

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.07.2009**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.11.2010**
(Věstník č. 45/2010)

(21) Číslo dokumentu:

2009-454

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/64 (2006.01)

C07C 213/00 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k. s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Hrubý Petr, Praha 8 - Kobylisy, CZ

Ridvan Luděk Ing. Ph.D., Praha 10 - Hostivař, CZ

Rádl Stanislav Ing. CSc., Květnice, Praha východ, CZ

Plaček Lukáš Ing., Poděbrady, CZ

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a

advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská

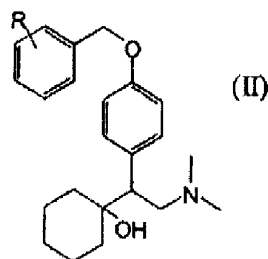
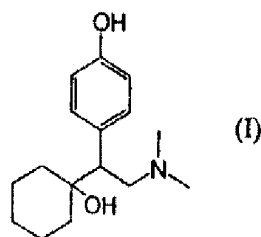
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy desvenlafaxinu a jeho solí

(57) Anotace:

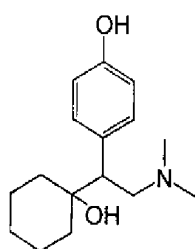
Způsob výroby 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I známého pod generickým názvem desvenlafaxin a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, který zahrnuje a) rozmíchání výchozí látky O-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II, kde R může být H, 4-methyl, 4-methoxy, 3,4-dimethoxy, 2-nitro, 4-nitro, 4-chlor, 4-brom, 2,6-dichlor nebo 2,6-difluor, v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a následné rozpouštění výchozí látky snížením pH na hodnotu 3 až 8 přidavkem anorganické nebo organické kyseliny, nebo rozpouštění O-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II v organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, kdy sloučenina vzorce II je ve formě soli s anorganickou nebo organickou kyselinou a pH vzniklého roztoku má hodnotu 3 až 8, b) převedení O-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II na desvenlafaxin I katalytickou hydrogenací na Raneyově katalyzátoru, c) odfiltrování katalyzátoru z roztoku desvenlafaxinu a následné zvýšení pH na hodnotu 8 až 11 přidavkem anorganické či organické báze, d) izolace desvenlafaxinu báze I odfiltrováním, e) převedení báze desvenlafaxinu I na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.



ZPŮSOB PŘÍPRAVY DESVENLAFAXINU A JEHO SOLÍ

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I



(I)

známého pod generickým názvem desvenlafaxin a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí.

Dosavadní stav techniky

Desvenlafaxin byl registrován pro léčbu deprese a vasomotorických symptomů spojených s menopausou (*Drugs of the Future* 2006, 31(4), 304-309).

V patentu US 4 535 186 je v Příkladu 19 popsána příprava desvenlafaxinu debenzylací výchozího "O-benzyl-desvenlafaxinu", *Schéma 1*.

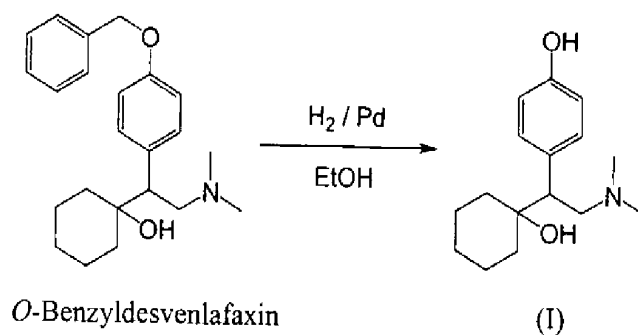


Schéma 1

Reakce je zde provedena za vysokého zředění, tj. 1 g na 100 ml rozpouštědla; produkt je získán odpařením roztoku po odfiltrování katalyzátoru, tj. palladia na uhlí (Pd/C). Pevný odparek, tj. desvenlafaxin báze, je převeden působením kyseliny fumarové ve směsi aceton-ethanol na sůl charakterizovanou ^{tepnotou} ~~bodem~~ tání 140 až 142 °C. Při reprodukci postupu podle patentu US 4 535 186 byla získána báze desvenlafaxinu, která vykazuje charakteristické píky práškové X-ray difrakce: 12,1, 13,2, 15,9 a 20,4, 22,4 a 26,6 $\pm 0,2$ theta. Tento polymorf byl později označen v patentu WO 2007/120925 jako forma A.

Obdobným postupem (*Schéma 1*) je v patentu WO 2008/093142 popsána příprava desvenlafaxinu báze v Příkladu 4, kde je z 2 g *O*-benzyl-desvenlafaxinu rozpuštěných v 50 ml ethanolu připraveno katalytickou hydrogenací 1,3 g desvenlafaxinu báze s použitím Pd/C. Z reakční směsi je po debenzylaci odstraněn katalyzátor filtrací a z filtrátu je odpařeno rozpouštědlo. Odparek je rozmíchán v hexanu a pevný produkt je izolován filtrací.

Další patentované způsoby (např. US 7 026 508, US 6 673 838, WO 03/048104, WO 2007/071404, WO 2007/120923) se týkají přípravy desvenlafaxinu demethylací venlafaxinu, *Schéma 2*. Jako demethylační činidla jsou používány např. thioláty.

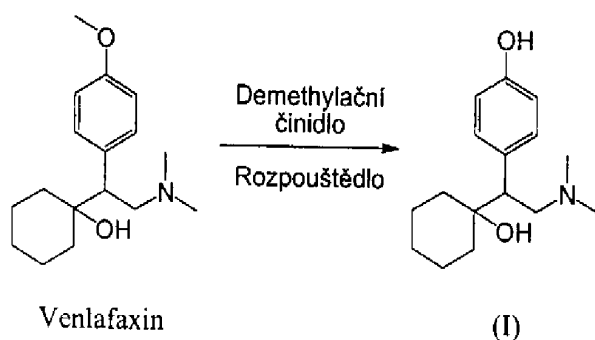


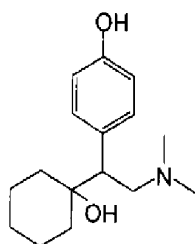
Schéma 2

Nevýhodou výše uvedených postupů přípravy desvenlafaxinu katalytickou hydrogenací *O*-benzyl-desvenlafaxinu je nutnost vysokého ředění při debenzylaci (pouze 1 až 4% roztok), které je dáno nízkou rozpustností výchozí látky a především produktu v rozpouštědlech běžně používaných pro katalytickou hydrogenaci, vysoká cena katalyzátoru, tj. Pd/C, a jeho citlivost na katalytické jedy. Popsané zpracování je rovněž nevhodné pro průmyslové měřítko, protože odpařování organických rozpouštědel do odparku je ve velkém měřítku obtížně proveditelné a energeticky náročné.

Předkládaný vynález přináší výhodné řešení přípravy vysoce čistého desvenlafaxinu a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí.

Podstata vynálezu

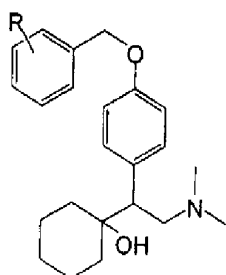
Vynález se týká způsobu přípravy 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I



(I)

známého pod generickým názvem desvenlafaxin a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, který zahrnuje

(1) rozmíchání *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II,



(II)

kde R může být H, 4-methyl, 4-methoxy, 3,4-dimethoxy, 2-nitro, 4-nitro, 4-chlor, 4-brom, 2,6-dichlor nebo 2,6-difluor,

v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a následné rozpouštění výchozí látky snížením pH na hodnotu 3 až 8 přidávkou anorganické či organické kyseliny, nebo rozpouštění *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II v organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, kdy je sloučenina vzorce II ve formě soli s anorganickou nebo organickou kyselinou a pH vzniklého roztoku má hodnotu 3 až 8,

- (2) převedení *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II na desvenlafaxin I katalytickou hydrogenací na Raneyově katalyzátoru,
- (3) odfiltrování katalyzátoru z roztoku desvenlafaxinu s pH hodnotou 3 až 8 a následné zvýšení pH na hodnotu větší než 8 a menší než 11 přidávkem anorganické či organické báze,
- (4) izolace desvenlafaxinu báze odfiltrováním,
- (5) převedení báze desvenlafaxinu na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

Detailní popis vynálezu

K debenzylaci *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II lze použít běžné drahé kovy na vhodném nosiči, např. palladium na uhlí (Pd/C). Nevýhodou použití katalyzátorů s obsahem palladia je jejich citlivost vůči katalytickým jedům, které se mohou v substrátu ve stopových množstvích vyskytovat a katalyzátor deaktivovat („otrávit“). Při reprodukci debenzylace *O*-benzyl-desvenlafaxinu podle popsanych postupů (například podle WO 2008/093142), byla konverze na desvenlafaxin pouze do 45 % (po debenzylaci byla například získána směs která obsahovala přibližně 28 % desvenlafaxinu a přibližně 71 % nezreagované výchozí látky). Důvodem takto nízké konverze byl pravděpodobně obsah analyticky neidentifikovatelného množství katalytického jedu. I po opakovaném přidání dalšího množství katalyzátoru se nepodařilo převést *O*-benzyl-desvenlafaxin na desvenlafaxin z více než 80 %. Je tedy zřejmé, že pokud *O*-benzyl-desvenlafaxin obsahuje i pouze neměřitelné množství katalytického jedu, je použití palladiového katalyzátoru pro debenzylaci z praktického hlediska nemožné (dlouhá reakční doba, vysoká spotřeba drahého katalyzátoru).

Palladium na uhlí je z hlediska aktivity citlivé na přítomnost řady katalytických jedů, mezi které patří organické i anorganické sloučeniny síry (např. thioly, sulfidy), dichloroethan, chinolin, soli rtuti, olova a zinku a další, a to již v koncentracích od desítek ppb (parts per billion, 10^{-9}). Zdrojem stopových množství těchto jedů v substrátu je velmi pravděpodobně proces jeho výroby. *O*-benzyl-desvenlafaxin je možné levně vyrobit nejen redukcí příslušného benzyl-desvenlafaxin-amidu, ale i demethylací venlafaxinu a meziproductů jeho přípravy za použití sloučenin síry (např. sulfid sodný, dodekanthiolát sodný) a následnou benzylací fenolického hydroxylu.

My jsme překvapivě zjistili, že k debenzylaci *O*-benzyl-desvenlafaxinu lze použít i jiné kovy než Pd. Jako obzvláště výhodné se ukázalo použití Raneyova niklu (Ra-Ni) a Raneyova kobaltu (Ra-Co) s případným obsahem promotorů (Pd, Fe, Cr, Al, Mo). K debenzylaci je možné použít Ra-Ni i Ra-Co v množství 0,1 až 4 násobku hmotnosti substrátu, s výhodou 0,2 až 0,4 násobku hmotnosti substrátu. Ra-Ni, resp. Ra-Co, tolerující případnou přítomnost katalytických jedů v substrátu a k otravě katalyzátoru nedochází. Při použití Ra-Ni, resp. Ra-Co, lze debenzylovat i substrát s obsahem katalytických jedů, tedy substrát, který při použití Pd jako katalyzátoru debenzylovat nelze. Vodík lze do reakční směsi zavádět z externího zdroje a tlak vodíku při katalytické hydrogenaci může být 0,1 MPa až 10 MPa, výhodně 0,1 MPa až 1 MPa. Reakci lze provádět za teploty v rozmezí 20 °C až teploty varu reakční směsi, s výhodou v rozmezí 30 až 70 °C.

Při tomto provedení je konverze prakticky kvantitativní a nevznikají žádné vedlejší produkty. Vzhledem k nízké ceně Ra-Ni a Ra-Co je použití těchto katalyzátorů cenově zhruba významně výhodnější než použití Pd/C; náklady na katalyzátor jsou zhruba 5x nižší. Toxicita Pd je oproti Ni a Co výrazně nižší, což se odráží v maximálních povolených limitech v účinné látce (API) použitelné pro farmaceutické účely. Maximální povolené limity těžkých kovů v API jsou následující:

- Pd – orálně 5 ppm, parenterálně 0,5 ppm
- Ni, Co – orálně 10 ppm, parenterálně 1 ppm

Molekula desvenlafaxinu I obsahuje kyselou i bazickou funkční skupinu a může tedy tvořit soli při pH vyšším či nižším než je tzv. izoelektrický bod, tj. pH roztoku při kterém molekula nenese náboj a je obvykle nejméně rozpustná v protických rozpouštědlech (např. alkoholy nebo směsi organických rozpouštědel a vody). V případě desvenlafaxinu I je tato hodnota pH kolem 9,5 (Schéma 3).

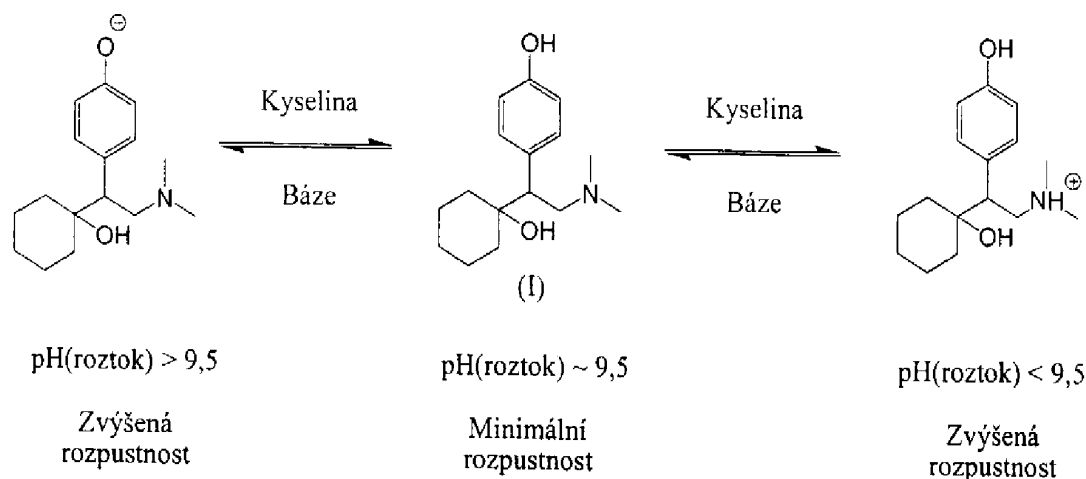


Schéma 3

Přidáváním kyseliny či báze k suspenzi desvenlafaxinu I v protickém rozpouštědle dochází ke změně pH roztoku a tedy k postupné protonaci aminové funkce při snižování pH roztoku nebo k postupné deprotonaci aromatického hydroxylu při zvyšování pH roztoku, což má za následek postupné zvyšování rozpustnosti související se vzrůstajícím podílem ionizovaného desvenlafaxinu ve směsi. Naopak, při úpravě pH roztoku protonovaného či naopak deprotonovaného desvenlafaxinu na 8 až 11, výhodně na 9 až 10 se sníží jeho rozpustnost na minimum.

Této vlastnosti desvenlafaxinu I lze s výhodou použít při jeho přípravě z *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II. *O*-Benzyl-desvenlafaxin je, podobně jako jeho deriváty vzorce II, lépe rozpustný v protických rozpouštědlech než desvenlafaxin I a jeho rozpustnost roste se snižujícím se pH díky přítomnosti aminové funkce v molekule. Vzhledem k nižší stabilitě desvenlafaxinu I v silně kyselých roztocích, je vhodné pH roztoku při debenzylaci nastavit v rozmezí 3 až 8, nejlépe na hodnotu 5 až 6. Pro úpravu pH je možno použít libovolnou anorganickou či organickou kyselinu. Vhodné je použití kyseliny s hodnotou pK_a v rozmezí 1 až 5, jako např. kyselina mravenčí, octová nebo fosforečná. Snižováním pH reakční směsi lze zvýšit rozpustnost *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátů vzorce II, a především vznikajícího desvenlafaxinu I, na více než 20 g na 100 ml rozpouštědla v závislosti na použitém rozpouštědle, kyselině, teplotě reakční směsi a hodnotě pH. Tímto způsobem lze snadno snížit objem použitého organického rozpouštědla a tak snížit surovinové náklady a ekologickou zátěž.

Reakční směs po debenzylaci obsahuje desvenlafaxin I a suspendovaný katalyzátor, který se

odfiltruje. Po úpravě pH filtrátu vhodnou bází (např. vodným roztokem amoniaku) na 8 až 11, výhodně na 9 až 10, se vyloučený desvenlafaxin báze odfiltruje, promyje vodou, popř. vhodným organickým rozpouštědlem, a vysuší. Zpracování reakční směsi je velmi jednoduché a nevyžaduje použití dalších organických rozpouštědel ani jejich pracné a nákladné odpařování.

Výše uvedený postup vyžaduje použití pouze minimálního množství organických rozpouštědel a je jednoduchý z hlediska provedení, navíc při závěrečném zpracování dochází ke zvyšování chemické čistoty surového desvenlafaxinu. Tohoto čistícího efektu lze tedy využít pro přípravu vysoce čistého desvenlafaxinu báze, kdy se desvenlafaxin báze rozpustí v mírně kyselém roztoku a působením vhodné báze se pH upraví na 8 až 11, výhodně na 9 až 10. Takto se získá ve vysokém výtěžku a čistotě neionizovaný, a tedy velmi málo rozpustný, desvenlafaxin I. Jako vhodné rozpouštědlo je možno použít vodu, popř. směs vody s vodou mísitelným organickým rozpouštědlem zvoleným z řady: methanol, ethanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, nebo jejich směsí.

Vyčištěná báze desvenlafaxinu je poté převedena na farmaceuticky akceptovatelnou sůl, s výhodou sukcinát hydrát nebo hemioxalát.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuji.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava desvenlafaxinu báze I - reprodukce debenzylace na Pd/C podle dříve popsaneho postupu (WO2008/093142, Příklad 4)

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) báze (2 g) se rozpustí v ethanolu (50 ml). Do vzniklého roztoku se přidá Pd/C 20 % (0,2 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směsí se probublává plynný vodík za atmosférického tlaku (0,1 MPa) po dobu 2 hodin. Výtěžek 1,45 g (98 %), HPLC čistota 28 %, obsah O-benzyl-desvenlafaxinu ~ 71 %.

Příklad 2: Příprava desvenlafaxinu báze I

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) báze (39 g) se rozmíchá v methanolu (100 ml). K suspenzi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková dokud není dosaženo pH 5. Do

vzniklého roztoku se přidá methanolem promytý Raneyův nikl (9,75 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směs se hydrogenuje plynným vodíkem za atmosférického tlaku (0,1 MPa) po dobu 2 hodin. Směs se poté zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 28,5 g (98 %), HPLC čistota 99,7 %.

Příklad 3: Příprava desvenlafaxinu báze I

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) báze (39 g) se rozmíchá v methanolu (100 ml). K suspenzi se přidá koncentrovaná kyselina octová do pH 5. Do vzniklého roztoku se přidá methanolem promytý Raneyův nikl (9,75 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směs se hydrogenuje plynným vodíkem za tlaku 1 MPa po dobu 2,5 hodin. Směs se poté zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 27 g (93 %), HPLC čistota 99,6 %.

Příklad 4: Příprava desvenlafaxinu báze I

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) hydrochlorid (46,9 g) se rozpustí v methanolu (100 ml). Do roztoku se přidá methanolem promytý Raneyův nikl (11,75 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směs se hydrogenuje plynným vodíkem za tlaku 5 MPa po dobu 2 hodin. Směs se poté zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 28,5 g (98 %), HPLC čistota 99,8 %.

Příklad 5: Příprava desvenlafaxinu báze I

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) hydrochlorid (46,9 g) se rozpustí v methanolu (100 ml). Do roztoku se přidá methanolem promytý Raneyův nikl (11,75 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směs se hydrogenuje plynným vodíkem za atmosférického tlaku (0,1 MPa) po dobu 3 hodin. Směs se poté zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 27,5 g (95 %), HPLC čistota 99,6 %.

Příklad 6: Příprava desvenlafaxinu báze I

O-Benzyl-desvenlafaxin vzorce II, (R = H) hydrochlorid (46,9 g) se rozpustí v methanolu (100 ml). Do roztoku se přidá methanolem promytý Raneyův kobalt (47 g) a směs se za intenzivního míchání zahřeje na 50 °C. Směs se hydrogenuje plyným vodíkem za atmosférického tlaku (0,1 MPa) po dobu 6 hodin. Směs se poté zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 28 g (96 %), HPLC čistota 99,6 %.

Příklad 7: Příprava desvenlafaxinu báze I

Postupem popsáním v Příkladu 2, kdy byl jako výchozí látka použit *O*-(4-methoxybenzyl)-venlafaxin vzorce II, (R = MeO) a jako rozpouštědla směs methanolu a tetrahydrofuranu bylo získáno 85 % desvenlafaxinu vzorce I o HPLC čistotě 99,4 %.

Příklad 8: Přechištění desvenlafaxinu báze I

Desvenlafaxin báze (52 g, HPLC čistota 99,2 %) se rozmíchá v methanolu (200 ml) a přikape se 2M kyselina chlorovodíková do hodnoty pH roztoku 4. Roztok se rozmíchá s karborafinem a zfiltruje přes křemelinu. Přikapáním 2M roztoku hydroxidu sodného se hodnota pH filtrátu upraví na 9,6. Suspenze se poté míchá 1 hodinu při 0 °C a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vychlazeným 2-propanolem. Výtěžek 49 g (94 %), HPLC čistota 99,9 %.

Příklad 9: Příprava desvenlafaxinu hydrogensukcinátu hydrátu

Desvenlafaxin báze (25 g) se míchá 30 minut ve směsi aceton (210 ml) a voda (70 ml). K suspenzi se přidá kyselina jantarová (12,5 g). Směs se poté míchá 1 hodinu při 60 °C. Téměř čirý roztok se zfiltruje přes křemelinu. Směs se pomalu ochladí na 30 °C a míchá při této teplotě 1 hodinu, pak se ochladí na 5 °C a míchá 1 hodinu. Krystaly se odsají a promyjí acetonem. Výtěžek 33 g (91 %).

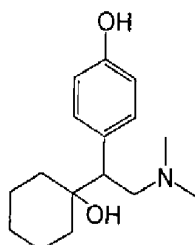
Příklad 10: Příprava bezvodého desvenlafaxinu hemioxalátu

Desvenlafaxin báze (11,0 g) a kyselina šťavelová dihydrát (2,52 g) se rozpustí při 50 °C v methanolu (60 ml). Směs se zvolna ochladí na 0 °C a míchá 1 hodinu. Krystaly se odsají a promyjí methanolem. Výtěžek 10,1 g (78 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

PH 2009 454

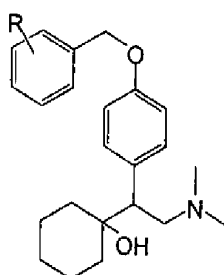
1. Způsob výroby 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I



(I)

známého pod generickým názvem desvenlafaxin a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, vyznačující se tím, že zahrnuje

- (a) rozmíchání výchozí látky *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II,



(II)

kde R může být H, 4-methyl, 4-methoxy, 3,4-dimethoxy, 2-nitro, 4-nitro, 4-chlor, 4-brom, 2,6-dichlor nebo 2,6-difluor, v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a následné rozpuštění výchozí látky snížením pH na hodnotu 3 až 8 přidavkem anorganické nebo organické kyseliny, nebo rozpuštění *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II v organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, kdy sloučenina vzorce II je ve formě soli s anorganickou nebo organickou kyselinou a pH vzniklého roztoku má hodnotu 3 až 8,

- (b) převedení *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II na desvenlafaxin I katalytickou hydrogenací na Raneyových katalyzátorech,
- (c) odfiltrování katalyzátoru z roztoku desvenlafaxinu a následné zvýšení pH na hodnotu 8 až 11 přidavkem anorganické či organické báze,
- (d) izolace desvenlafaxinu báze I odfiltrováním,
- (e) převedení báze desvenlafaxinu I na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

2. Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že organickým rozpouštědlem je organické rozpouštědlo mísitelné s vodou nebo směs několika organických rozpouštědel mísitelných s vodou.
3. Způsob výroby podle nároků 1 až 2, vyznačující se tím, že organické rozpouštědlo je zvolené z řady: methanol, ethanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo jejich směsi.
4. Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že katalyzátorem je Raneyův nikl.
5. Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že katalyzátorem je Raneyův kobalt.
6. Způsob výroby podle nároků 1, 4, 5, vyznačující se tím, že je použit katalyzátor s obsahem promotorů ze skupiny kovů Pd, Fe, Cr, Al, Mo.
7. Způsob výroby podle nároku 6, vyznačující se tím, že je použit katalyzátor v množství 0,1 až 4 násobku hmotnosti substrátu.
8. Způsob výroby podle nároku 7, vyznačující se tím, že je použit katalyzátor v množství 0,25 násobku hmotnosti substrátu.
9. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se výchozí látka vzorce II rozpustí úpravou pH na hodnotu 5 až 6 přidávkem anorganické nebo organické kyseliny.
10. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že se výchozí látka vzorce II použije ve formě hydrochloridu.
11. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že se pro katalytickou hydrogenaci použije externí zdroj vodíku.
12. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se katalytická hydrogenace provádí při tlaku vodíku v rozmezí 0,1 MPa až 10 MPa.

