цього, в основному, є низька чистота проміжних продуктів, які одержують у формах, що потребують складної очистки з використанням хроматографічних методик.

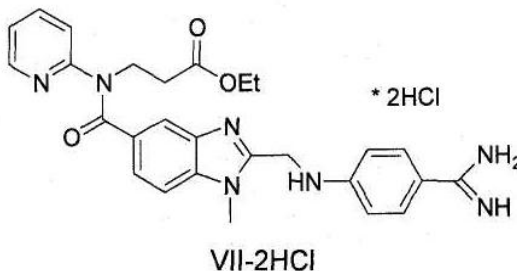
Опис винаходу

Представлений винахід забезпечує одержання і застосування нових і досі не описаних сучасних проміжних сполук дабігатрану:

моногідрохлорид сполуки VII у формі сольовату з етанолом формули VII-HCl



і дигідрохлорид сполуки VII формули VII-2HCl



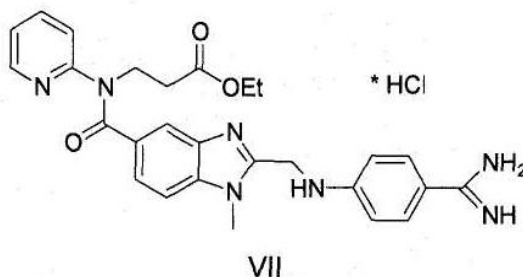
і нового способу одержання дабігатрану на основі цих проміжних сполук.

Виділення будь-якої з двох проміжних сполук буде значно збільшувати можливість очистки кристалізацією у порівнянні з кристалізацією досі відомого гідрохлориду.

Методика у відповідності з WO 9837075 дає продукт VII з чистотою 85-90%. Трансформація цієї сполуки на VII-HCl і її кристалізація дає чистоту 93-95%. Одержання сполуки VII-2HCl дає додаткове поліпшення чистоти, а саме 96-98%.

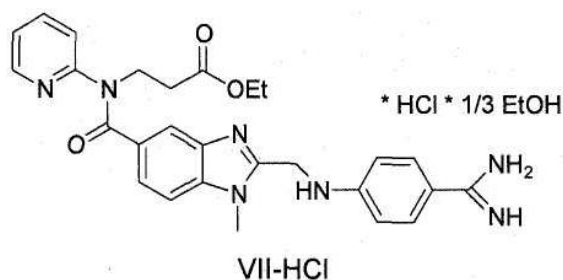
Одержання згаданих вище солей дозволяє уникнути хроматографічної очистки речовини VII, яка описана в заявці WO 9837075, і необхідності одержувати сполуку VII з високою чистотою.

Одержання сполуки формули VII



проводять за допомогою кислотного гідролізу нітрильної групи сполуки VI з наступною реакцією з карбонатом амонію (дивіться Схему 2).

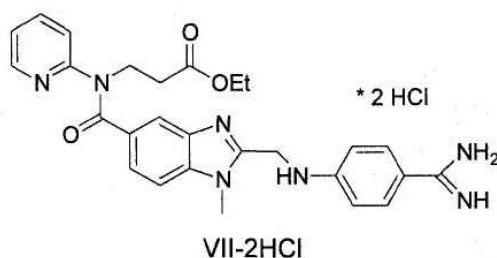
Застосування вихідної речовини VI у формі оксалату згідно з представленою методикою дає моногідрохлорид сполуки VII у формі сольовату з етанолом формули VII-HCl.



Цей підхід має значну очищувальну дію, що призводить до утворення проміжної сполуки формули VII-HCl з високою чистотою (88-90%) і вищим виходом (85-90%).

Речовина VII-HCl може бути додатково очищена кристалізацією, на противагу одержанню VII згідно з WO 9837075, яку можна тільки очистити використовуючи хроматографічні методи. Цей шлях очистки сполуки VII-HCl може бути підвищений до вмісту 90-95%.

Навіть вища очистка була забезпечена одержанням дигідрохлоридної сполуки VII формули VII-2HCl.



Розчин сухого хлориду водню в розчиннику, що вибирають, наприклад, з групи етерів, естерів, кетонів або спиртів, додають краплями до розчину речовини VII-HCl при перемішуванні. Спирти представляють найбільш придатні розчинники. Ця сполука також може бути очищена кристалізацією. Таким чином одержують продукт з дуже високою чистотою (96-98%).

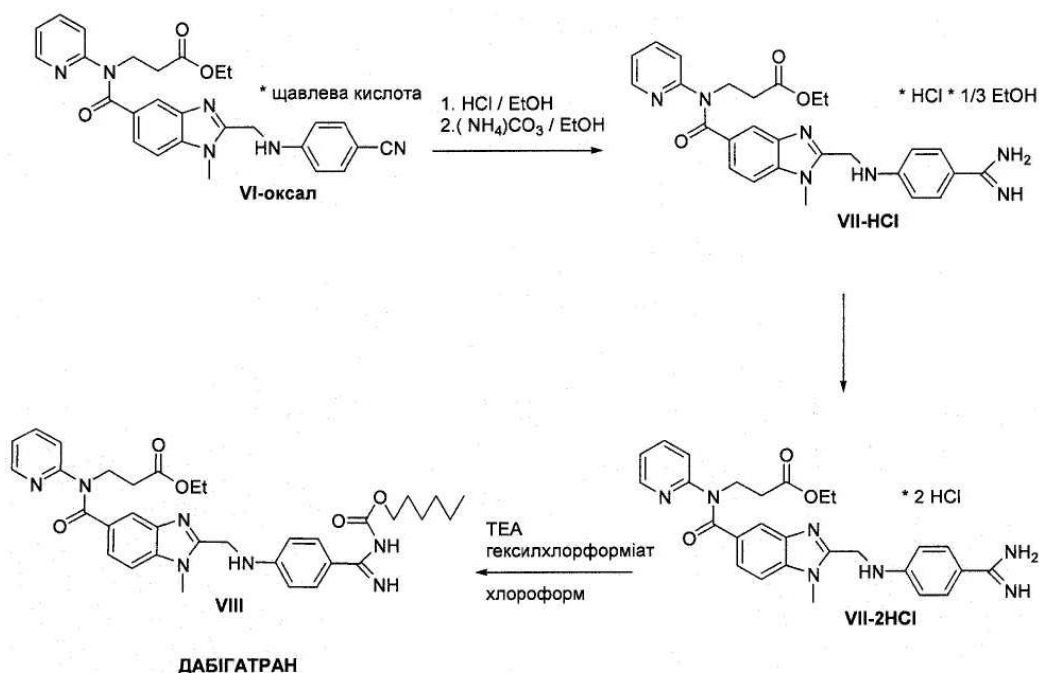
Одержання сполуки VII у формі згаданих вище солей забезпечує їх очистку кристалізацією, на противагу сполуці VII, що одержується згідно з способом документу WO 9837075, де для очистки сполуки VII необхідні хроматографічні методи. Відповідно, це означає дуже значне спрощення і поліпшення ефективності всього виробничого процесу, оскільки хроматографічна очистка представляє серйозну технологічну, також як і економічну проблему в промислових масштабах.

Крім того, спосіб згідно з представленим винаходом дає проміжні сполуки дабігатрану, тобто, VII-HCl і VII-2HCl, з дуже високою чистотою необхідною для одержання високоякісних фармацевтичних речовин.

Останньою стадією є реакція проміжної сполуки VII-HCl або VII-2HCl з гексилхлорформіатом, з утворенням дабігатрану і його трансформація у фармацевтично прийнятну сіль.

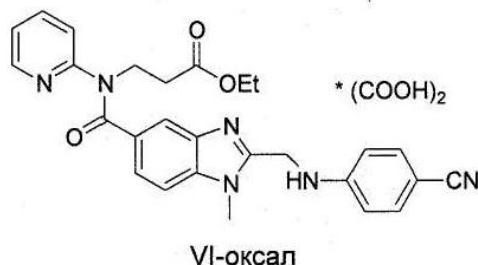
Реакцію проводять в інертному розчиннику, що вибирають з ароматичних вуглеводнів, етерів, хлорованих вуглеводнів, нітрilів і кетонів, в присутності придатної основи або органічної, або неорганічної (третинні аміни, циклічні третинні аміни, гідроксиди, карбонати).

Переважне втілення всієї методики згідно з представленим винаходом показано на Схемі 3.

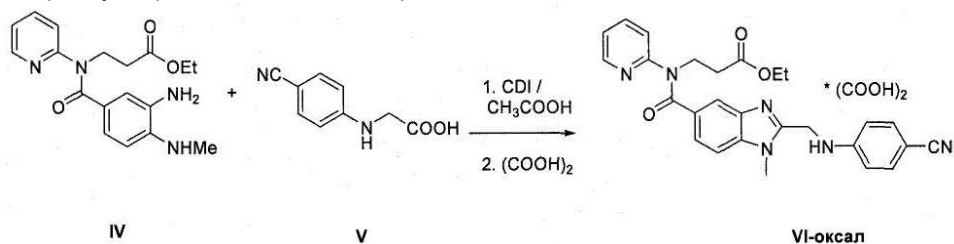


Винахід також включає звичайний спосіб одержання нових проміжних сполук. Придатність до очистки описаного сольовату або дигідрохлориду може переважно бути поєднана з солями їх попередників. Цей спосіб придатний для одержання дабігатрану з високою чистотою і в промислово придатних масштабах. Зміна операцій очистки дозволяє використати ці солі, тобто, замінити хроматографічну очистку кристалізацією, що призводить до значного поліпшення всього способу одержання.

Сіль щавлевої кислоти формули VI-оксал забезпечує особливу придатність для цих цілей.



Ця вихідна сполука може бути одержана за методикою показаною на Схемі 4. Сполука IV реагує з речовиною V з використанням щавлевої кислоти.



Сполука VI, що одержували за методикою згідно з WO 9837075, є ацетатною формою. Обидва ці продукти потребують хроматографічної очистки, яку досить складно реалізувати в промислових масштабах.

В методиці згідно з представленим винаходом, сполуку VI одержують у формі солі із щавлевою кислотою. Ця сіль просто очищується додатковою кристалізацією і, таким чином, одержувана проміжна сполука VI має високу чистоту і забезпечується високий вихід, що необхідний для промислового одержання, приблизно 60 - 80%.

Цю кристалізацію можна провести з полярного протонного органічного розчинника, переважно, з нижчих C₁ - C₅ спиртів, наприклад, з етилового спирту.

Методика згідно з представленим винаходом дає можливість одержати високочистий продукт з низьким вмістом домішок (вміст продукту: 98%) і високим виходом (65-70%).

Одержання проміжних сполук VI і VII у формі наступних солей: VI-оксал, VII-HCl і VII-2HCl дозволяє значно спростити процеси очистки під час одержання дабігатрану. Хроматографічна очистка згадана в WO 9837075 не може бути використана в промислових масштабах. Заміна хроматографічного очищення кристалізацією дозволяє значно спростити технологічний процес і поліпшити економічну складову всього способу одержання.

Винахід додатково демонструється наступними прикладами:

Приклад 1:

Одержання VII-HCl

40 г VI-оксалу переносили в етанол, що містить хлорид водню. Цю суміш перемішують при лабораторній температурі 14 годин. Потім, етанол з хлоридом водню упарюють і залишок після випарювання розчиняють в 1000 мл етанолу. До цього розчину додають 110 г карбонату амонію і всю суміш перемішують при лабораторній температурі 26 годин. Після закінчення цього часу нерозчинну фракцію видаляють відсмоктуванням і фільтрат концентрують. Одержаний продукт розчиняють в 560 мл 2:1 суміші етилацетат і етанол при лабораторній температурі. Через 30 хвилин одержують білий осад, який охолоджують в холодильнику і відсмоктують і сушать при 50°C.

Вихід: 28,5 г (81%); вміст згідно з ВЕРХ: 89%. Згідно з ЯМР продукт є сольватом з етанолом у співвідношенні 3:1 (VII-HCl).

$\delta^1\text{H}$ ЯМР (DMCO-d6, 30°C, 250 МГц) [м.ч.]:

1,16 (т, 3H), 1,10 (т, 1H), 2,78 (т, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,49 (к, 0,66H), 4,02 (к, 2H), 4,28 (т, 2H) 4,7 (д, 2H, 6,9 (м, 1H), 6,9 (д, 2H), 7,18(м, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,76 (д, 2H), 8,43 (дд, 1H), 8,86 (шс, 2H), 9,02, (шс, 2H)

$\delta^{13}\text{C}$ ЯМР: (DMCO-d6, 30°C, 62,90 МГц) [м.ч.]:

14,02 (CH3), 30,07 (CH3), 33,11 (CH2), 39,93 (CH2), 44,42 (CH2), 60,07 (CH2), 109,58, 111,77, 119,55, 121,33, 122,14, 122,87, 129,71, 137,96, 148,74 (всі CH), 113,27, 129,45, 137,29, 140,83, 153,13, 153,48, 156,04, 164,52, 170,39, 171,09 (всі C-q).

Приклад 2:

Одержання VII-2HCl

9,7 г VII-HCl-EtOH розчиняють в суміші етанолу з етилацетатом. До цього розчину краплями додають розчин хлориду водню в етанолі, що містить еквімолярну кількість кислоти. Після відокремлення осаду, суспензію охолоджують і продукт відсмоктують і сушать.

Вихід: 9,1 г (87,8%); вміст згідно з ВЕРХ: 96,2%.

$\delta^1\text{H}$ ЯМР: $\delta^1\text{H}$ ЯМР (DMCO-d6, 30°C, 250 МГц) [м.ч.]:

1,16 (т, 3H), 2,56 (т, 2H), 4,03 (м, 5H), 4,26 (т, 2H), 5,04 (шс, 2H), 6,99 (д, 2H), 7,13(д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,84 (д, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,99 (шс, 2H), 9,17, (шс, 2H)

$\delta^{13}\text{C}$ ЯМР: (DMCO-d6, 30°C, 62,90 МГц) [м.ч.]:

14,03 (CH3), 31,51 (CH3), 32,91 (CH2), 39,59 (CH2), 44,56 (CH2), 60,11 (CH2), 112,12, 112,25, 115,20, 121,94, 122,12, 125,35, 129,80, 138,48, 148,87 (всі CH), 114,59, 130,73, 133,43, 134,24, 152,42, 153,69, 155,33, 164,50, 168,96, 171,00 (всі C-q).

Приклад 3:

Одержання дабігатрану мезилату

До 9,1 г сполуки VII-2HCl (0,016 моль) додають 270 мл хлороформу і 9 мл (0,064 моль) триетиламіну. Потім, при лабораторній температурі краплями додають розчин 3,1 мл (0,018 моль) гексилхлорформіату в хлороформі. Після збовтування реакційної суміші одну годину з розсоллом, органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію і концентрують. Одержаний після упарювання залишок кристалізують з етилацетату.

Вихід: 8,6 г (86%)

Цей продукт розчиняють в ацетоні і по краплям додають еквімолярну кількість метансульфонової кислоти. Одержаний залишок відсмоктують і сушать при лабораторній температурі.

Вихід: 75%; вміст згідно з ВЕРХ: 99,5%.

Приклад 4:

Одержання дабігатрану мезилату

9 г сполуки VII-HCl (0,017 моль) розчиняли в 300 мл хлороформу. До цього розчину додавали 6 мл триетиламіну і потім краплями додавали розчин 3,4 мл (0,02 моль) гексилхлорформіату в хлороформі. Після збовтування реакційної суміші одну годину з

розсоллом, органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію і концентрують. Одержаний після упарювання залишок кристалізують з етилацетату.

Вихід: 9,6 г (90%)

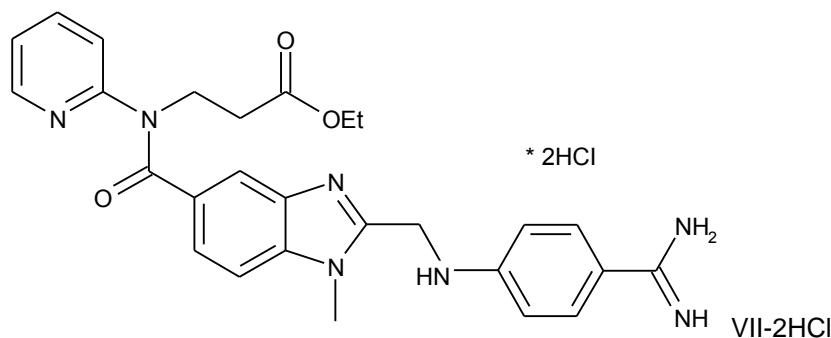
- 5 Цей продукт розчиняють в ацетоні і по краплям додають еквімолярну кількість метансульфонової кислоти. Одержаний залишок відсмоктують і сушать при лабораторній температурі.

Вихід: 73%; вміст згідно з ВЕРХ: 99,5%.

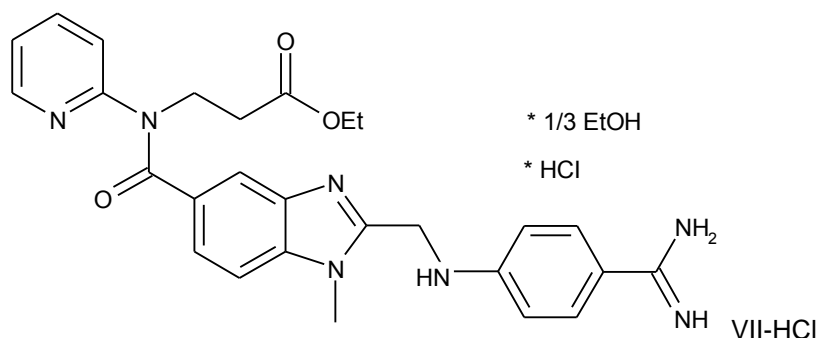
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Спосіб одержання дабігатрану, який **відрізняється** тим, що сполуку формули VII-2HCl



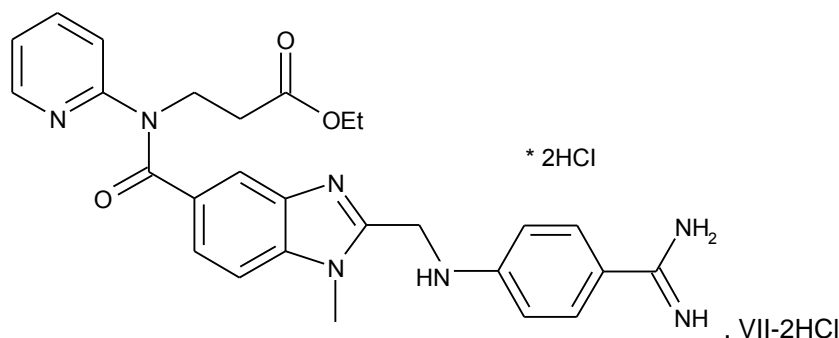
або формули VII-HCl



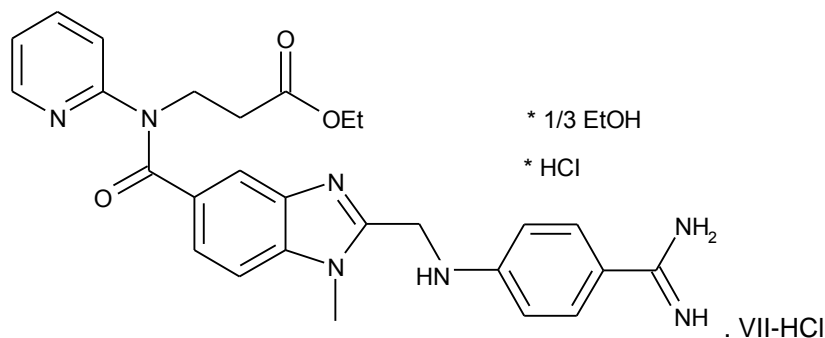
- 15 піддають реакції з гексилхлорформіатом в присутності неорганічної або органічної основи в інертному розчиннику, що вибирають з етерів, кетонів, хлорованих вуглеводнів або ацетонітрилу, і одержаний дабігатран, необов'язково, перетворюють на фармацевтично прийнятну сіль.

- 20 2. Спосіб за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять в хлорованому вуглеводні в присутності третинного аміну як основи.

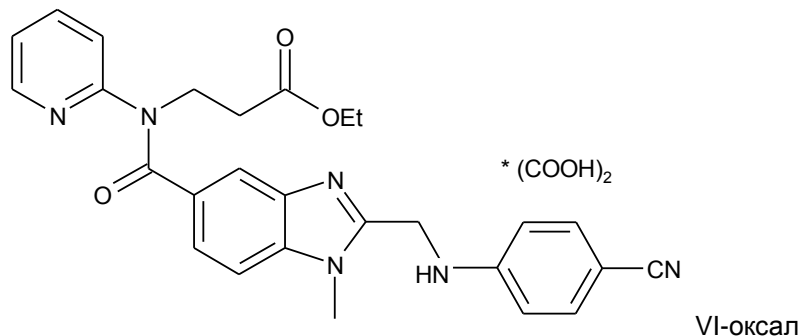
3. Сполука формули VII-2HCl



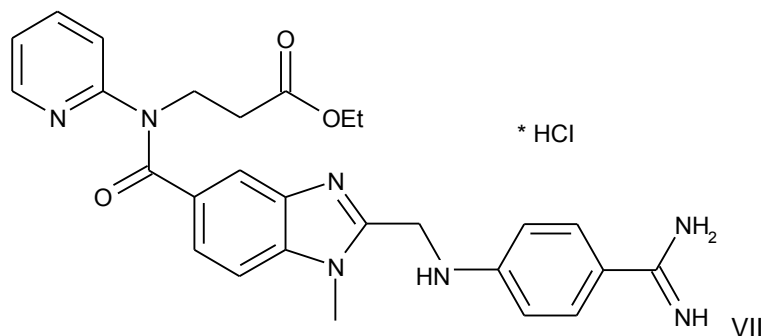
4. Сполука формули VII-HCl



5. Спосіб одержання сполуки формули VII-HCl, який **відрізняється** тим, що сполуку формули VI-оксал



- 5 піддають реакції в дві стадії, спочатку в етанольному розчині хлориду водню і потім в суміші карбонату амонію з етанолом, з одержанням ізоляту після фільтрування і упарювання розчинників, який потім перекристалізують з етанолу або його суміші з іншим органічним розчинником.
6. Спосіб за пунктом 5, який **відрізняється** тим, що одержаний ізолят додатково перемішують в суміші етанолу + органічний розчинник, що вибирають з групи естерів C₁-C₆ органічних кислот.
7. Спосіб за пунктом 5 або 6, який **відрізняється** тим, що одержаний ізолят перемішують в суміші етанол-етилацетат.
8. Спосіб за будь-яким з пунктів 5-7, який **відрізняється** тим, що перемішування проводять при температурі 0-60 °C.
9. Спосіб одержання сполуки формули VII-2HCl, яка є проміжною сполукою для одержання дабігатрану, який **відрізняється** тим, що сполуку формули VII-HCl або формули VII



перетворюють на дигідрохлорид формули VII-2HCl за допомогою розчину хлориду водню в інертному розчиннику, що вибирають з C₃-C₆ етерів, кетонів, естерів або C₁-C₅ спиртів.

20

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601