

Instytut Farmaceutyczny

www.ifarm.eu



INNOWACYJNE TECHNOLOGIE SYNTEZ FARMACEUTYCZNYCH

Andrzej Kutner

Symposium: „Szkół Chemii Medycznej”
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wrocław, 17 – 18 października 2013

Acknowledgements



Synthesis



Dr. Iwona Dams



Dr. Michał Chodyński



Małgorzata Krupa



Anita Pietraszek

Structural analysis: Dr. P. Cmoch; M. Zezula, M. Kosińska

Intermediates manufacturing : Dr. J. Winiarski, Dr. K. Wiśniewski, Dr. Z. Arażny

Financial support::

Polish Ministry of Science and Higher Education, Information Processing Institute,
Operational Program of Innovative Economy, grant No. UDA-POIG.01.03.01-14-068/08-
00, 2009-2014.



Laboratory of Structural Analysis
Chemistry Department
The University of Warsaw



Prof. Krzysztof Woźniak
Head

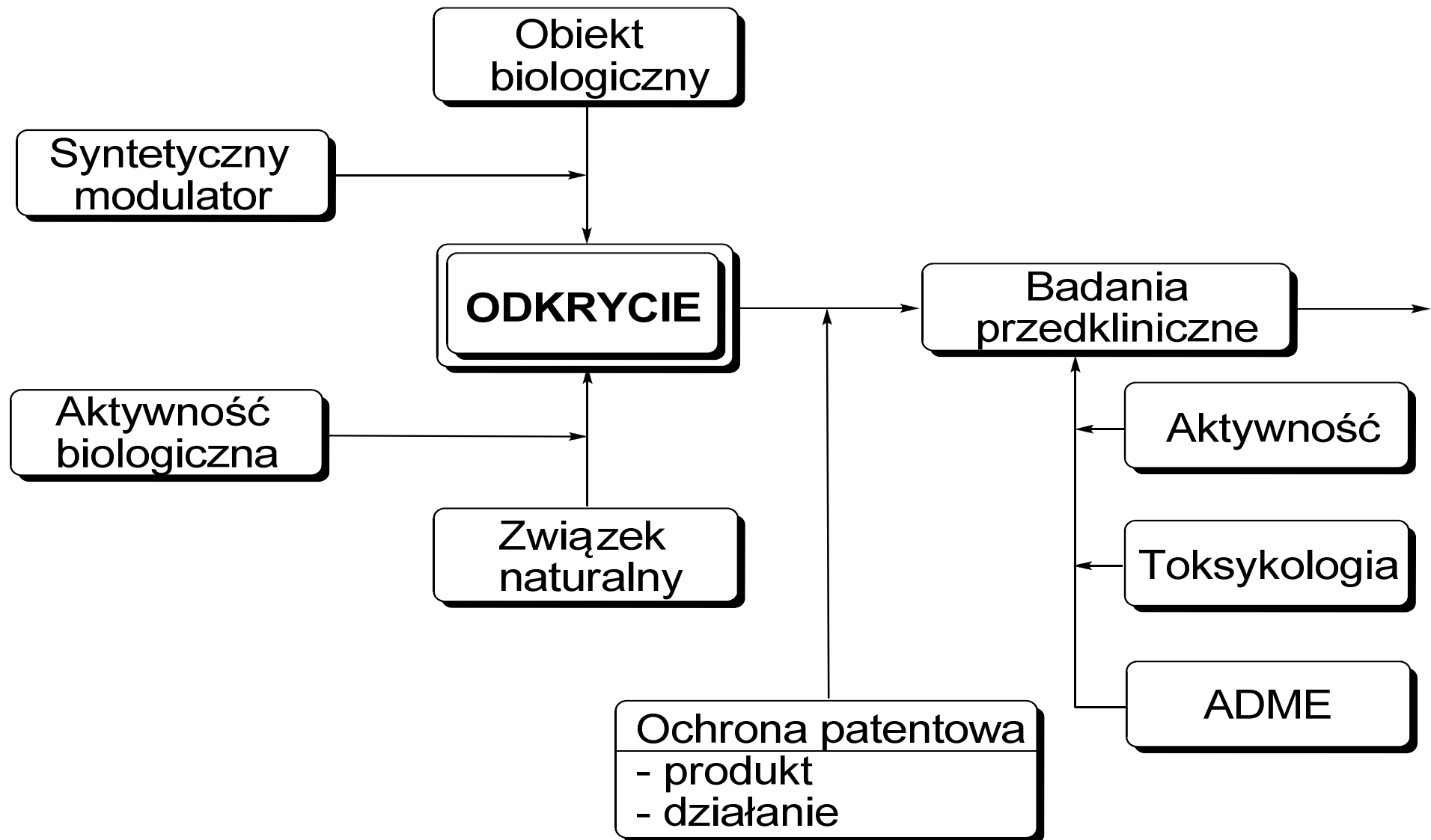


Mgr Maura Malińska

Financial support (M.M.): Polish National Science Centre (NCN)
project number UMO-2011/01/N/ST4/03616.

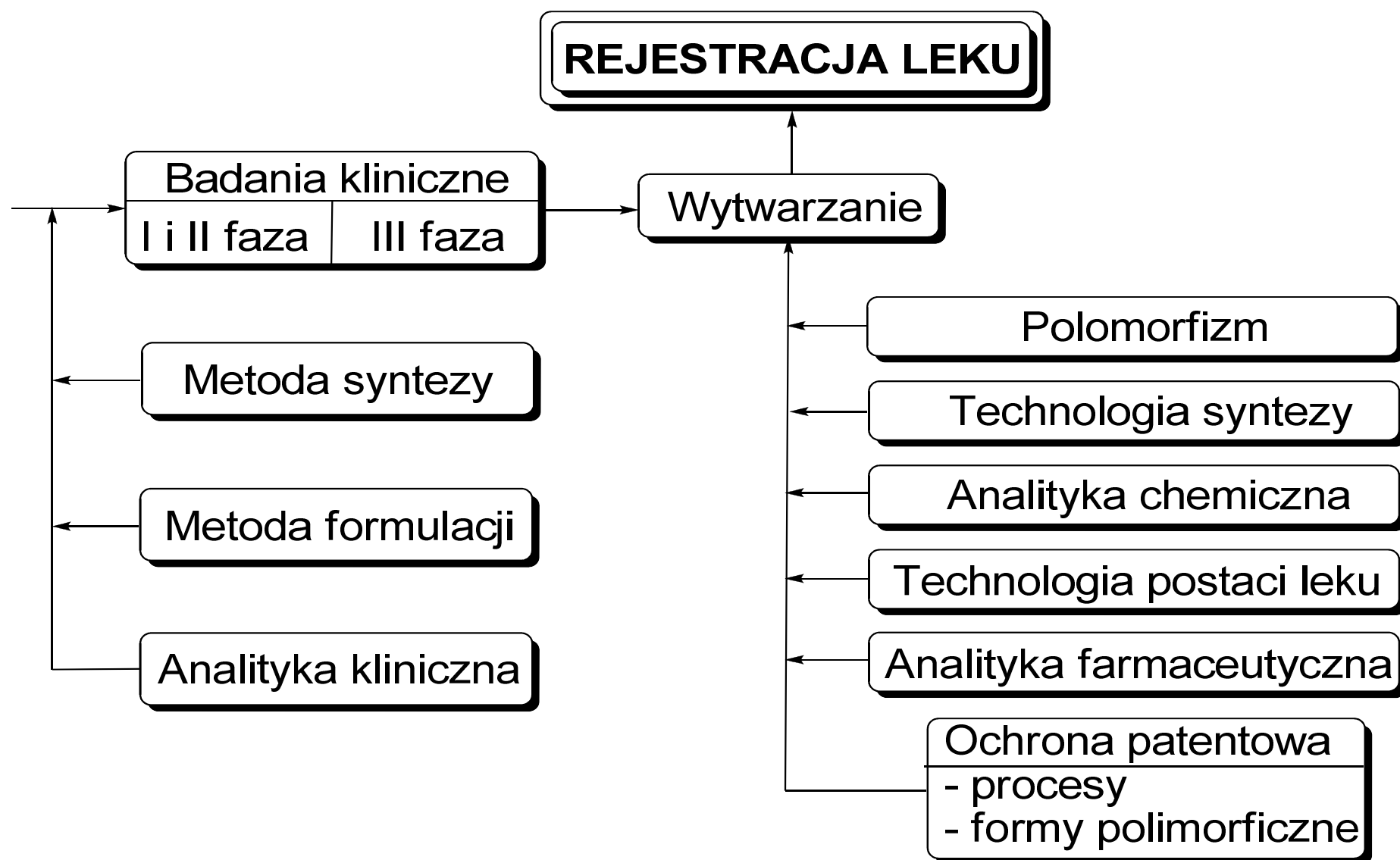
Proces powstawania leku

- faza odkrycia -



Proces powstawania leku

- faza technologii -

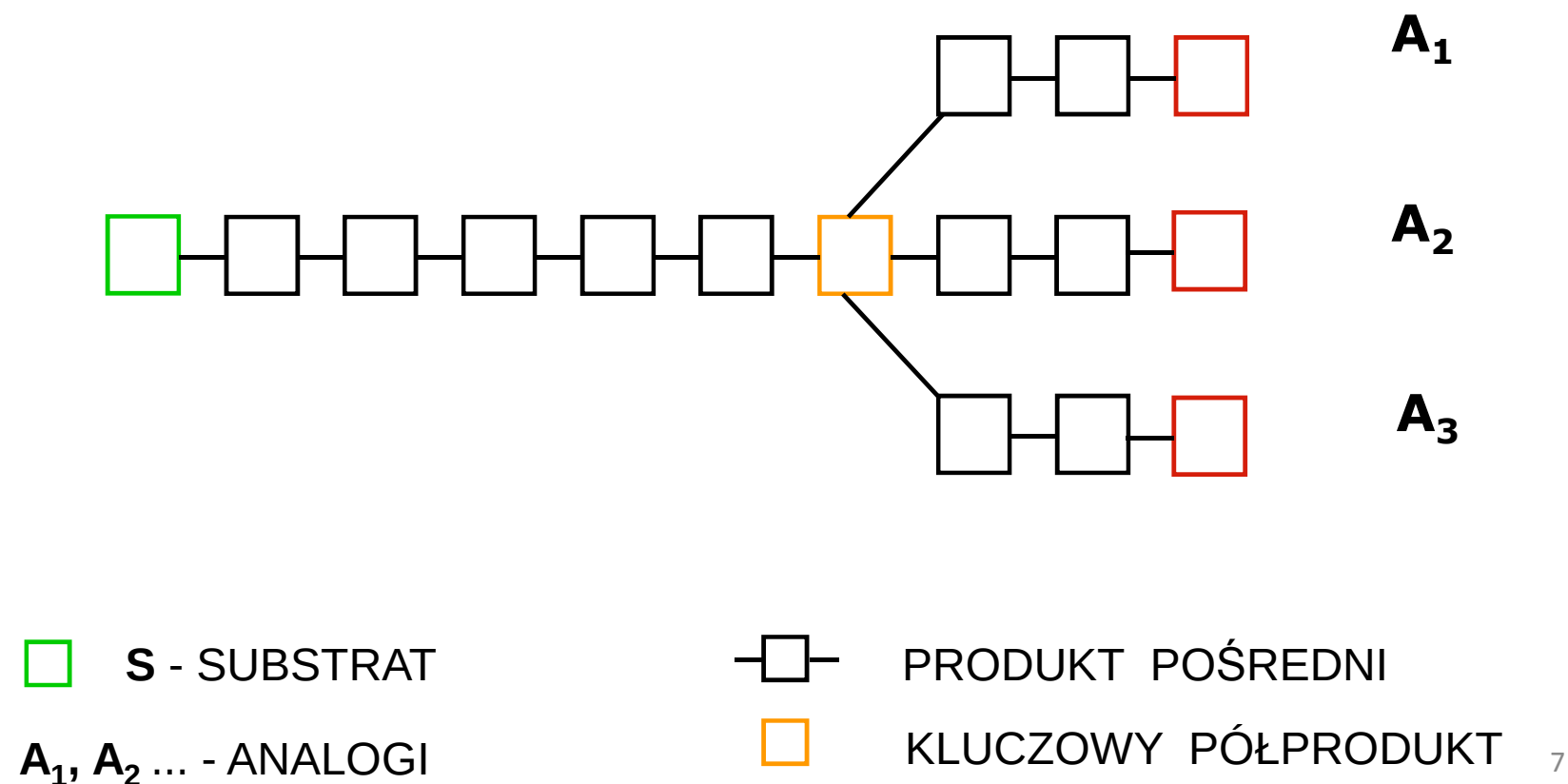


Technologia syntezy

- optymalna strategia syntezy
- optymalne i zwalidowane procesy syntezy
- surowce i półprodukty dostępne w skali przemysłowej
- procesy prowadzone pod kontrolą zwalidowanych metod analitycznych dla surowców, półproduktów, kontroli międzyoperacyjnej i produktu końcowego
- procesy prowadzące do otrzymania substancji o jakości farmaceutycznej
- technologia innowacyjna - odpowiednia ochrona patentowa

Optymalna strategia syntezy - seria analogów

STRATEGIA KONWERGENTNA

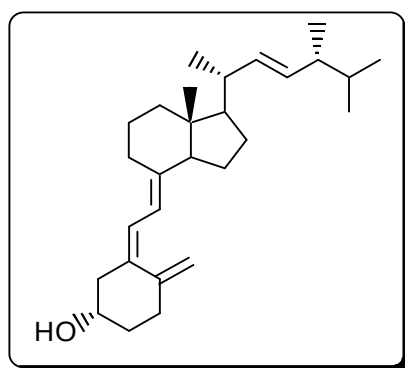


Konwergentne syntezy farmaceutyczne

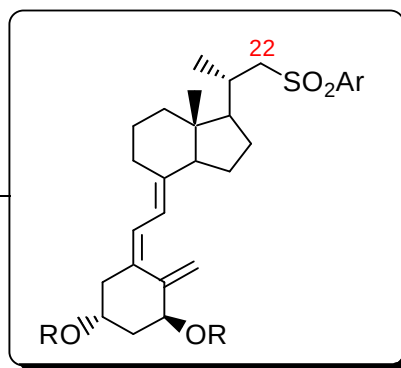
- Cholecalciferole (witaminy D)
- Prostanoidy (prostaglandyny $\text{PGF}_{2\alpha}$)
- Kwasy pirolidynokarboksyłowe (prile)
- Tetrazolobifenyle (sartany)
- 3,5-Dipodstawione indole (triptany)

Synthetic strategy of vitamin D metabolites and analogs

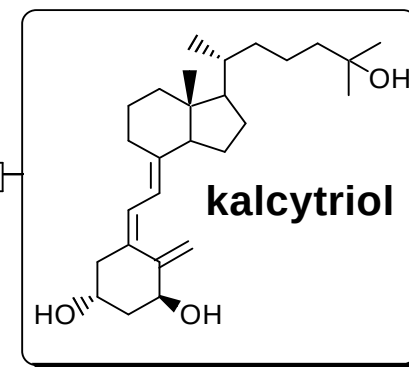
M. Chodyński, M. Krupa, H. Fitak, A. Kutner
 PL 195726 (2007); PCT/PL03/0000037 US/EP
 P-368012 (2004); PCT/PL2005/000030 (US/EP)
 PCT/PL 2005/000087 (US/EP); P-382912 (2009)



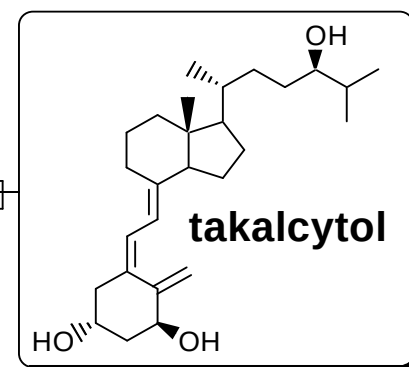
witamina D₂



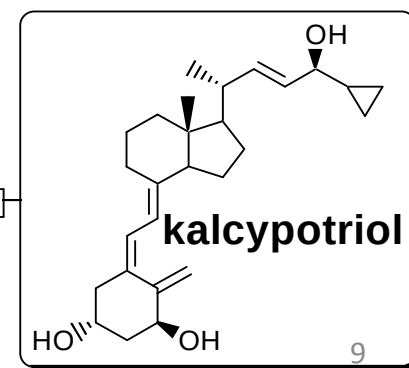
C-22 sulfon



kalcytriol



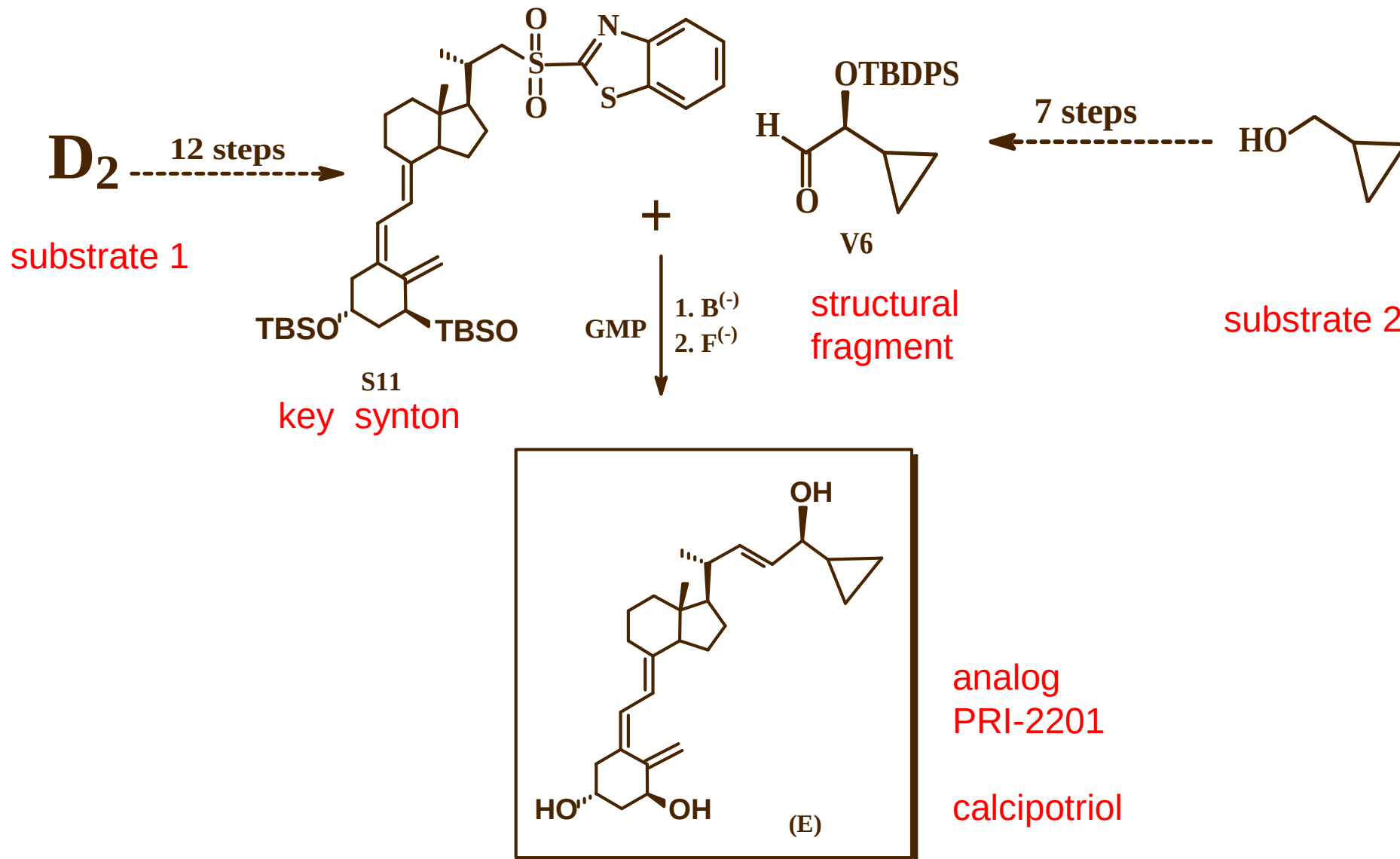
takalcytol



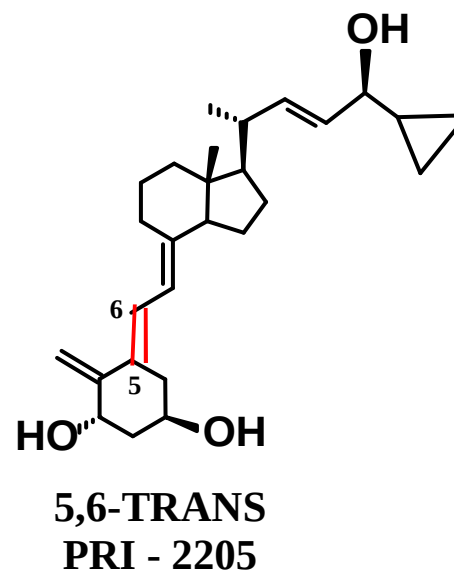
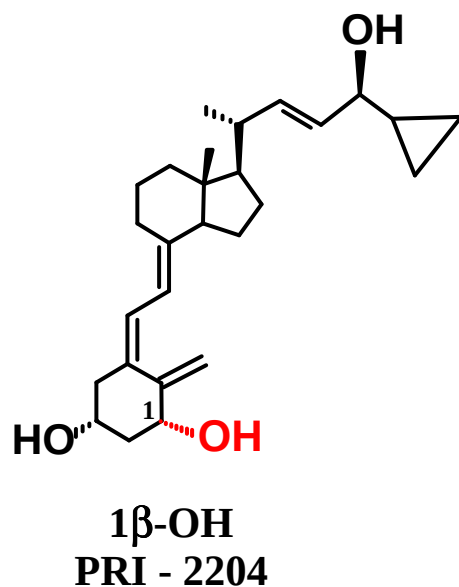
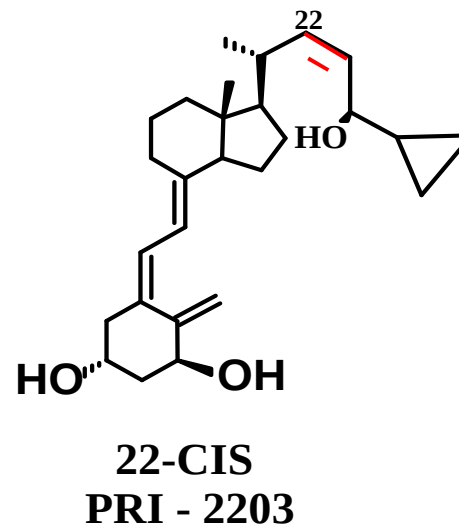
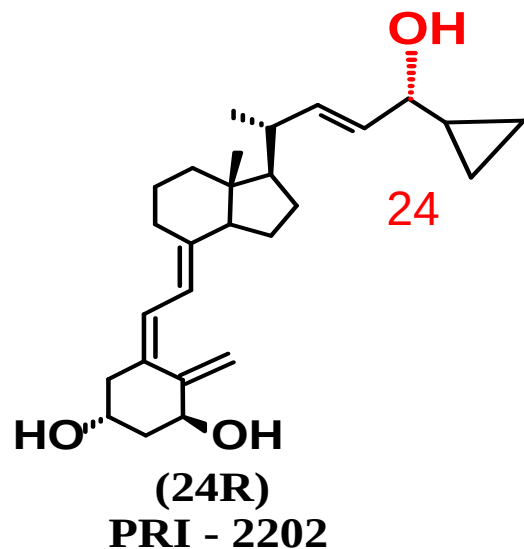
kalcypotriol

J. Wietrzyk, B. Filip-Psurska, A. Kutner, W. Szelejewski,
 M. Chodyński, WO **2013**/100772 A1.
 M. Chodyński, M. Krupa, K. Krajewski, M. Kubiszewski, A. Kutner,
 A. Pietraszek, K. Trzcińska, US **2013**/0006003

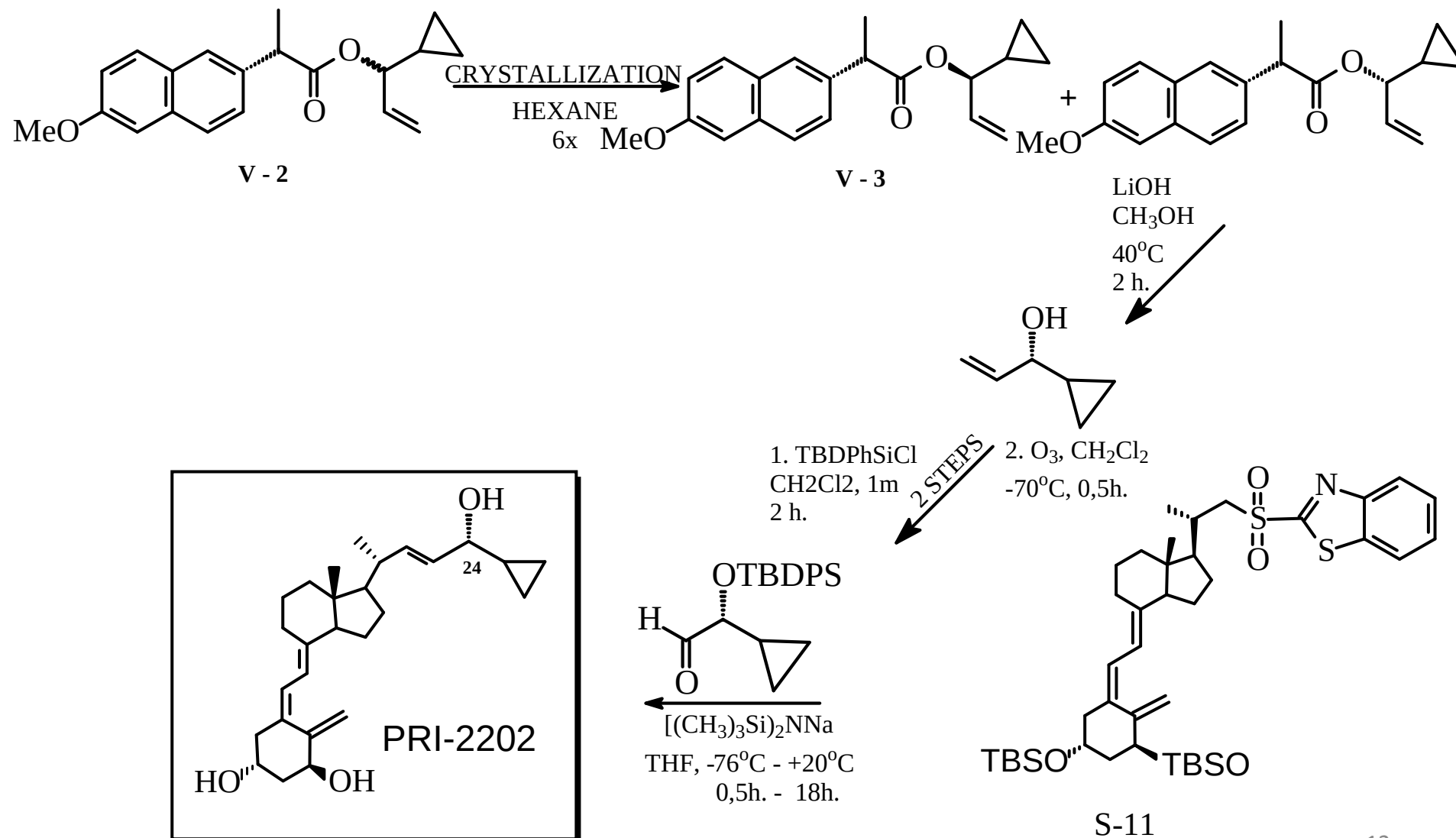
Convergent synthesis of PRI-2201, analog of 1,24-dihydroxy vitamin D₃



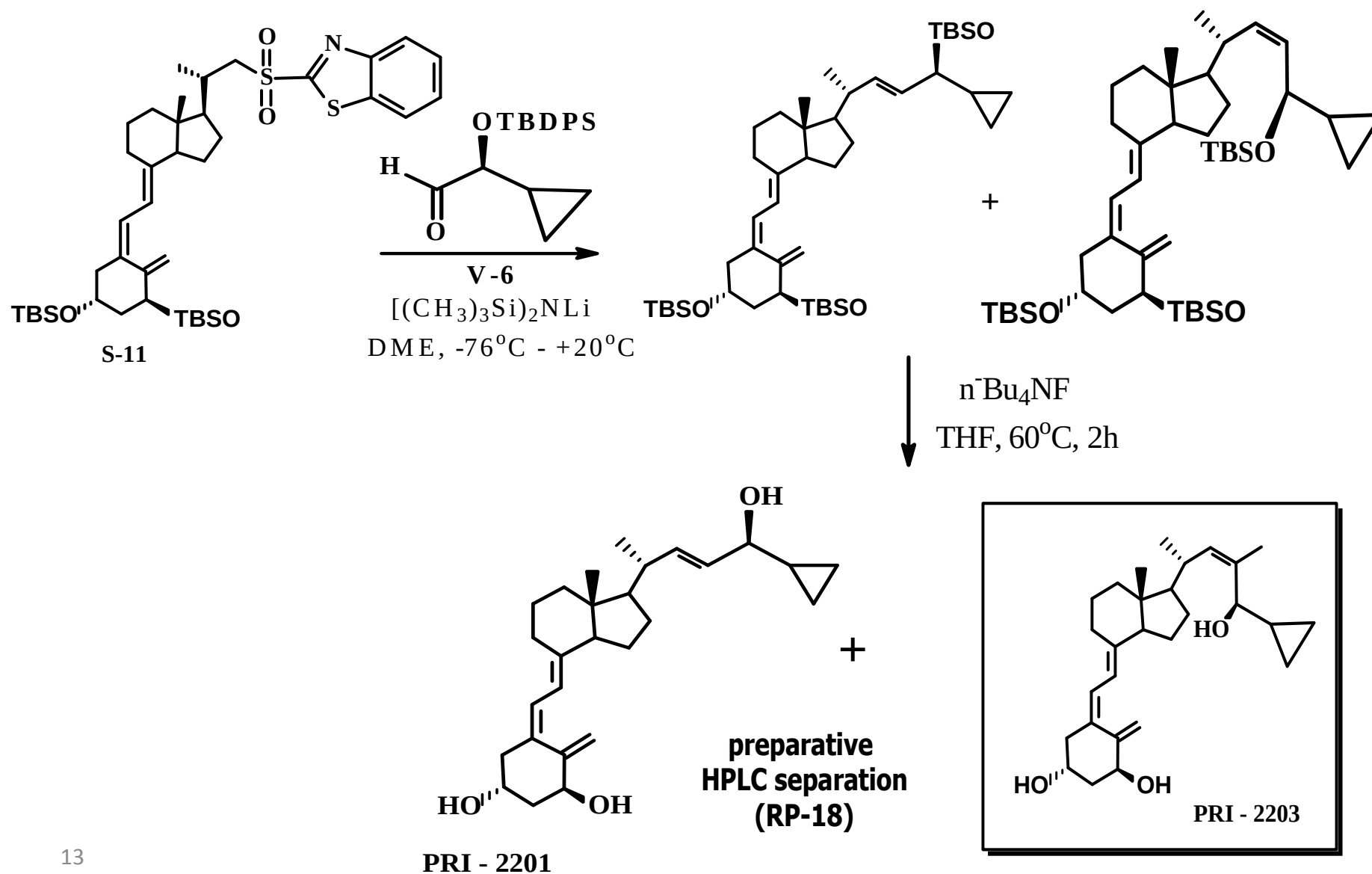
Zanieczyszczenia procesowe w syntezie calcipotriolu (PRI-2201)



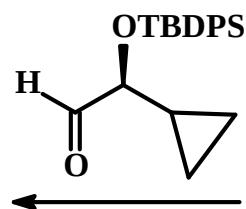
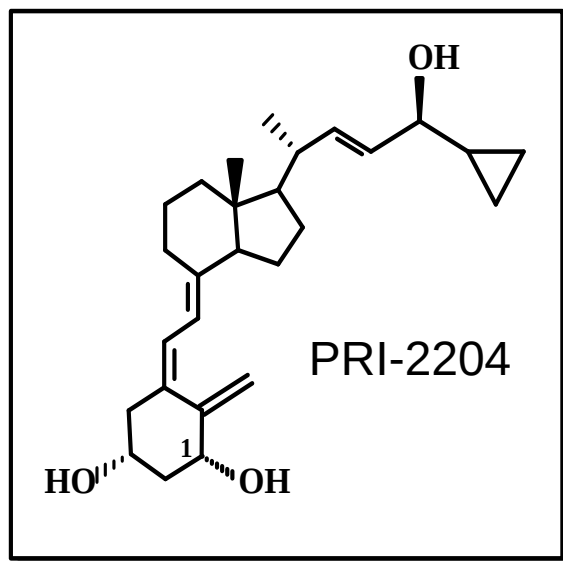
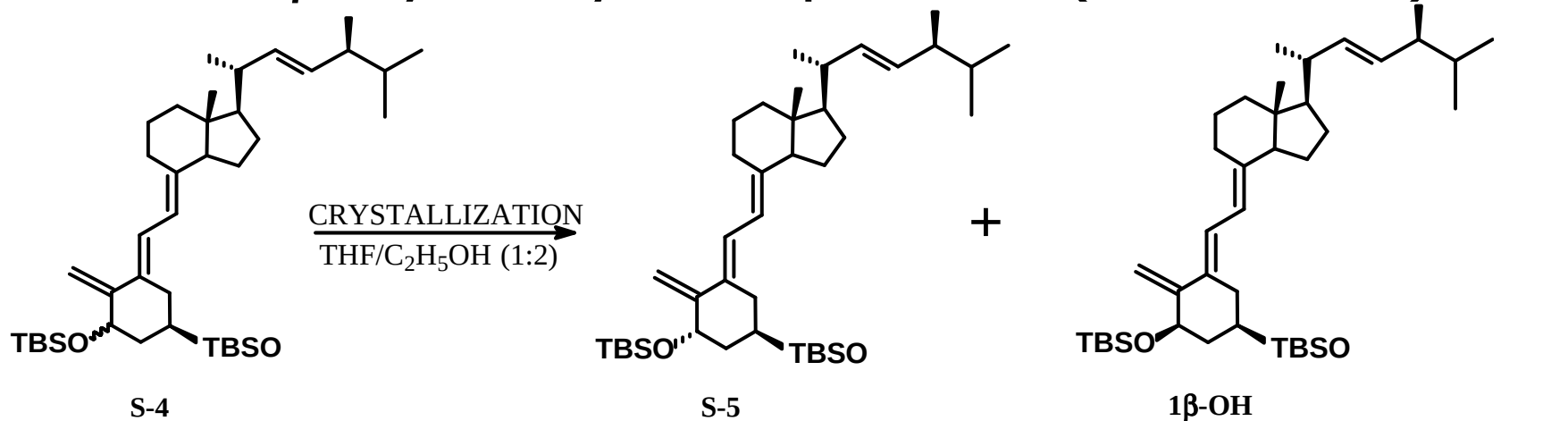
Synteza zanieczyszczenia procesowego, 24-*epi*-calcipotriol (PRI-2202)



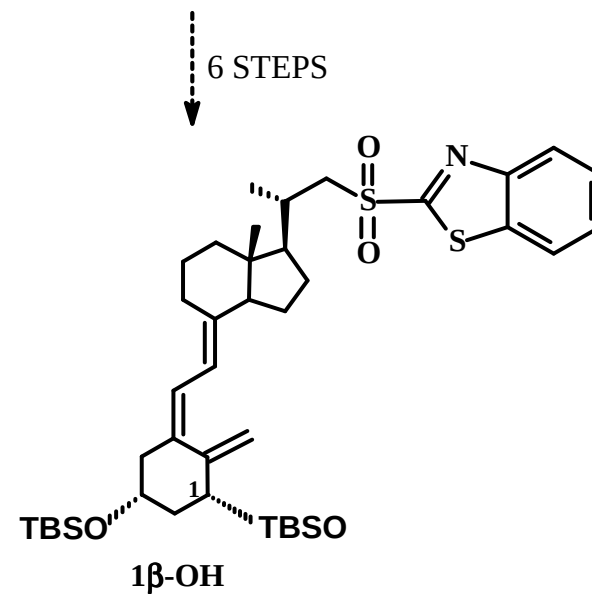
Synteza zanieczyszczenia procesowego 22Z-calcipotriol (PRI-2203)



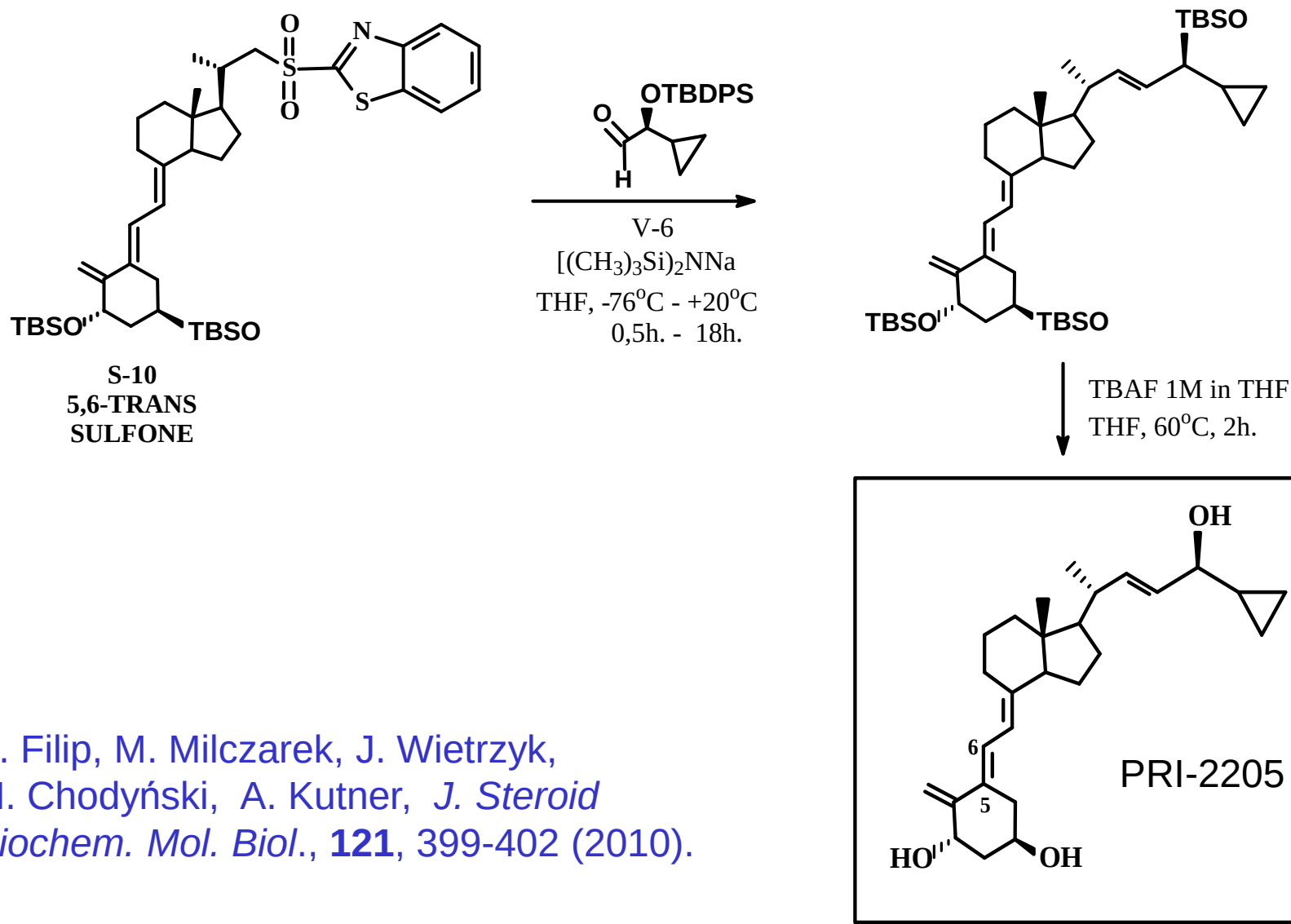
Synteza zanieczyszczenia procesowego 1 β -hydroxy-calcipotriol (PRI-2204)



- V-6
2 STEPS
1. $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}$
THF, $-76^\circ\text{C} - +20^\circ\text{C}$, 18 h.
 2. TBAF 1M in THF
THF, 60°C , 2h.

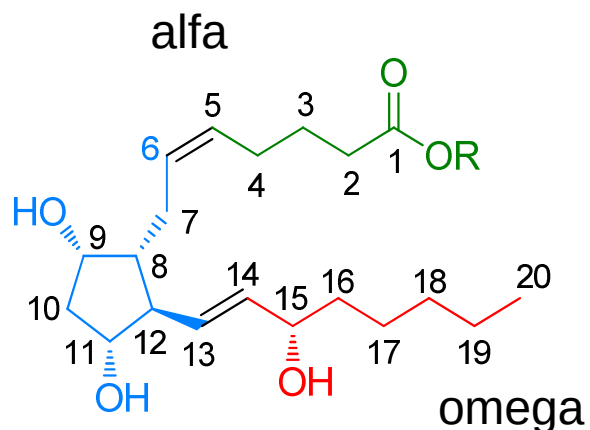


Synteza zanieczyszczenia procesowego 5,6-*trans* calcipotriol (PRI-2205)



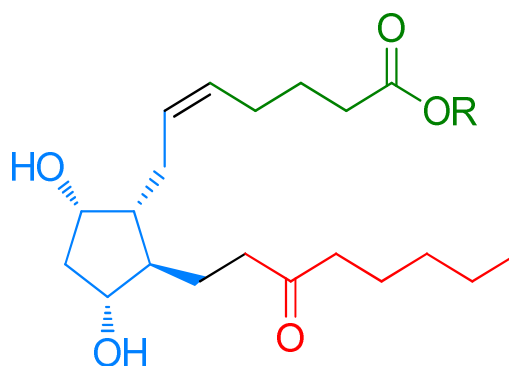
B. Filip, M. Milczarek, J. Wietrzyk,
 M. Chodyński, A. Kutner, *J. Steroid*
Biochem. Mol. Biol., **121**, 399-402 (2010).

Prostaglandyna $F_{2\alpha}$ i jej analogi stosowane w leczeniu jaskry



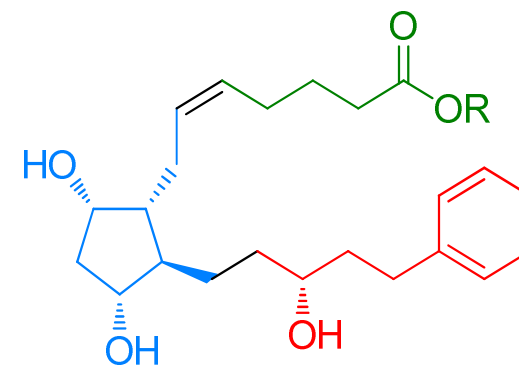
1: R = H, $PGF_{2\alpha}$

2: R = *i*-Pr, $PGF_{2\alpha}$ isopropyl ester



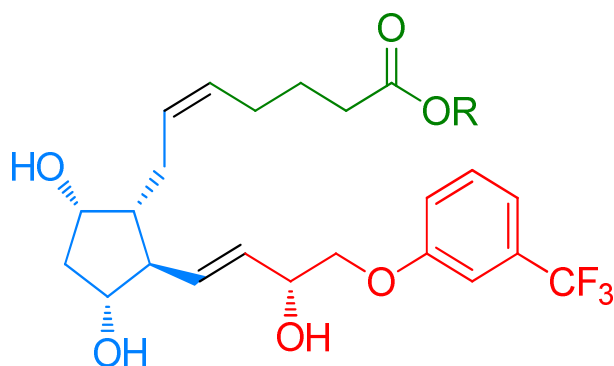
3: R = H, unoprostone

4: R = *i*-Pr, unoprostone isopropyl ester



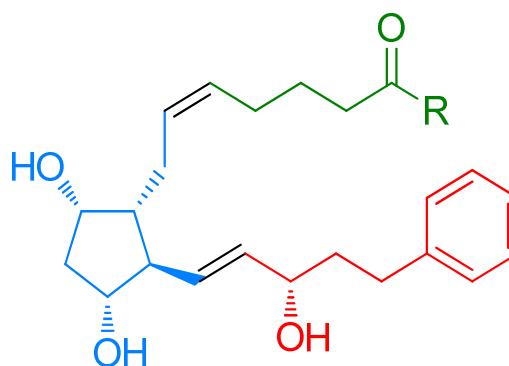
5: R = H, latanoprost acid

6: R = *i*-Pr, latanoprost



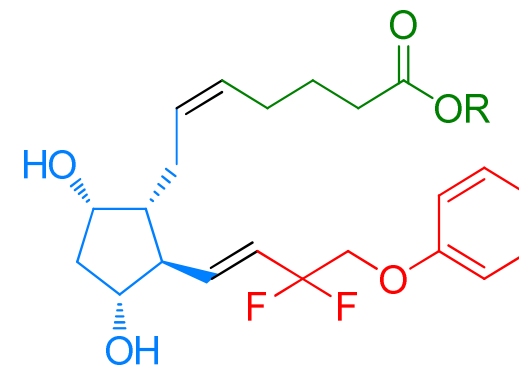
7a: R = H, fluprostenol

8a: R = *i*-Pr, travoprost



9a: R = OH, bimatoprost acid

10a: R = NHEt, bimatoprost

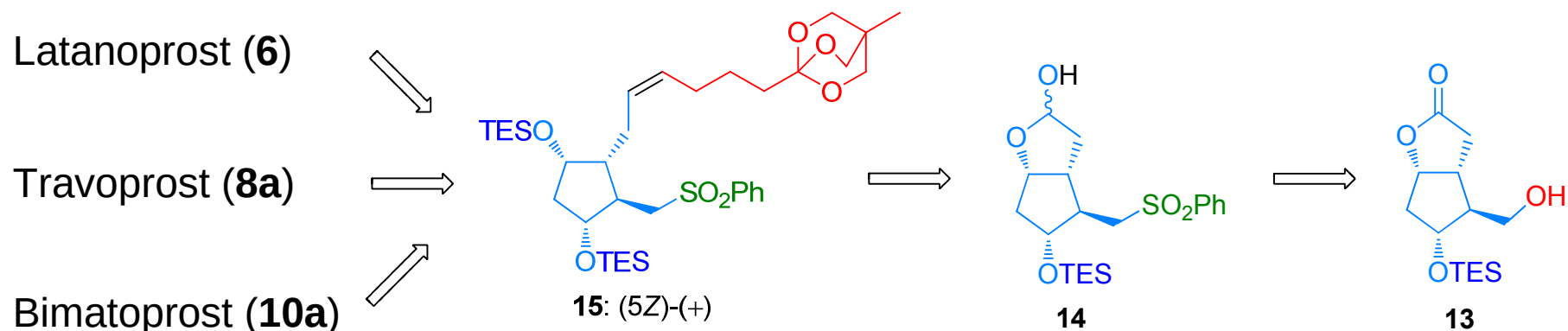


11: R = H, tafluprost acid

12: R = *i*-Pr, tafluprost

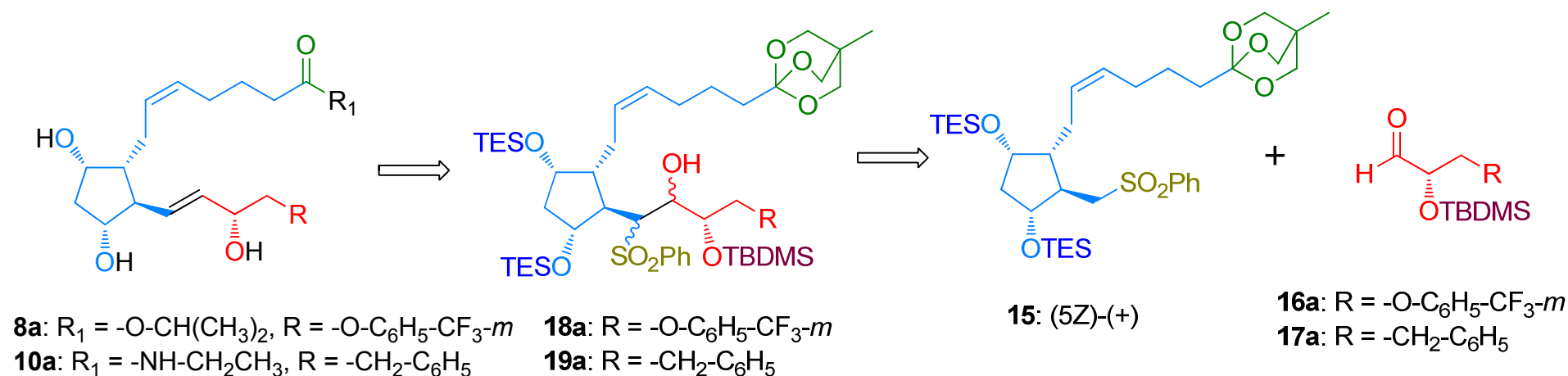
Czy można otrzymać
w sposób konwergentny
serię analogów $\text{PGF}_{2\alpha}$
o wysokiej czystości
diastereomerycznej

Novel convergent strategy of synthesis of prostaglandins F_{2α}



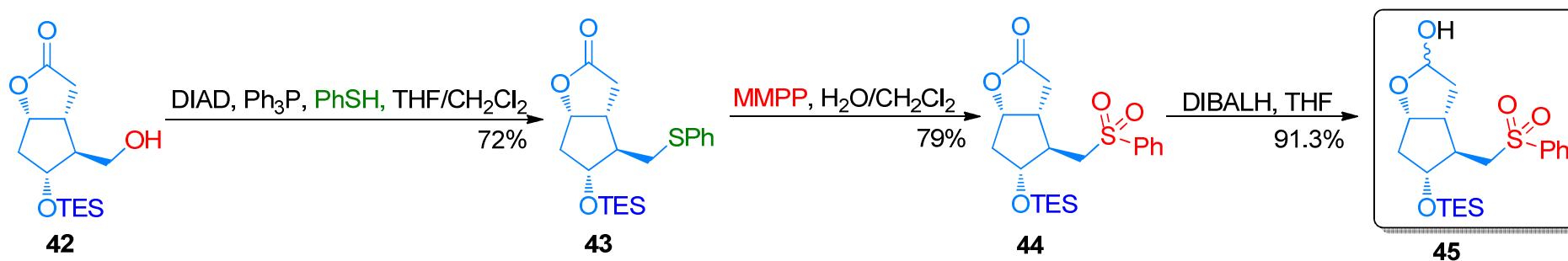
1. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski . *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689 – 703.
2. I. Dams, M. Chodynski, M. Krupa, A. Pietraszek, M. Zezula, P. Cmoch, M. Kosińska, A. Kutner, A novel convergent synthesis of the potent antiglaucoma agent, *Tetrahedron*, **69**, 1634-48 (2013).
3. Dams I, Chodyński M, Krupa M, Pietraszek A, Zezula M, Cmoch P, Kosińska M, Kutner A., [A](#)
4. [Novel Convergent Synthesis of the Antiglaucoma PGF\(2α\) Analogue Bimatoprost.](#) *Chirality*. 2013 Feb 5. doi: 10.1002/chir.22123.
5. Dams I, Wasyluk J, Prost M, Kutner A., [Therapeutic uses of prostaglandin F\(2α\) analogues in ocular disease and novel synthetic strategies,](#) *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013 Jan 23. doi:pii: S1098-8823(13)00002-6.

Novel convergent synthesis of travoprost and bimatoprost

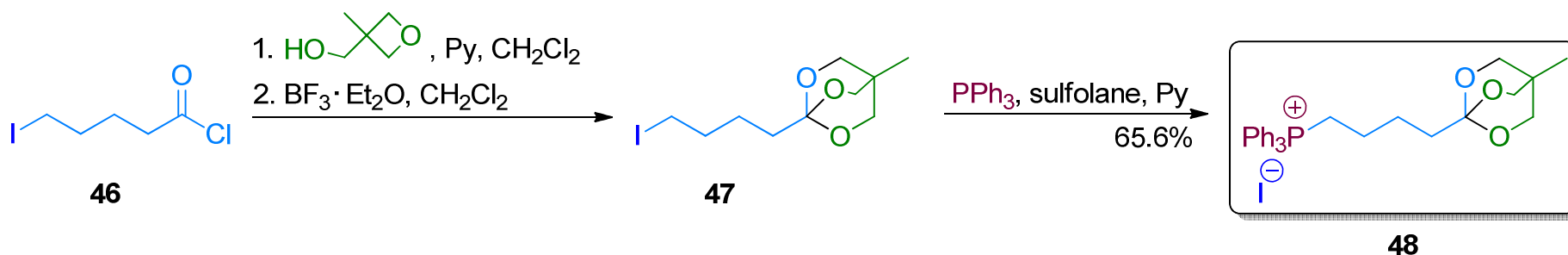


1. Dams, M. Chodyński, A. Kutner, M. Krupa, A. Pietraszek, P. Cmoch, M. Zezula, Optycznie czynne syntony aldehydowe, P-398388, 2012.
2. I. Dams, M. Chodyński, A. Kutner, M. Krupa, A. Pietraszek, P. Cmoch, M. Zezula, Sposób wytwarzania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o strukturze 13,14-en-15-olu, P-398389, 2012.

Synthesis of Corey sulfone

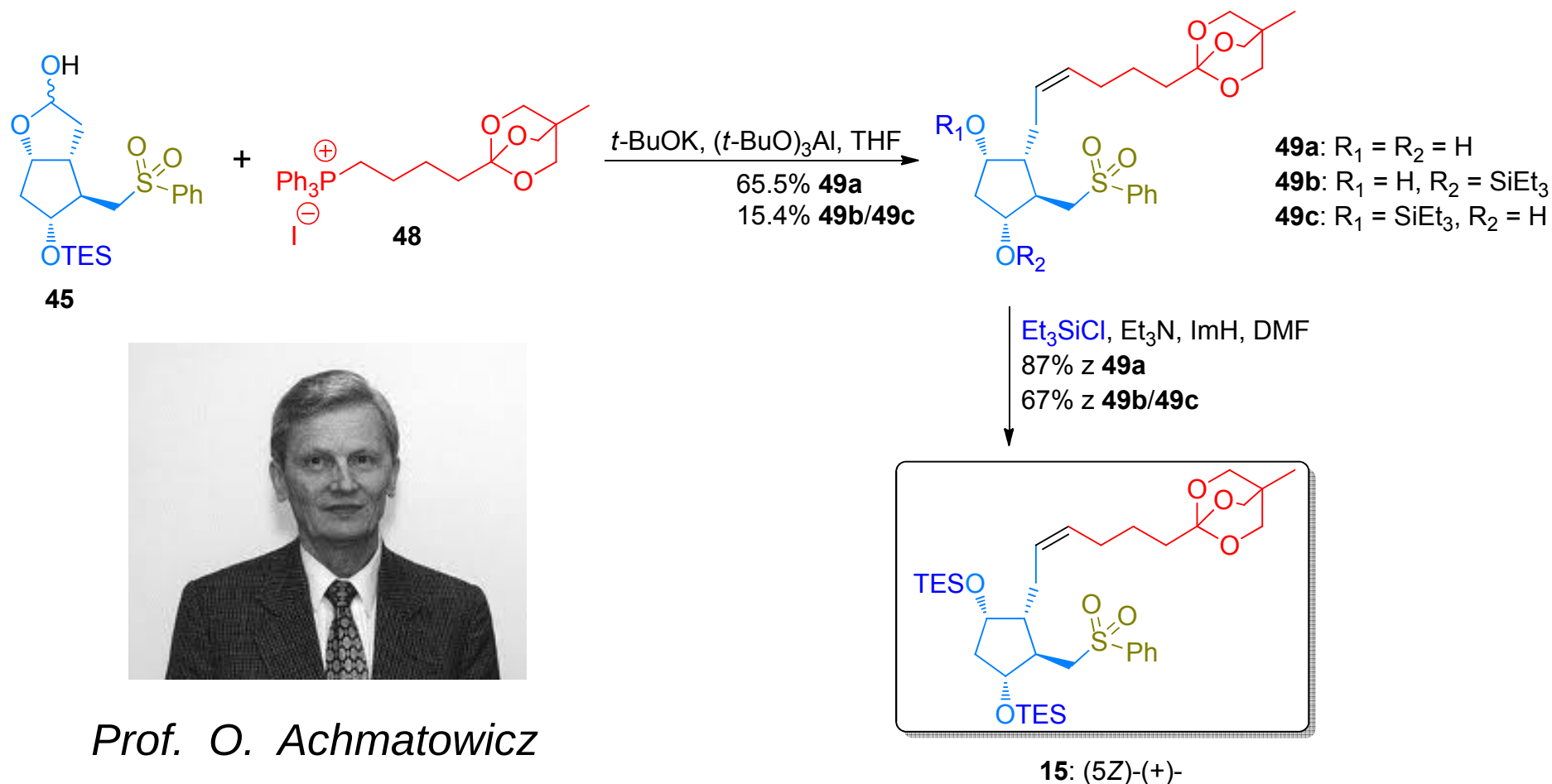


Synthesis of α -chain synthon



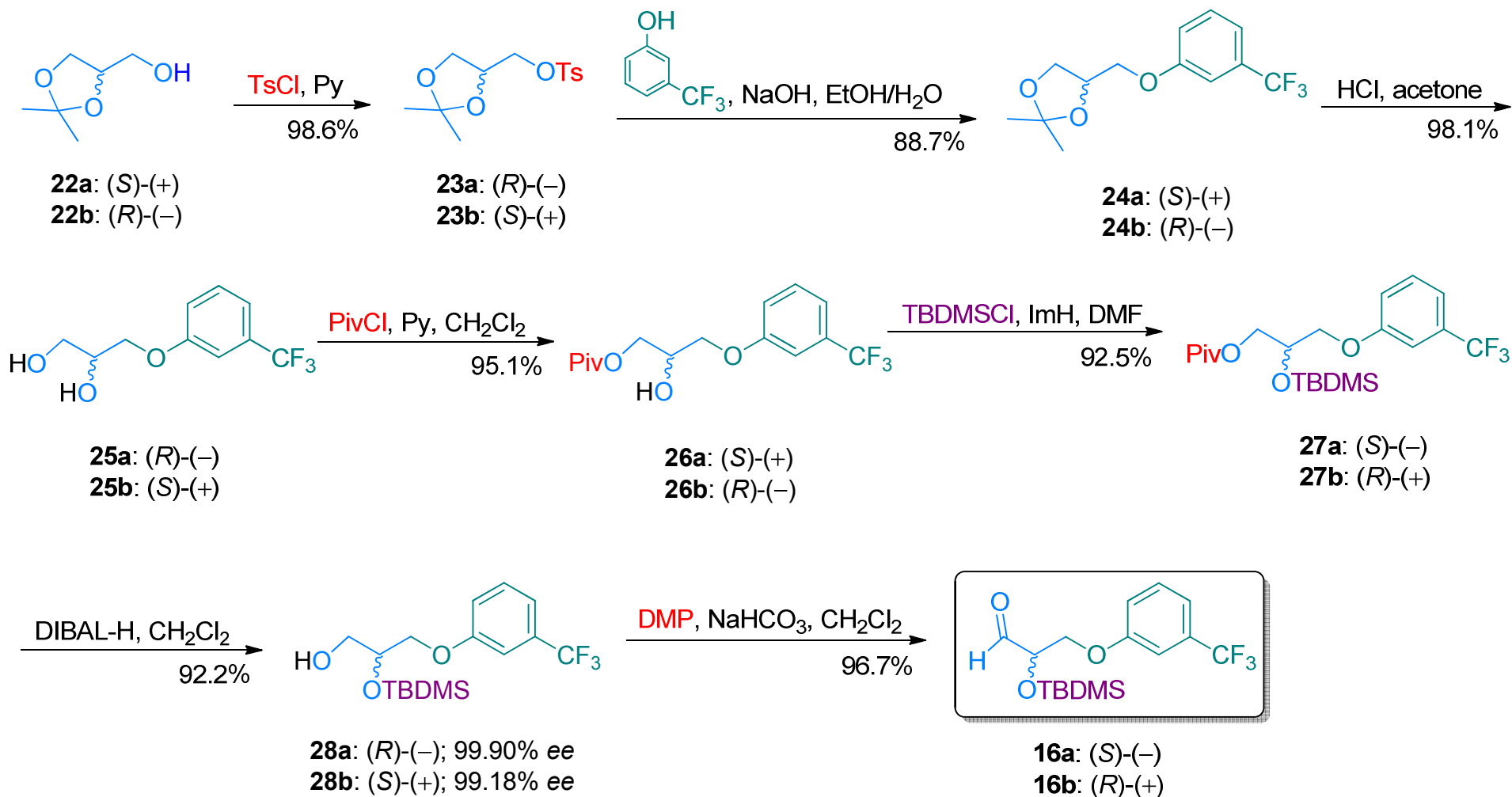
1. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski . *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689 – 703.
2. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski . US 7,897,793 B2; March 1, **2011**.²⁰

Synthesis of prostaglandin sulfone (5Z)-(+)-**(15)**



1. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, **O. Achmatowicz**, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski . *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689 – 703.
2. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski . US Patent no. 7,897,793 B2; March 1, **2011**.

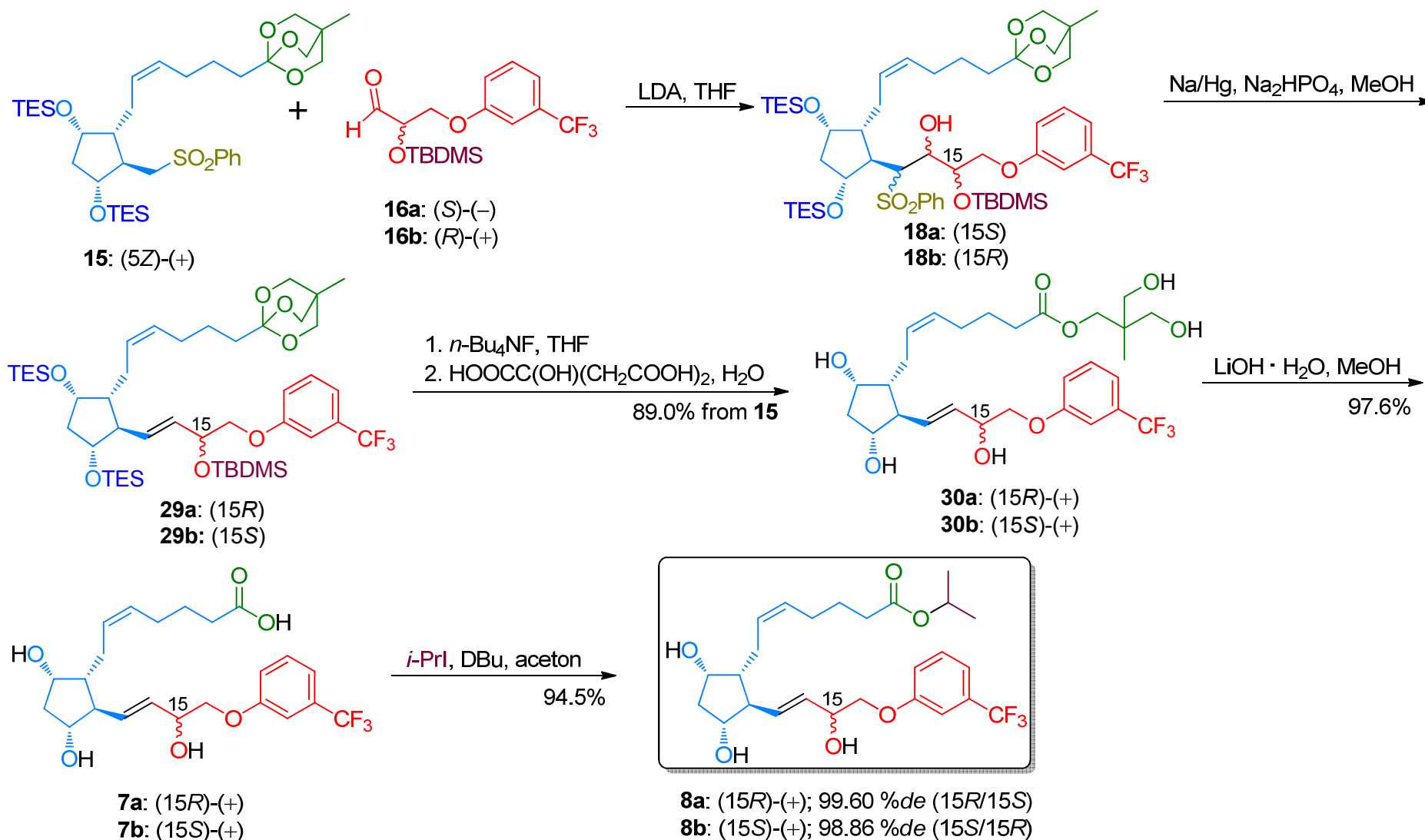
Synthesis of the ω -chain synthon (S)-(-)-**16a** of travoprost and its enantiomer (R)-(+)-**16b**



I. Dams, M. Chodyński, M. Krupa, A. Pietraszek, M. Zezula, P. Cmoch, M. Kosińska, A. Kutner.

Pol. Pat. Appl. March 9th, 2012.

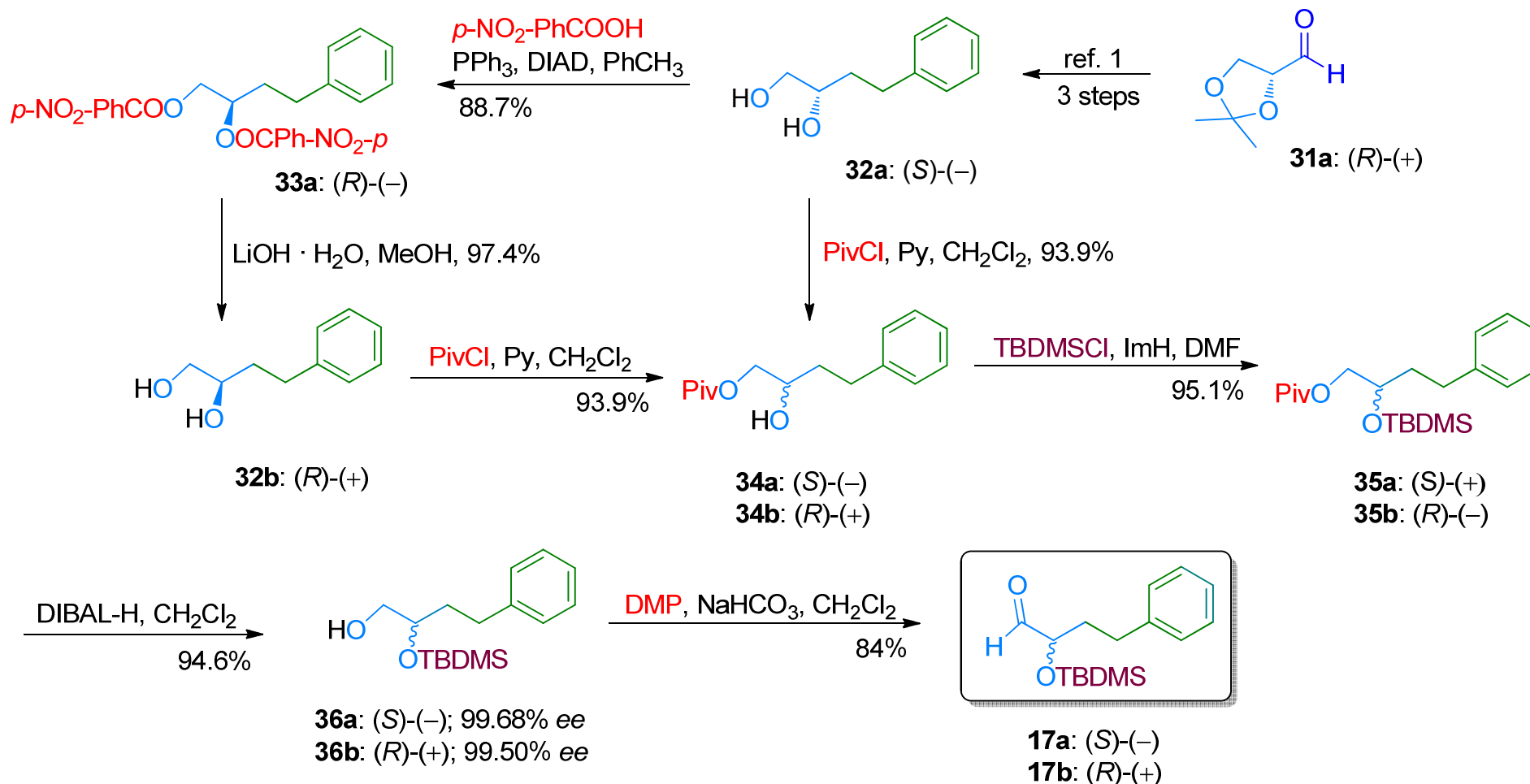
Synthesis of travoprost (**8a**) and its (15*S*)-(+)-*epi* isomer **8b**



I. Dams, M. Chodyński, M. Krupa, A. Pietraszek, M. Zezula, P. Cmocho, M. Kosińska, A. Kutner.

Pol. Pat. Appl. March 9th, 2012.

Synthesis of the ω -chain synthon (S)-(-)-**17a** of bimatoprost and its enantiomer (R)-(+)-**17b**



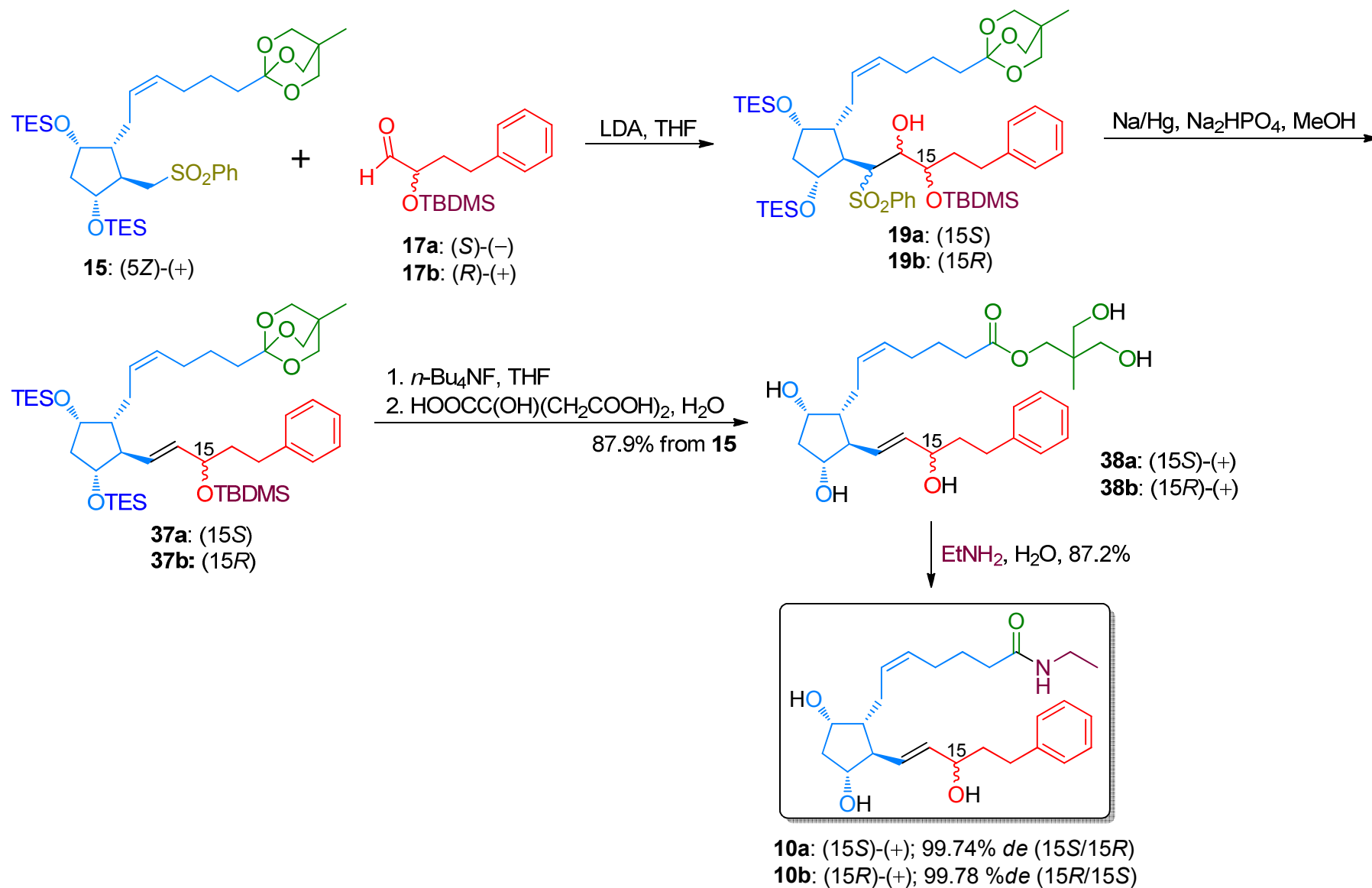
1. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O.

Zegrocka-Stendel, P. Gołbiewski . *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689 – 703.

2. I. Dams, M. Chodyński, M. Krupa, A. Pietraszek. M. Zezula, P. Cmocho, M. Kosińska, A. Kutner. *Pol. Pat. Appl.*

March 9th, 2012.

Synthesis of **bimatoprost (10a)** and its (15*R*)-(+)-*epi* isomer **10b**

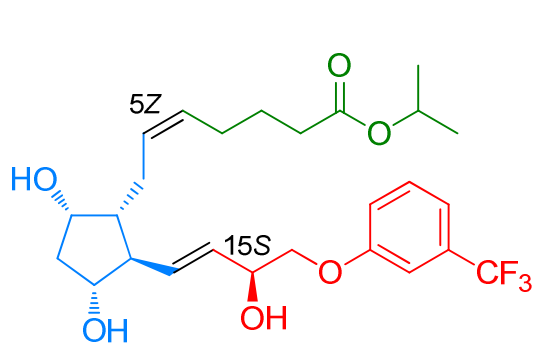


I. Dams, M. Chodyński, M. Krupa, A. Pietraszek. M. Zezula, P. Cmoch, M. Kosińska, A. Kutner.

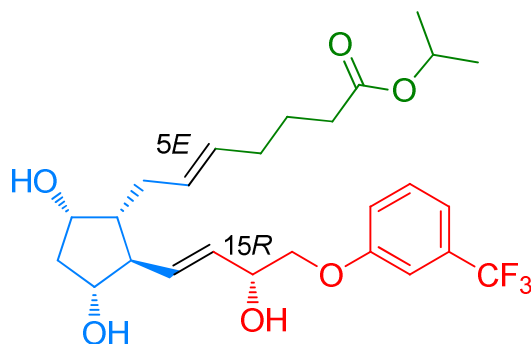
Pol. Pat. Appl. March 9th, 2012.

Structures of key impurities

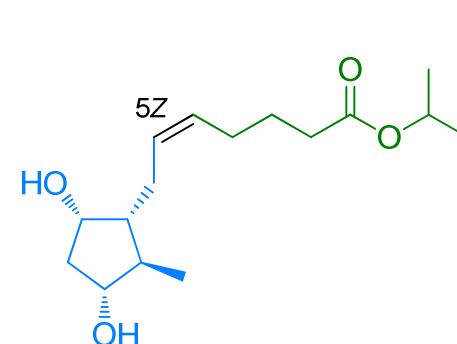
Travoprost



8b: (5Z,15S)-(+)

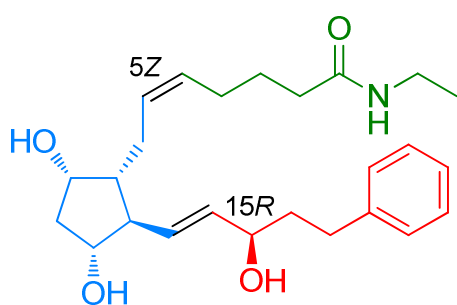


8c: (5E,15R)-(+)

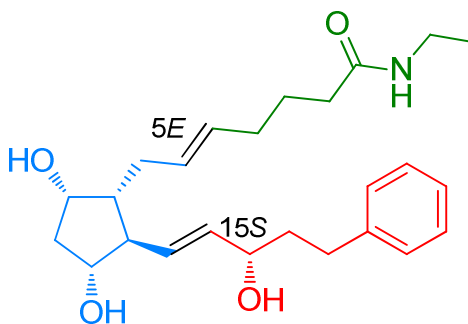


20: (5Z)-(+)

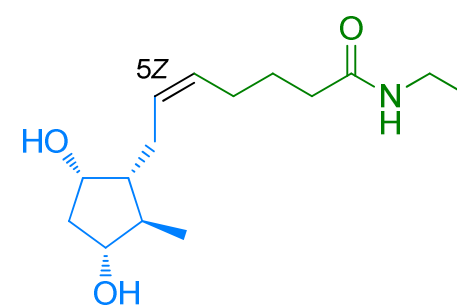
Bimatoprost



10b: (5Z,15R)-(+)

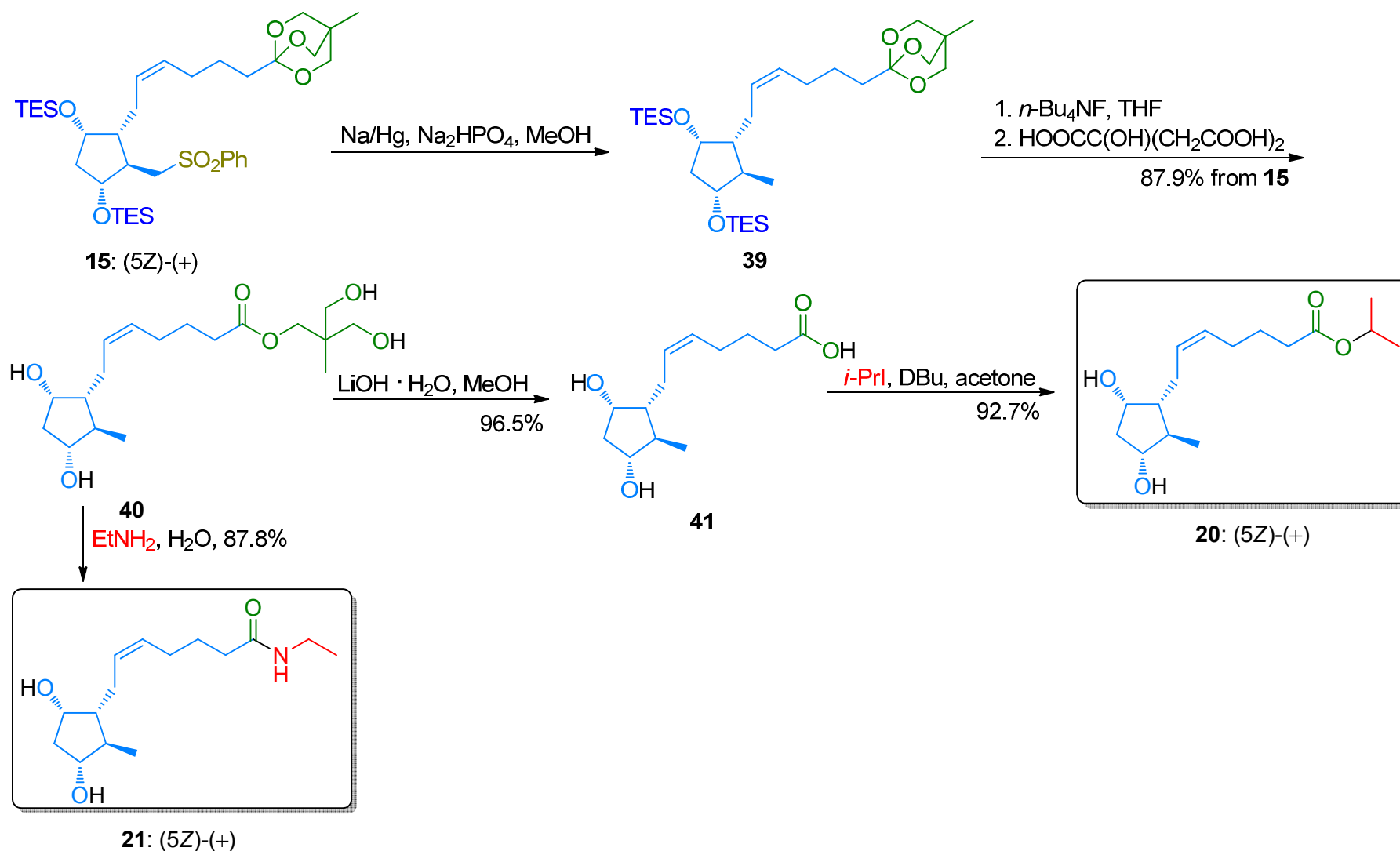


10c: (5E,15S)-(+)



21: (5Z)-(+)

Synthesis of new impurities of travoprost and bimatoprost



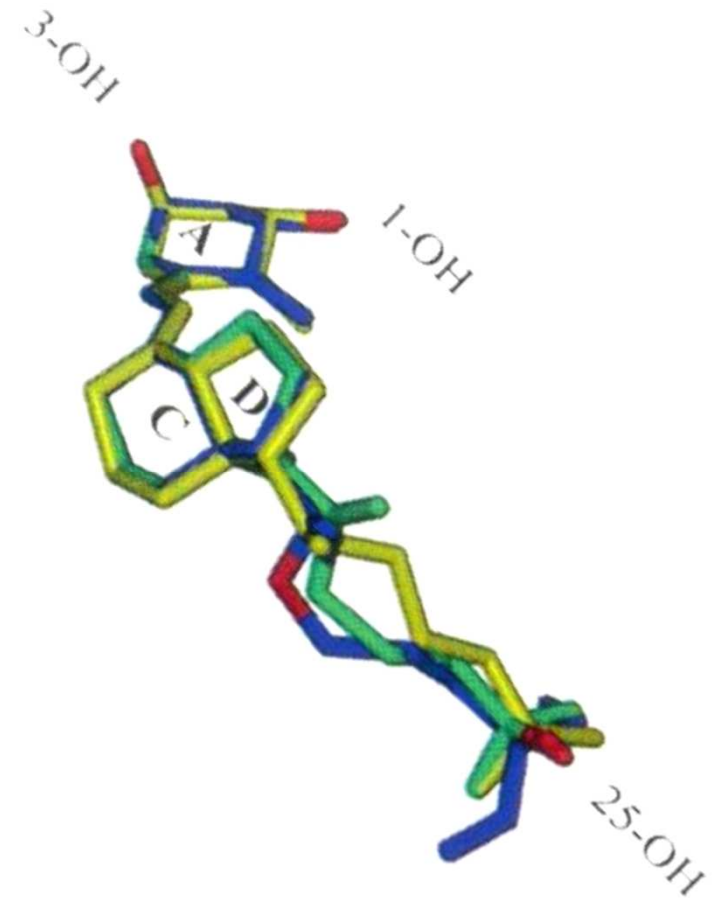
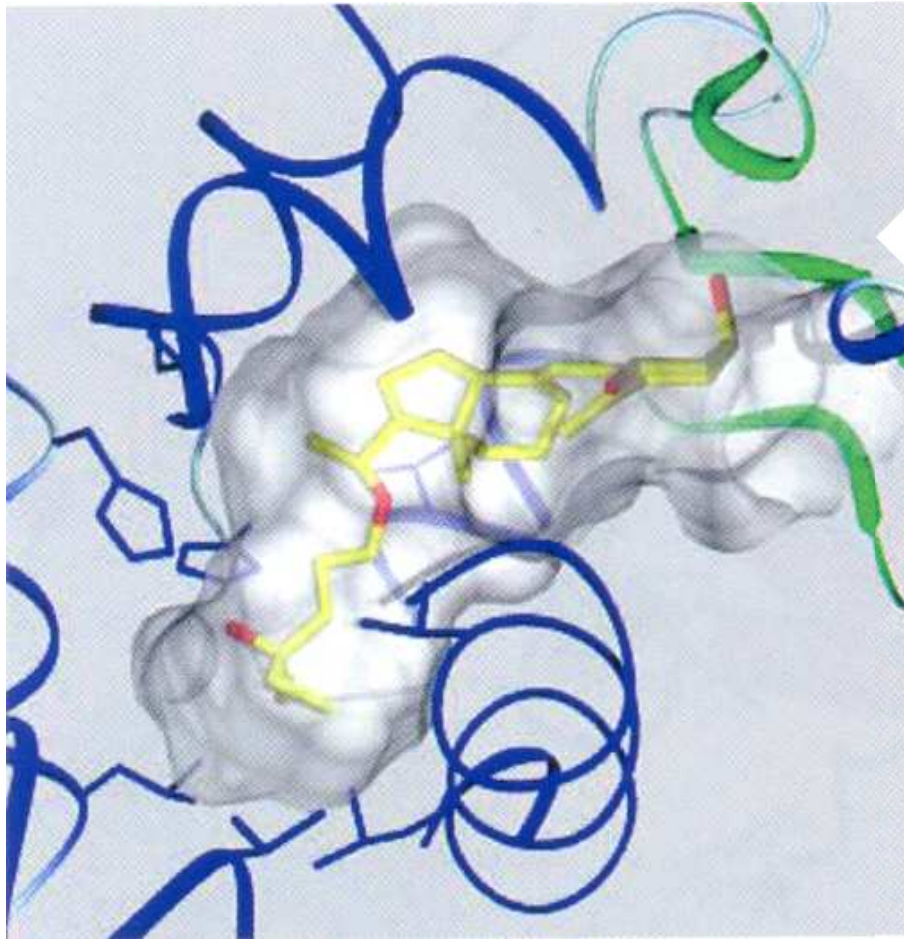
I. Dams, M. Chodyński, M. Krupa, A. Pietraszek, M. Zezula, P. Cmoch, M. Kosińska, A. Kutner.
Pol. Pat. Appl. March 9th, 2012.

Synteza prostaglandyn - podsumowanie

- Okazało się możliwe opracowanie konwergentnej syntezy analogów prostaglandyny $\text{PGF}_{2\alpha}$ o wysokiej czystości farmaceutycznej
- W strategii konwergentnej nowy sulfon laktonu Corey'a jest kondensowany najpierw z fragmentem łańcucha alfa
- Otrzymany w ten sposób nowy zaawansowany półprodukt jest wykorzystany w syntezie serii analogów zmodyfikowanych w łańcuchu omega
- Nowe fragmenty łańcucha omega, o wysokiej czystości optycznej, można otrzymać z puli chiralnych związków naturalnych, a następnie dołączyć do zaawansowanego półproduktu do otrzymania końcowych analogów
- Nowa strategia została zilustrowana na przykładzie syntezy analogów $\text{PGF}_{2\alpha}$ (latanoprost, travoprost i bimatoprost)

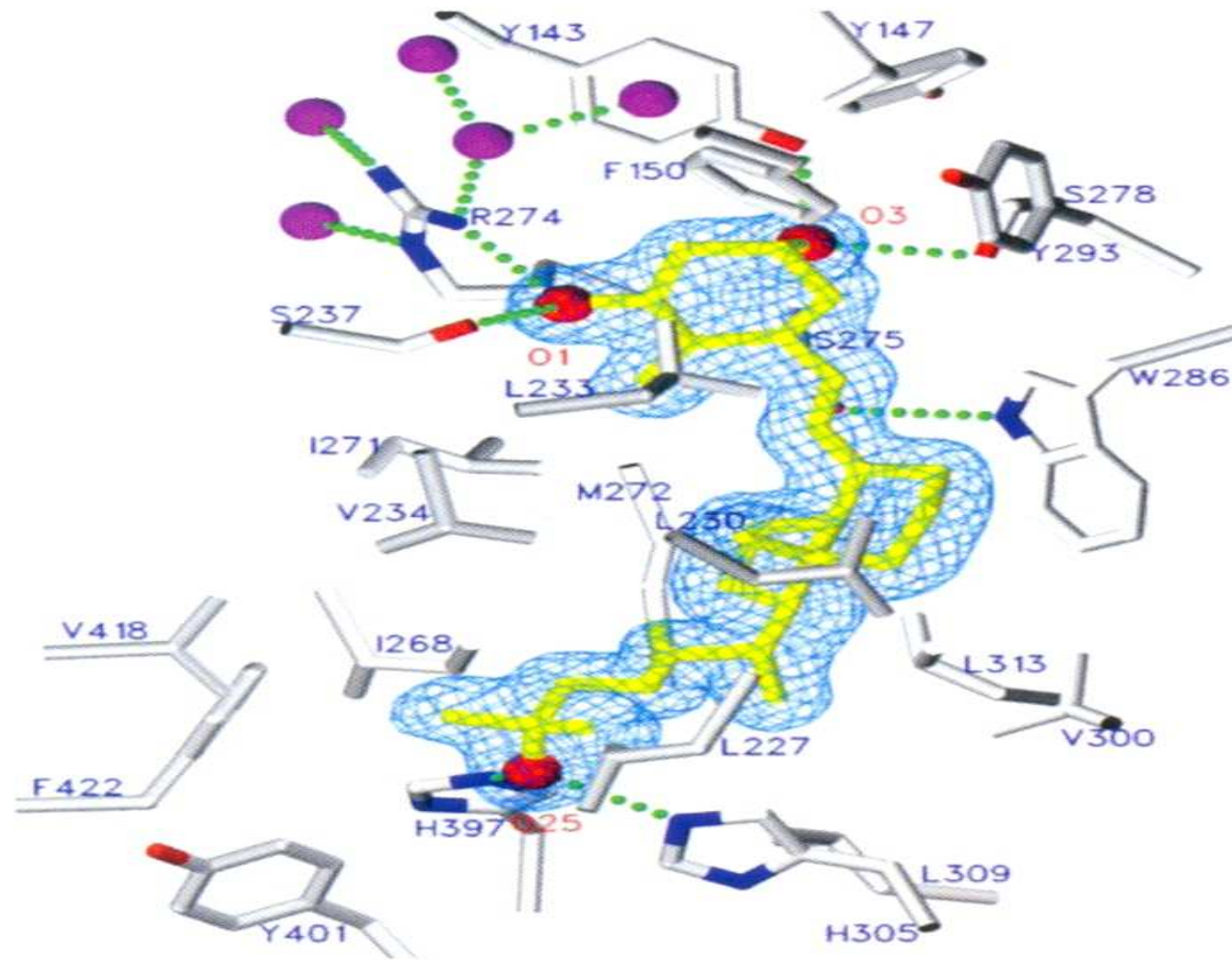
- Czystość diastereomeryczna analogów na C-15 ,
otrzymanych nową metodą, spełnia
wymagania farmaceutyczne
- Nowa strategia pozwala na syntezę nowych
analogów prostaglandyny F_{2a}
zmodyfikowanych w alifatycznych łańcuchach
bocznych

Superimposed crystal structures of 1,25-(OH)₂D₃ and 20-*epi* analogs bound to LBD of VDR



N. Rochel, D. Moras, Structural basis for ligand activity in VDR, Vitamin D, Elsevier, 171-191, 2011

Electron density map of 1,25-(OH)₂D₃ in hVDR Δ binding pocket



N. Rochel, D. Moras, Structural basis for ligand activity in VDR, Vitamin D, Elsevier, 171-191, 2011

Polimorfizm substancji farmaceutycznych

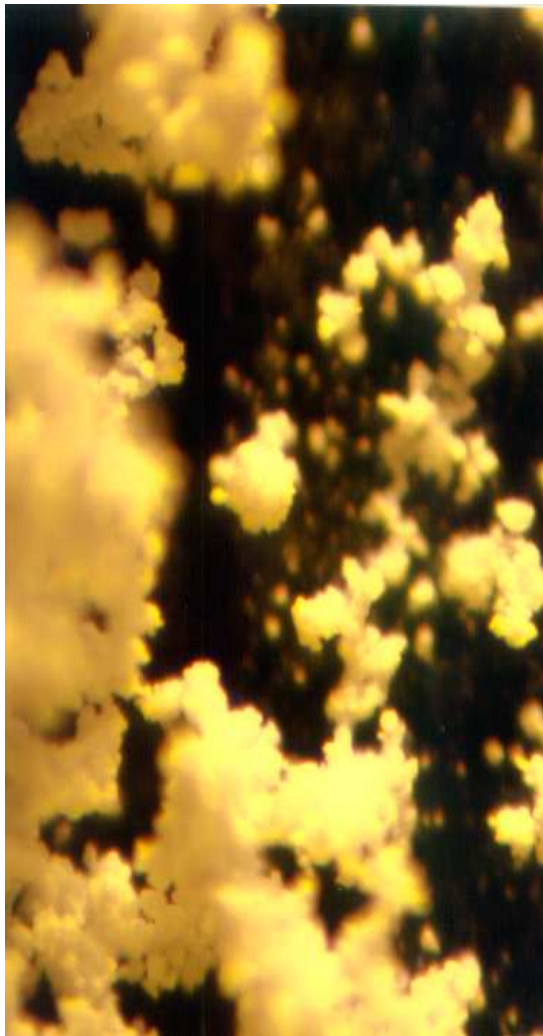
- krystaliczne substancje farmaceutyczne
- różna kinetyka uwalniania substancji czynnej z postaci leku
- analiza form chronionych patentem podstawowym i późniejszymi patentami
- wytworzenie i identyfikacja wszystkich znanych form polimorficznych
- diagnostyka polimorfizmu – wybór i opracowanie metod analitycznych
- generowanie nowych form polimorficznych
- **ochrona patentowa** nowych form lub metod wytwarzania znanych form

S. Randzio, A. Kutner, *J. Phys. Chem.* **112**, 1435-1444 (2008)

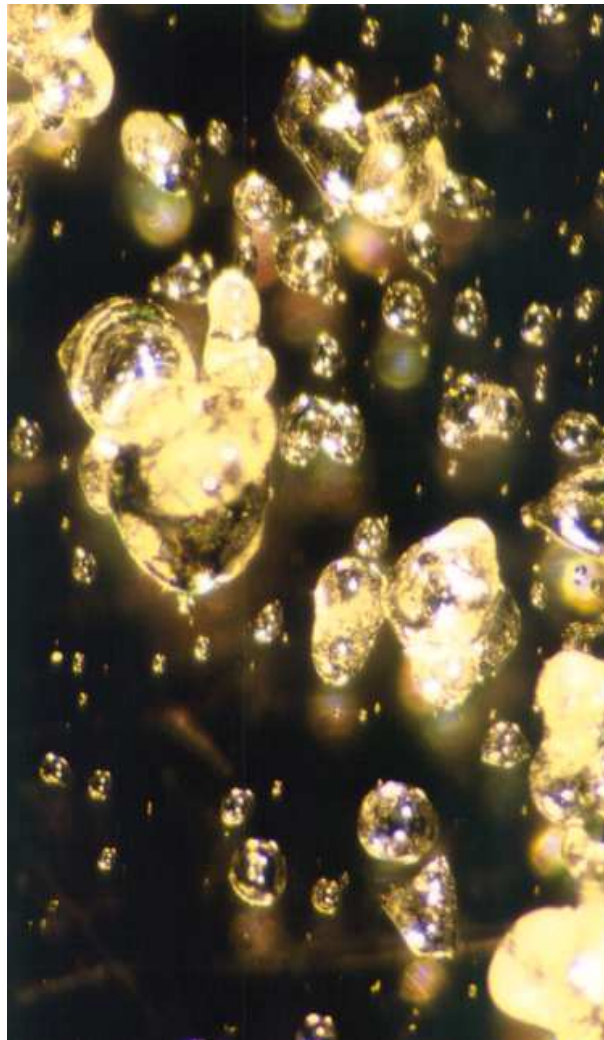
K. Woźniak, A. Kutner, in. *J. Pharm. Sci.*, 2013, doi: 10.1002/jps.23701

Mikroskopia optyczna polimorfów

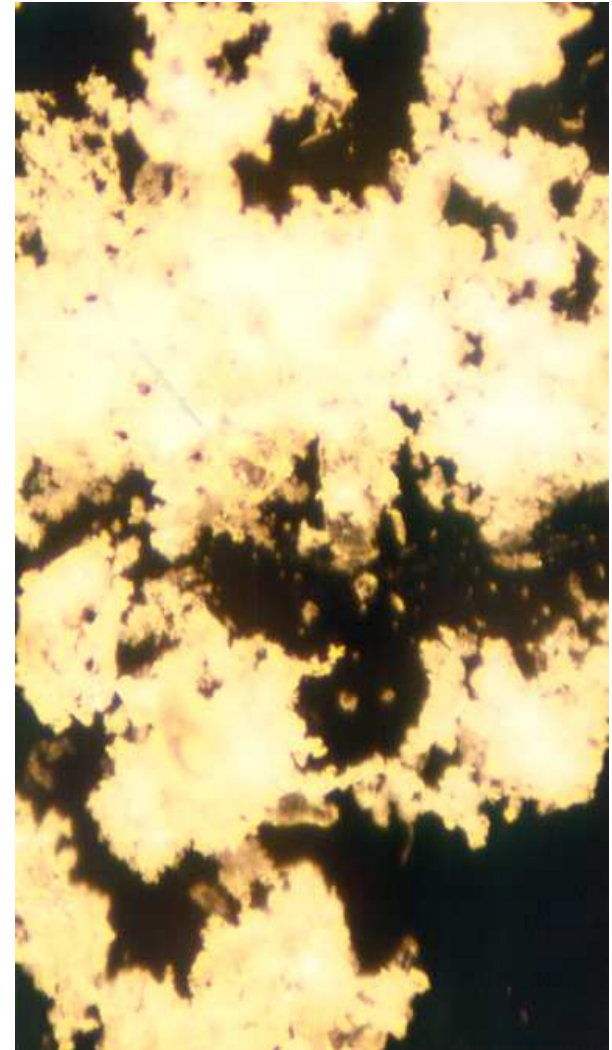
forma I



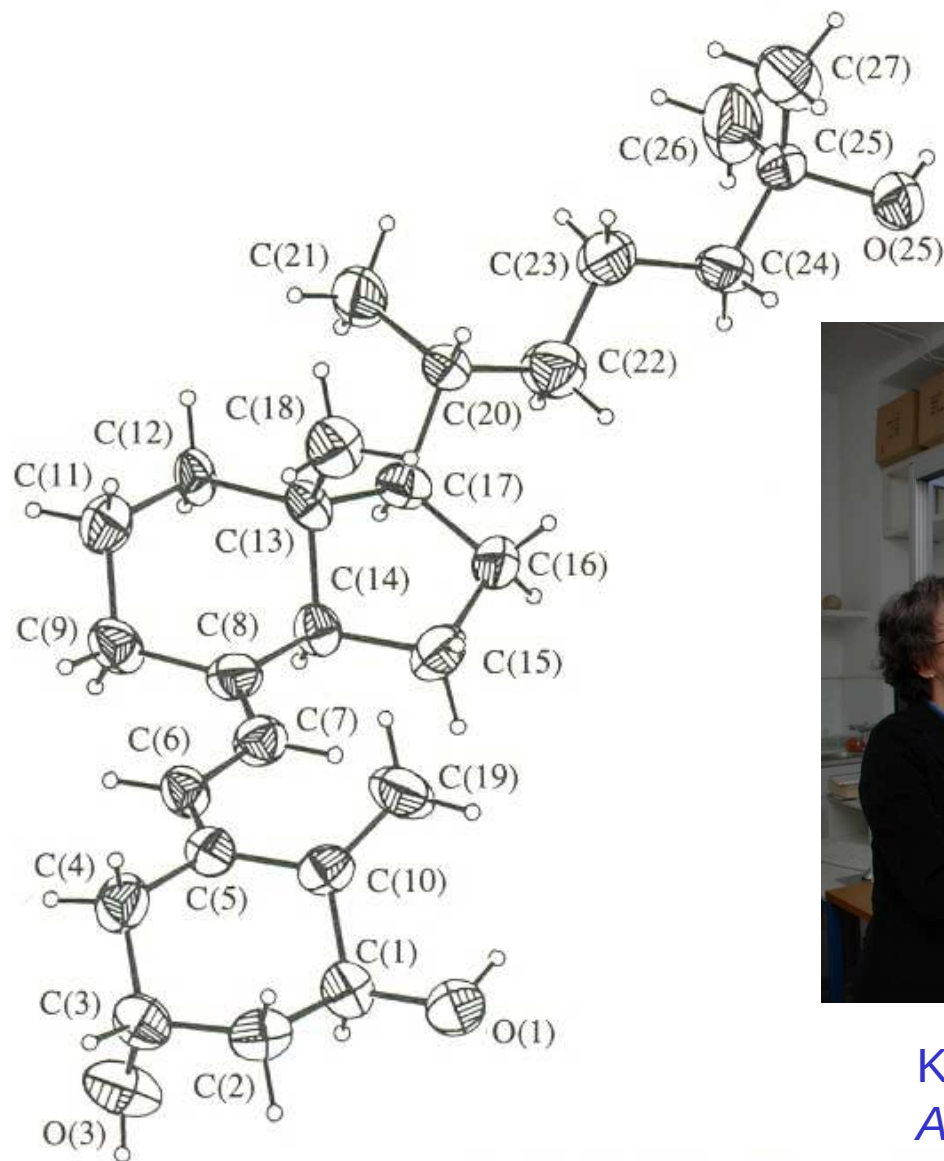
forma amorficzna



forma II



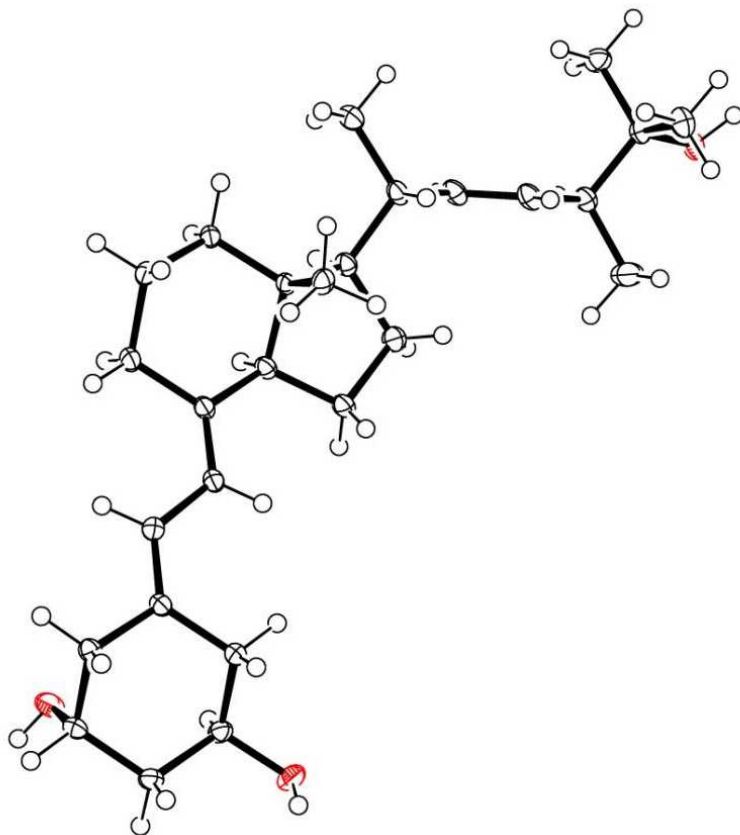
Molecular structure of 1,25-dihydroxyvitamin D₃



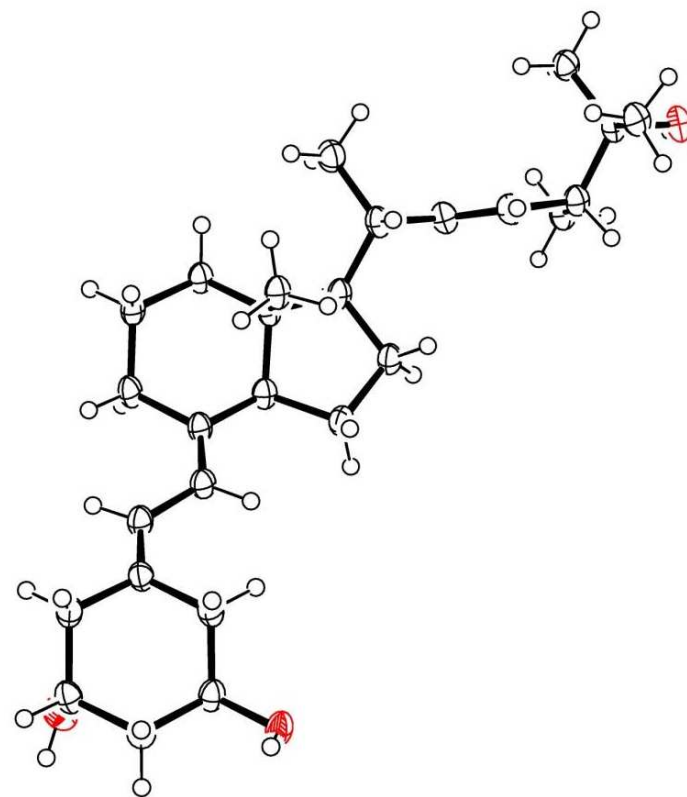
Kinga Suwinska and Andrzej Kutner
*Acta Cryst. B*52, Part 3 (June 1996)

Fig. 1. The molecular structure of 1,25-(OH)₂D₃. Thermal displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level (*ORTEP*II; Johnson, 1976).

Molecular structures of 19-*nor* analogs of vitamin D



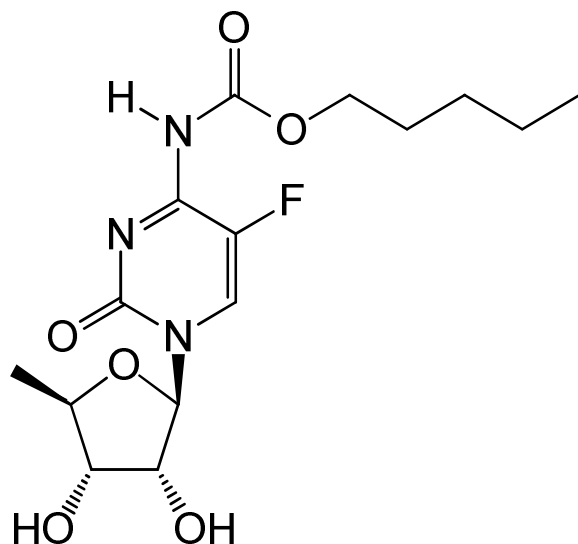
Paricalcitol (PRI-5100)



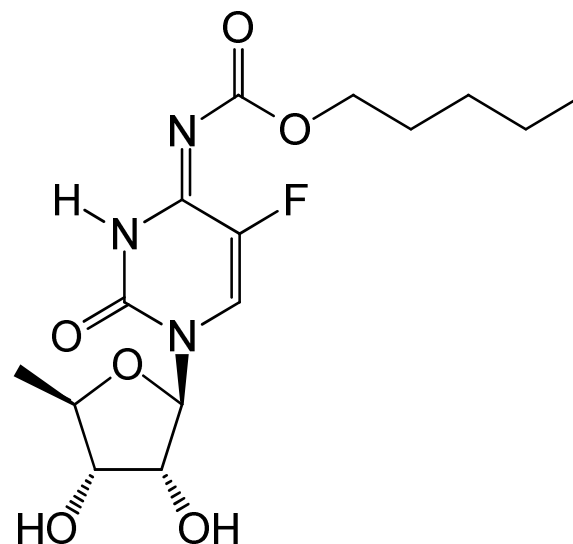
24*R* – Paricalcitol (PRI-5101)

A. Kutner, K. Woźniak, i in., Steroids, 2013, in press
[2013http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.06.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.06.001)

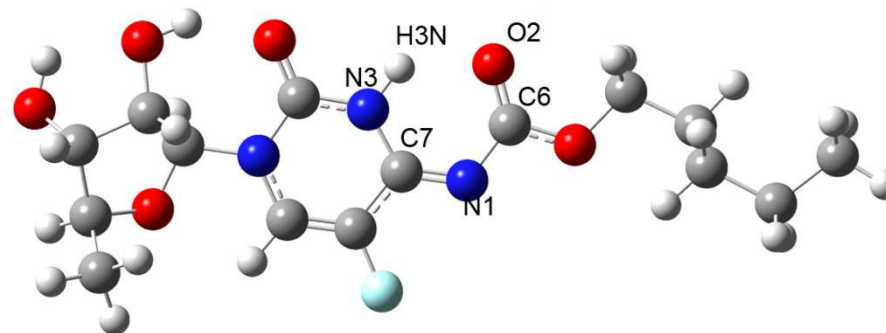
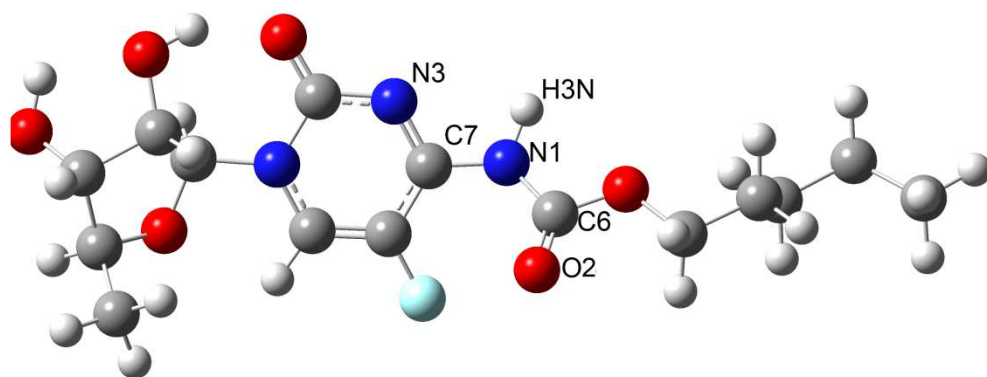
Struktury tautomeryczne capecitabine



1

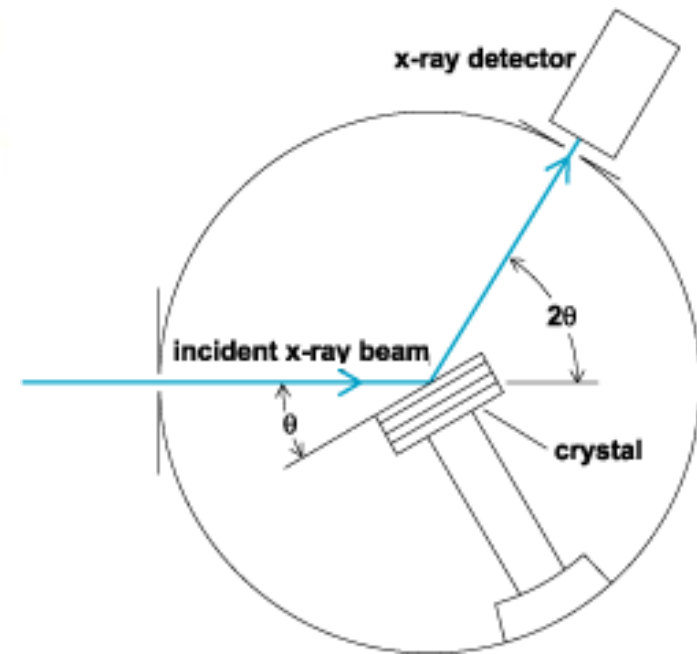
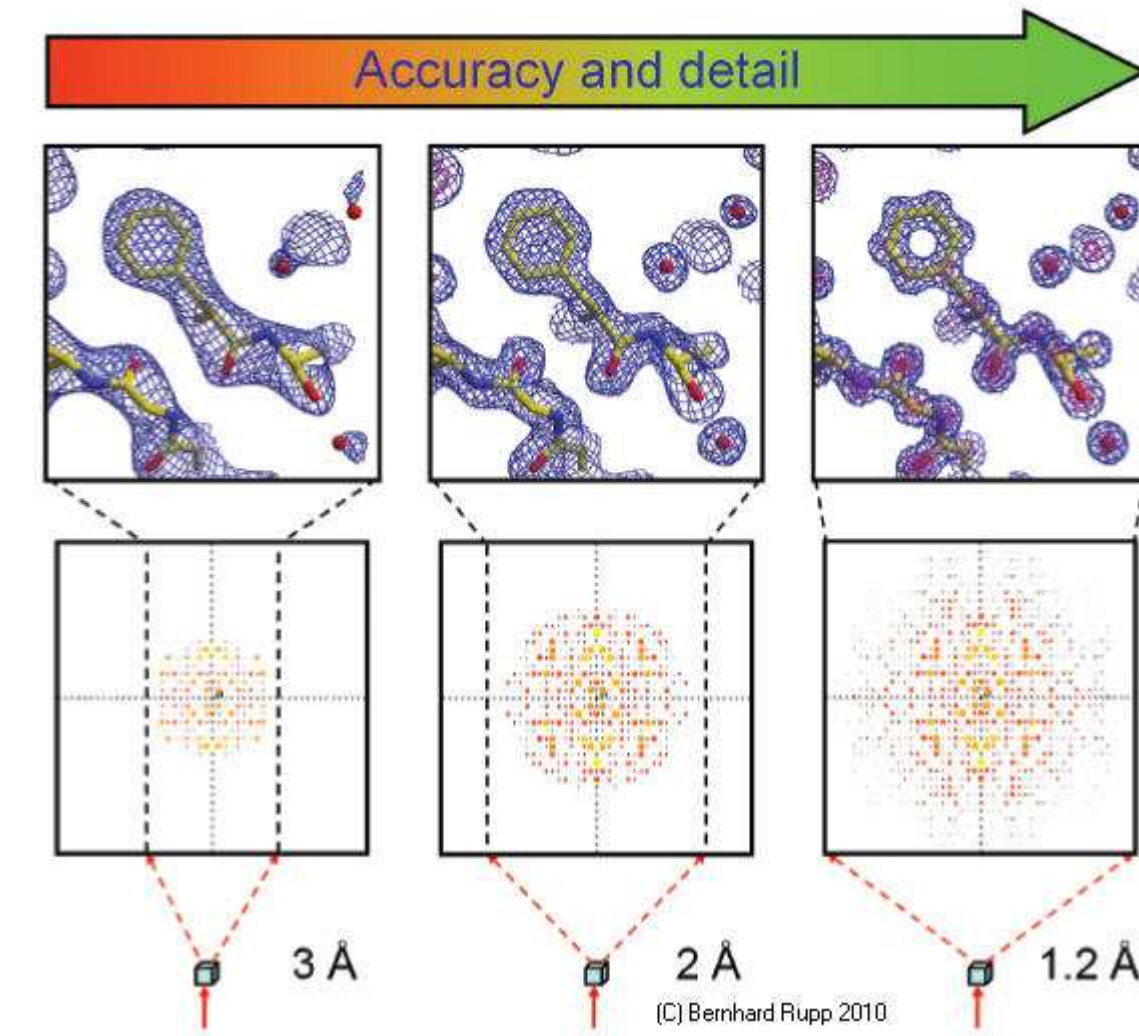


3



M. Malińska, P. Krzeczyński, E. Czerniec-Michalik, K. Trzcińska,
P. Cmoch, A. Kutner, K. Woźniak, *J. Pharm. Sci.* 2013,

High-resolution diffraction data



$$\lambda = 2d \sin \theta$$

$\theta_{\text{MoK}\alpha}$ 7°

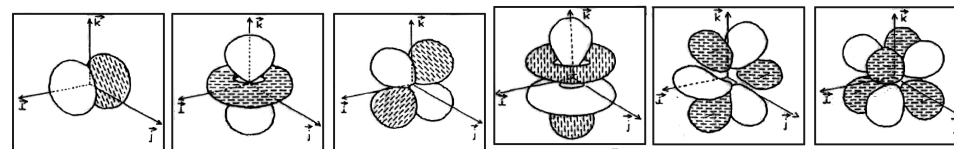
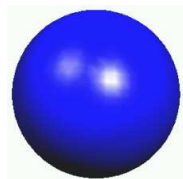
10°

17°

<http://www.ruppweb.org/xray/resolution.html>

Multipolar model – beyond spherical model

$$\rho^{atom}(\mathbf{r}) = P_c \rho^{core}(\mathbf{r}) + P_v \kappa^3 \rho^{valence}(\kappa \mathbf{r}) + \sum_{l=0}^{l(\max)} \kappa'^3 R_l(\kappa' \zeta r) \sum_{m=0}^l \sum_p P_{lmp} d_{lmp}(\theta, \varphi)$$



Prof. Phillip Coppens



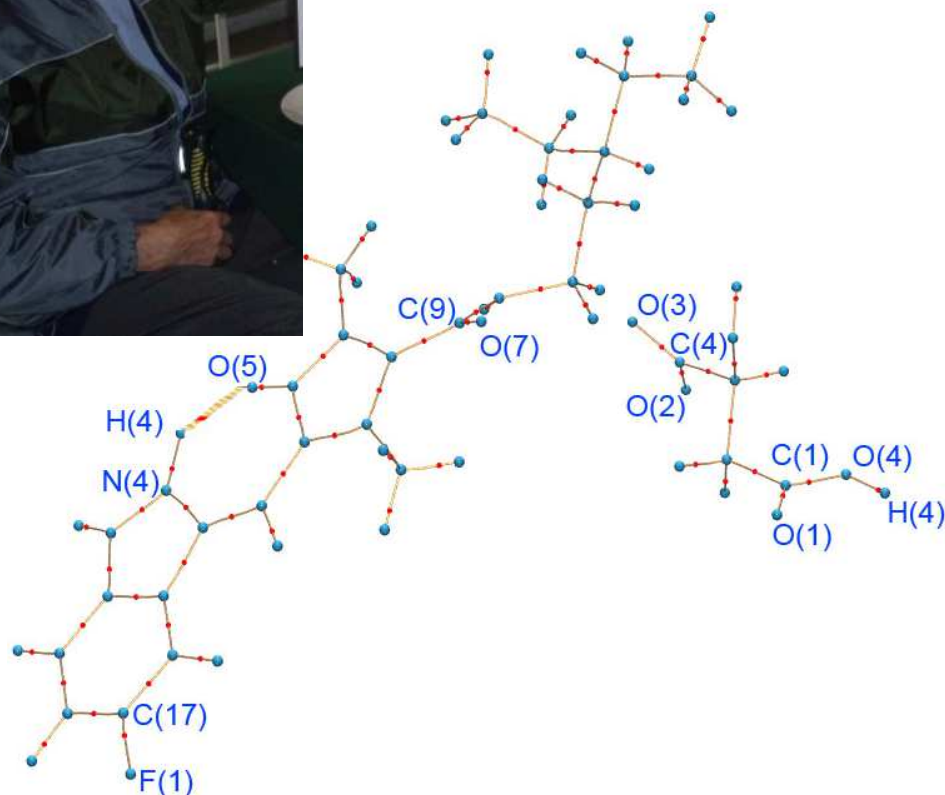
N.K. Hansen & P. Coppens (1978). *Acta Cryst.* **A34**, 909-921
 P.M. Dominiak, P. Coppens, et al., (2009) *Acta Cryst.* **D65**, 485
 A.A. Hoser, K. Woźniak, et al., (2010) *CG&D* **10**, 5092-5104
 A. Makal, K. Woźniak, et al., *Dalton Trans.* (2011) **40**, 421-430

Topological analysis of solid state structures

Bader's Atoms-in-Molecules (AIM) theory



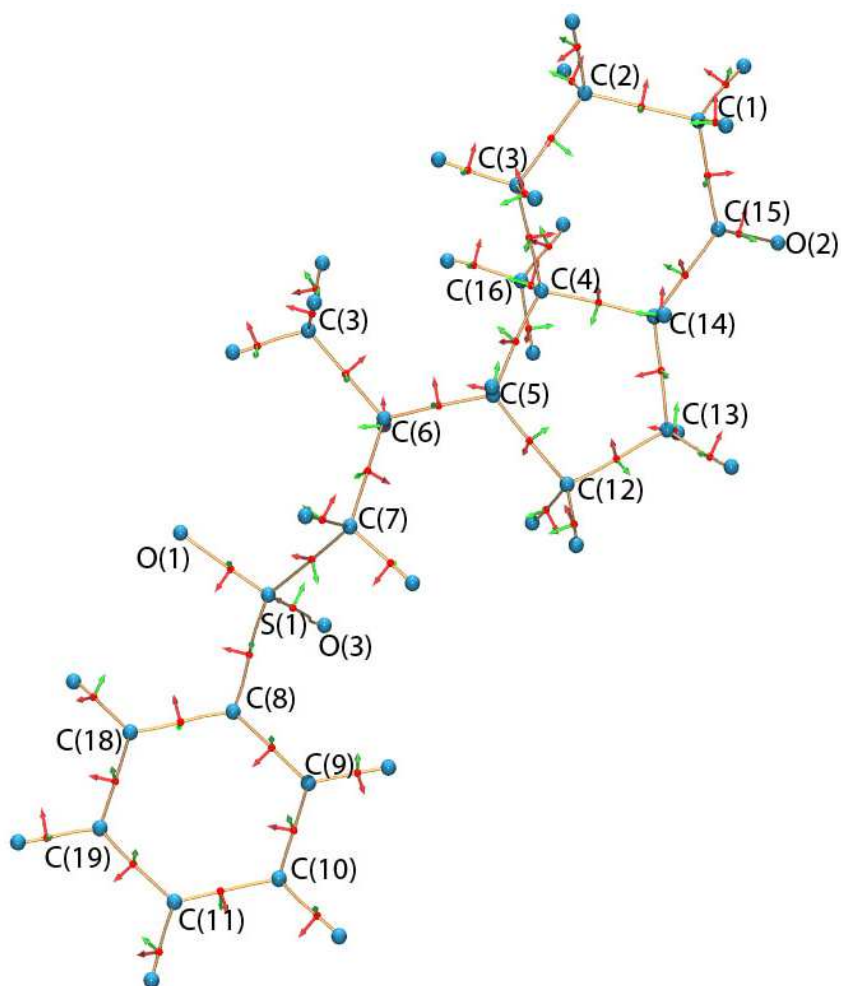
Prof. Richard Bader



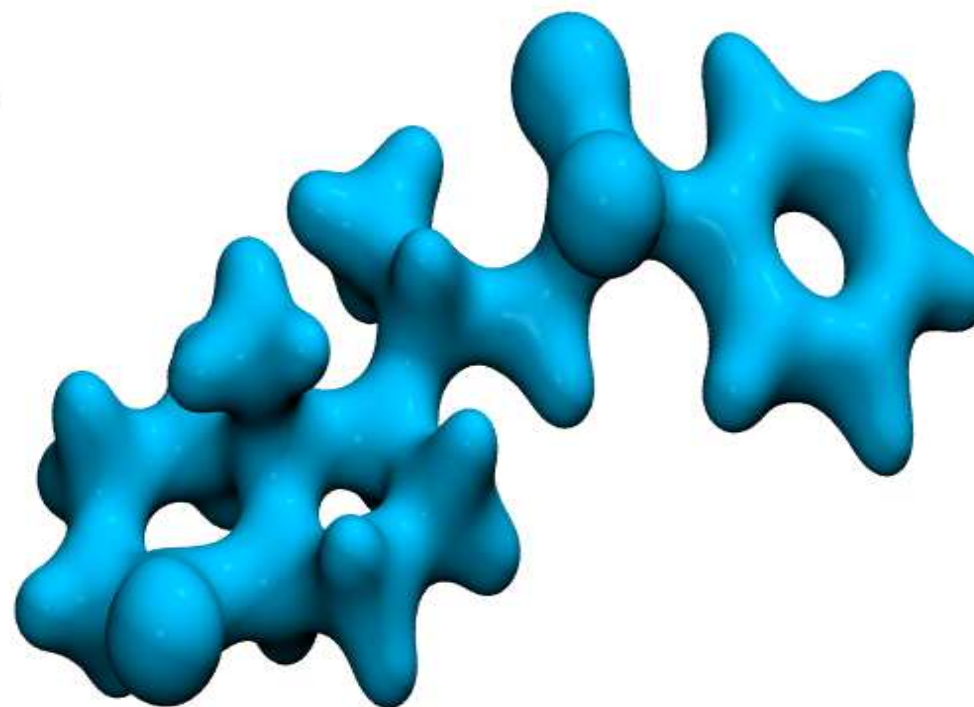
Bond critical points (BCP)

Atom1	Atom2	ρ [e/A ³]	Laplacian [e/A ⁵]
F(1)-C(17)		1.7(1)	-12.1(1)
O(1)-C(1)		3.07(4)	-41.9(2)
O(2)-C(4)		2.77(4)	-34.5(2)
O(3)-C(4)		2.80(4)	-37.7(2)
O(4)-C(1)		2.39(4)	-23.7(1)
O(4)-H(4)		1.8(1)	-48.3(9)
O(5)-C(21)		2.93(4)	-39.3(1)
O(6)-C(3)		1.94(3)	-14.4(1)
O(6)-H(6)		2.6(1)	-76.8(1)
O(7)-C(9)		2.81(4)	-33.9(2)
H(6)-X2_O(2)		0.22(6)	0.3(1)
H(1)-X2_O(2)		0.37(6)	0.2(3)
H(4A)-O(5)		0.26(5)	2.7(1)
H(4)-X1_O(3)		0.61(9)	-3.3(4)
H(3)-X1_O(7)		0.21(7)	0.2(2)

Synthon CD - high-resolution diffraction data



Bond critical points



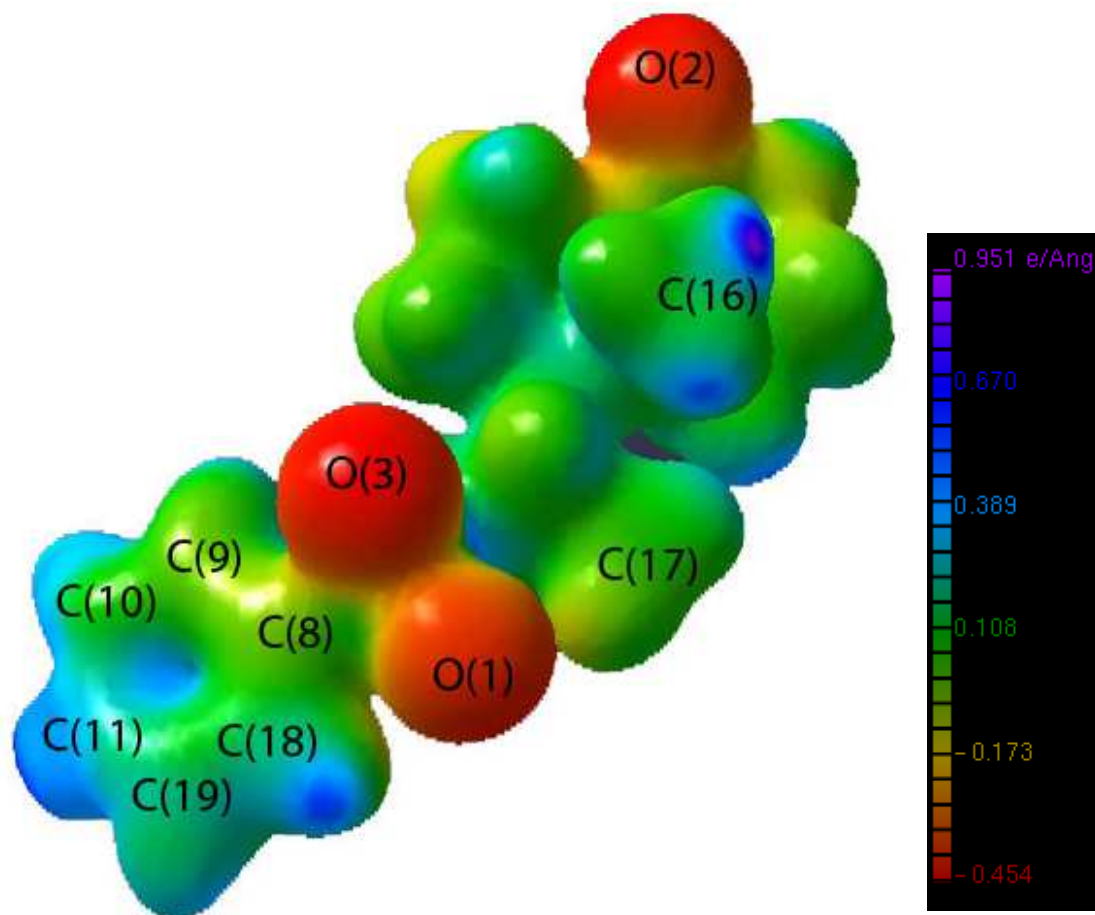
3D electron density map
isovalue = 0.1 eA⁻³

Synthon CD - electrostatic potential

$$\Phi(\mathbf{r}') = \sum_M \frac{Z_M}{|\mathbf{R}_M - \mathbf{r}'|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}$$

Z_M – charge of nucleus M located at $\mathbf{R}_M$

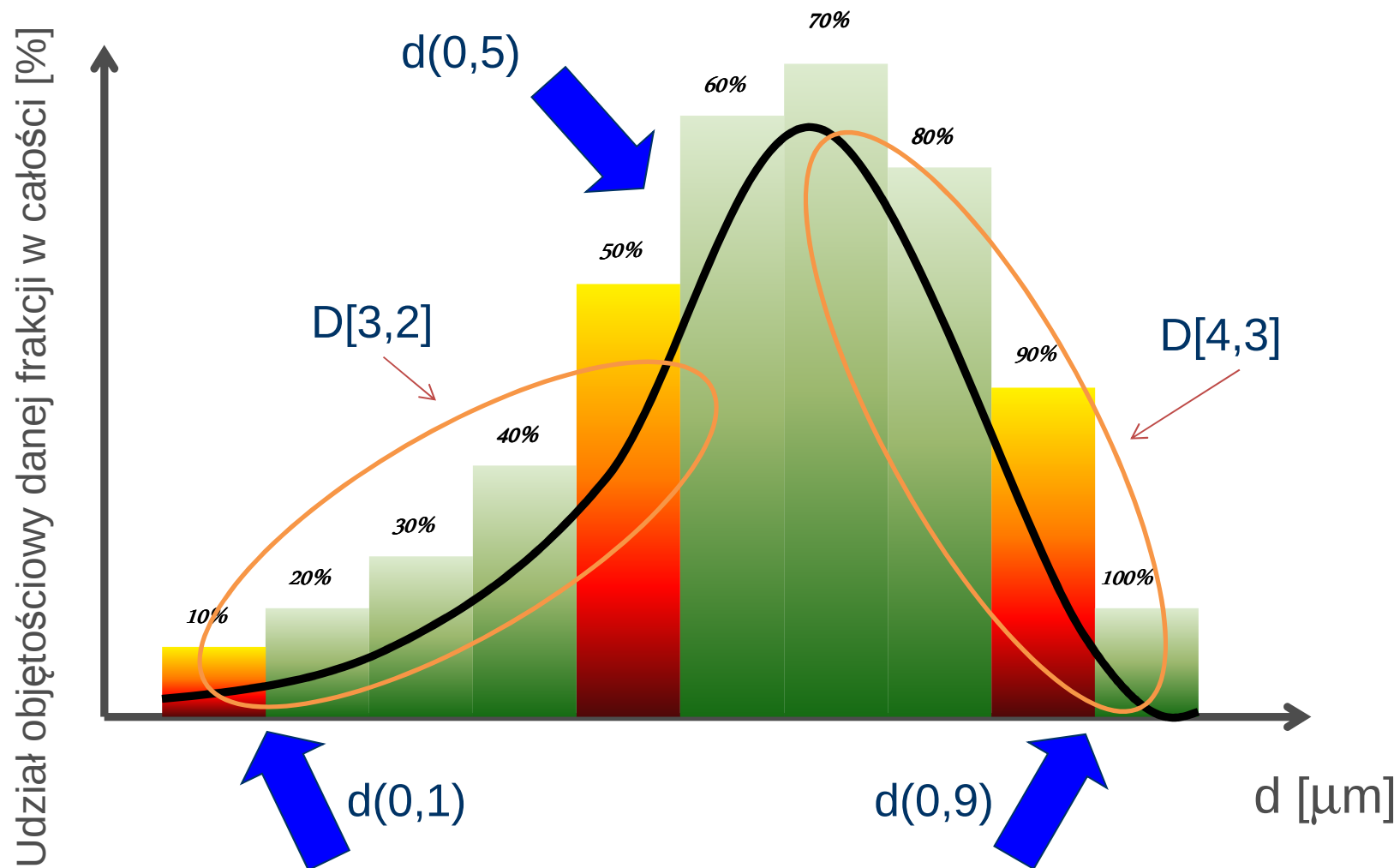
Atom charges			
ATOM	Charge	ATOM	Charge
S(1)	0.63	H(3A)	0.02
O(1)	-0.66	H(3B)	0.13
O(2)	-0.60	H(5)	0.04
O(3)	-0.74	H(6)	0.08
C(1)	-0.06	H(7A)	0.16
C(2)	0.02	H(7B)	0.14
C(3)	0.13	H(9)	0.01
C(4)	-0.03	H(10)	0.05
C(5)	-0.10	H(11)	0.20
C(6)	-0.06	H(12A)	0.05
C(7)	-0.12	H(12B)	0.07
C(8)	-0.16	H(13A)	0.09
C(9)	0.00	H(13B)	0.03
C(10)	-0.18	H(14)	0.07
C(11)	0.24	H(16A)	0.06
C(12)	-0.05	H(16B)	0.13
C(13)	-0.30	H(16C)	0.09
C(14)	0.05	H(17A)	0.06
C(15)	-0.05	H(17B)	0.10
C(16)	-0.06	H(17C)	0.02
C(17)	-0.04	H(18)	0.14
C(18)	-0.09	H(19)	0.11
C(19)	0.19	H(1A)	0.02
H(2A)	0.05	H(1B)	0.09
H(2B)	0.05	SUM	0.01



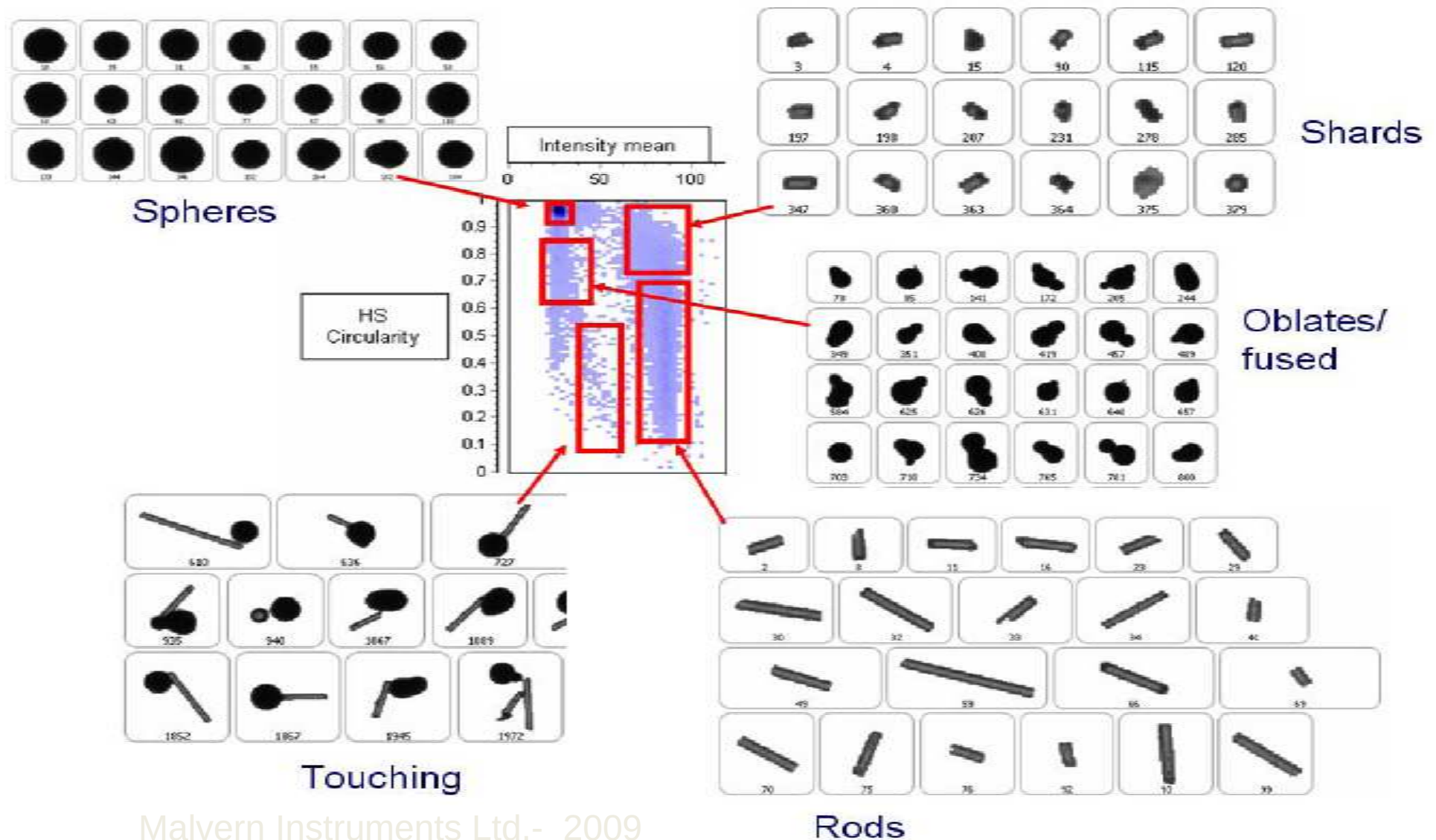
Summary - X-ray diffraction

- Single crystal X-ray crystallography - leading method of structural assignment of solids
- Standard diffraction (low resolution)
 - geometric parameters
 - crystal system and space group
 - unit cell dimensions and volume, etc.
- High-resolution diffraction:
 - quantitative maps of electron density
 - experimental charge distribution
 - bond critical point properties
 - electrostatic interaction energy values
 - dipole moments

Profil rozkładu wielkości cząstek



Rozkład kształtu cząstek na podstawie obrazu mikroskopowego



Innowacyjne metody analityczne

- Opracowanie metod analitycznych dla surowców, półproduktów i substancji końcowej
- Kontrola międzyoperacyjna dla wybranych etapów syntezy (IPC)
- Badania stresowe substancji czynnej – identyfikacja głównych produktów degradacji
- Profil zanieczyszczeń i badania stabilności substancji farmaceutycznej
- Synteza i certyfikacja standardów zanieczyszczeń substancji farmaceutycznej
- Walidacja metod analitycznych dla substancji farmaceutycznej i półproduktów

Optymalizacja procesu technologicznego

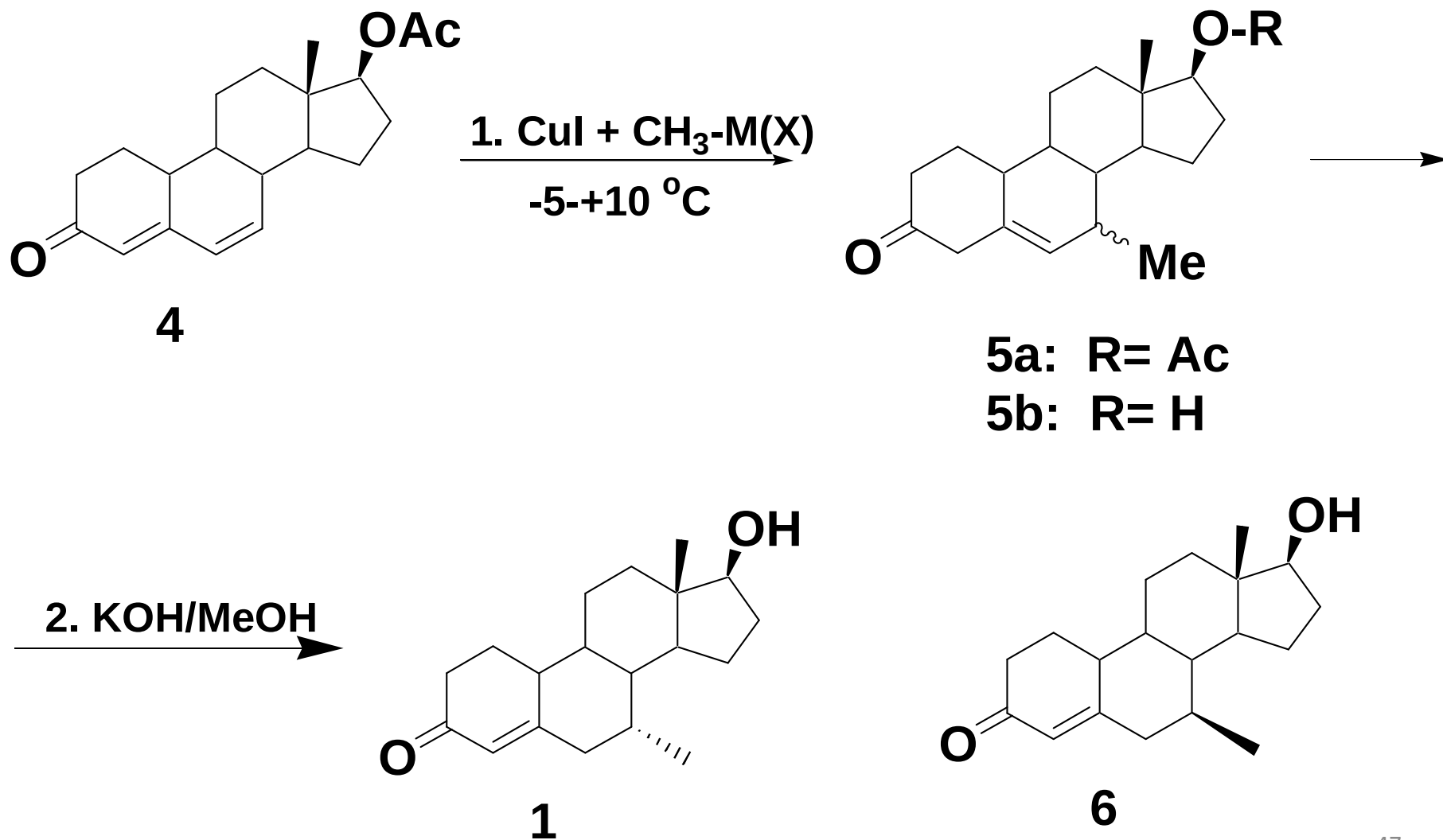
Cząstkowy plan czynnikowy (FFD)

- część pełnego planu czynnikowego
- identyfikacja parametrów krytycznych procesu
- **jednoczesna** zmiana wartości kilku parametrów krytycznych (x_i) procesu w tym samym eksperymencie
- dwustopniowa procedura iteracyjna

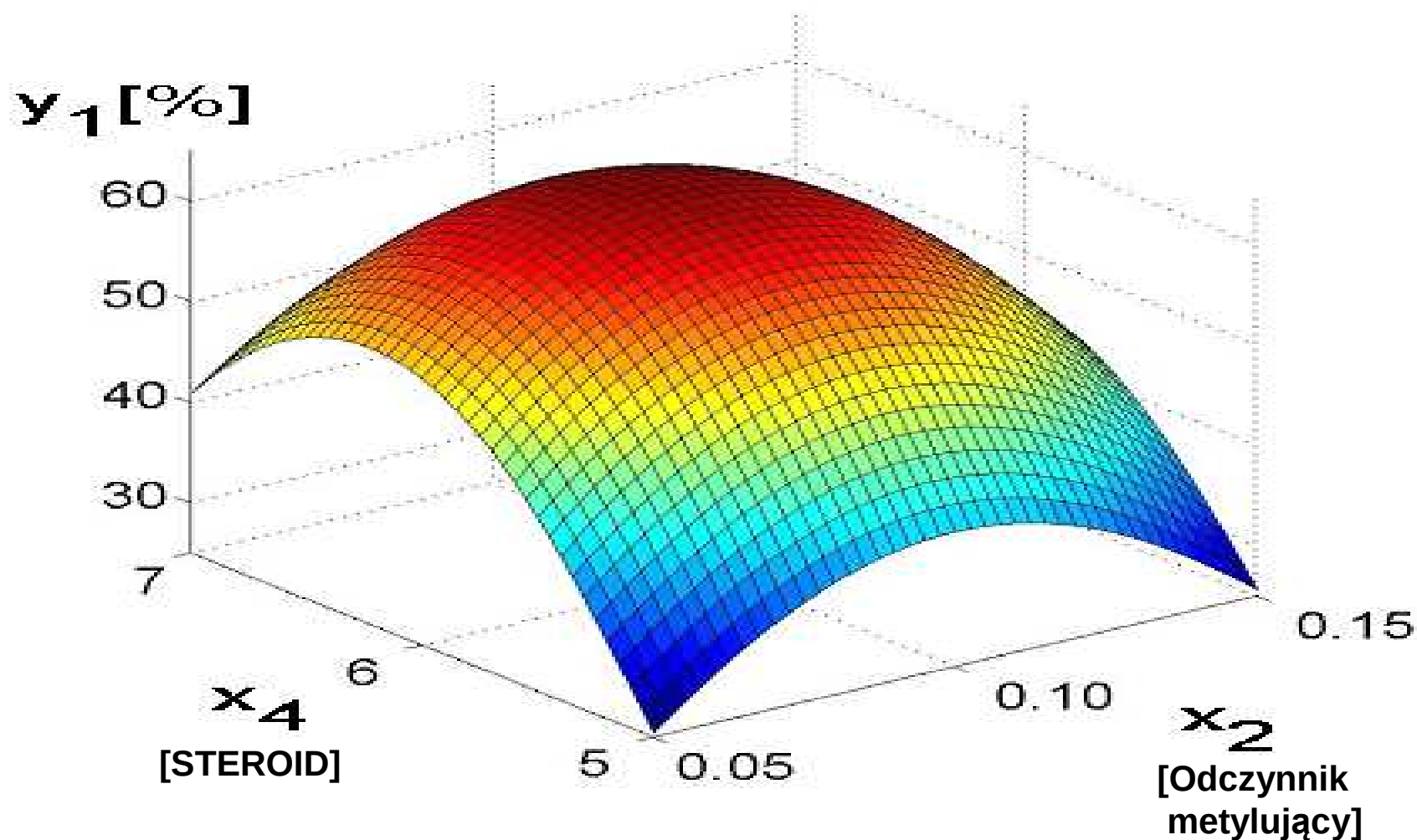
R.A. Fisher, *The Design of Experiments*, Oliver and Boyd Ltd., 1935

W. Kotowski, W. Szelejewski,, Modernization of chemical technologies by value analysis, *Przem. Chem.* (1973), **52**(6), 386-92.

Optymalizacja procesu metylowania



Wynik optymalizacji procesu
- powierzchnia odpowiedzi $y_1 = f(x_2, x_4)$



J. Martynow, M. Krupa, A. Leś, A. Kutner, W. Szelejewski,
Org. Proc. Res. Dev. **8**, 846-851 (2004).

Walidacja procesu syntezy

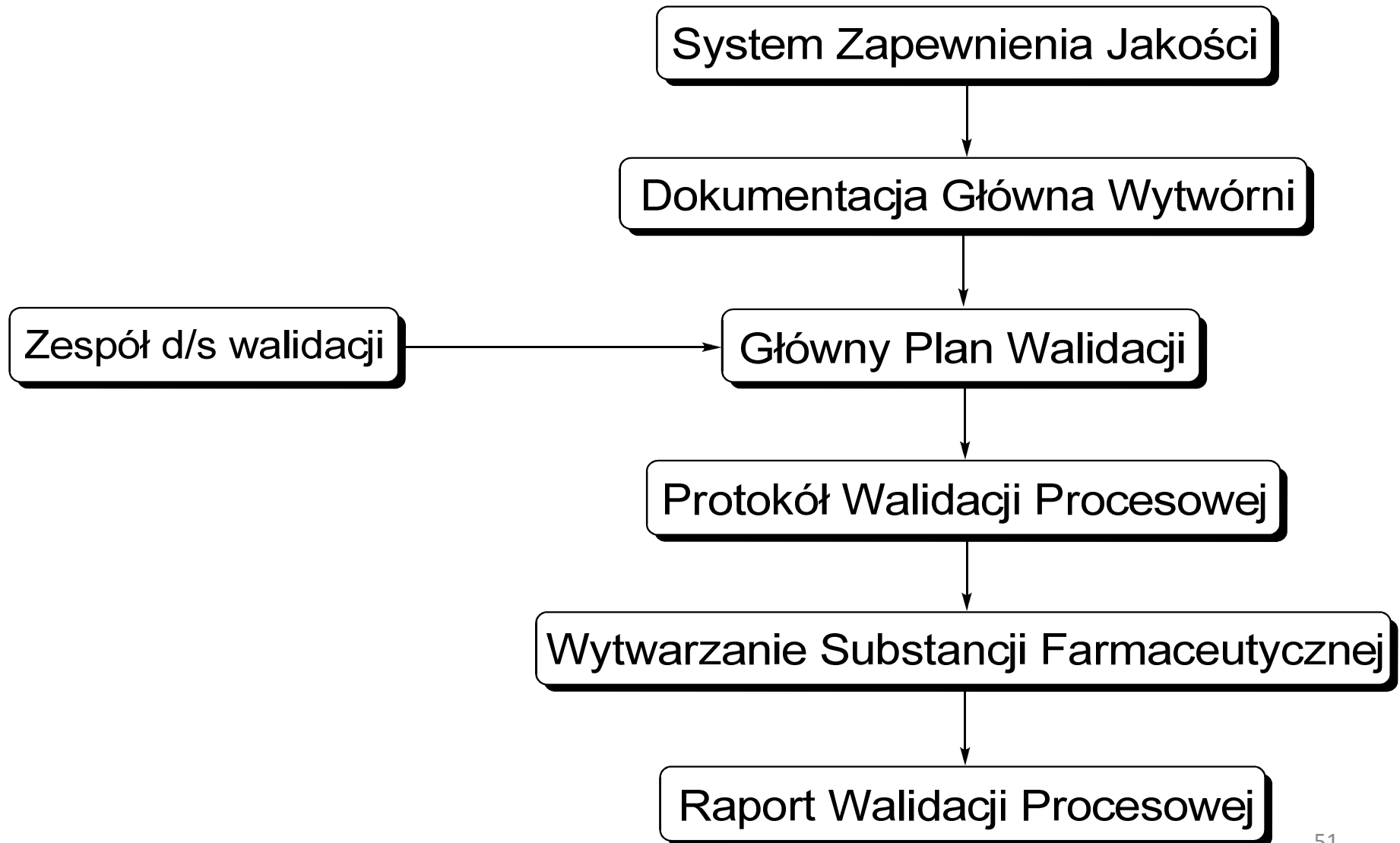
Cel - wykazanie, że:

- proces technologiczny pozwala na powtarzalne wytworzenie produktu o ustalonej jakości
- operacje technologiczne przebiegają zgodnie z instrukcjami
- pomieszczenia i wyposażenie technologiczne działa zgodnie z dokumentacją
- przestrzegane są wymogi Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP)
- nastąpiła standaryzacja procesu wytwarzania
- brak danych literaturowych lub patentowych

Walidacja - kryteria akceptacji

- warunki reakcji (temperatura, czas, ...)
- ilość nieprzereagowanego substratu
- skuteczność krystalizacji (postać krystaliczna, dystrybucja wielkości i kształtu cząstek, zanieczyszczenia $<0,1\%$)
- warunki suszenia produktu (temp., czas)
- wydajność procesu
- zgodność produktu ze specyfikacją (czystość, zawartość, pozostałość rozp.)

Walidacja procesu - postępowanie



Innowacje w leku odtwórczym

- nowa strategia lub metoda syntezy
(wolna patentowo); strategie konwergentne,
metody oczyszczania
- identyfikacja i synteza zanieczyszczeń z nowej
drogi syntezy i z badań stresowych
- identyfikacja i generowanie polimorfów API,
ustalenie struktury, np. monokrystaliczna
dyfrakcja rentgenowska
- metody wytwarzania API o zadanej dystrybucji
wielkości i kształtu cząstek (odpowiedni profil
uwalniania z postaci leku)

Innowacje w leku odtwórczym, cd

- nowe metody analityczne dla API i FDF oraz bioanalityczne dla BE
- nowy skład FDF lub nowy sposób wytwarzania
- optymalizacja statystyczna i walidacja procesów i metod analitycznych

Innowacyjna technologia farmaceutyczna

- proces zoptymalizowany i zwalidowany
- prowadzony pod kontrolą zwalidowanych metod analitycznych
- prowadzący do otrzymania substancji o ustalonej jakości farmaceutycznej
- technologia innowacyjna - chroniona patentami