



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 647**

51 Int. Cl.:
C07C 213/00 (2006.01)
C07C 215/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02804479 .0**
96 Fecha de presentación : **03.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1451143**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de O-desmetilvenlafaxina.**

30 Prioridad: **04.12.2001 US 334953 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Wyeth**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US

72 Inventor/es: **Weber, Beat, Theodor**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de O-desmetilvenlafaxina.

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar la O-desmetilvenlafaxina.

Antecedentes de la invención

La O-desmetilvenlafaxina es un metabolito principal de la venlafaxina. Los procedimientos para preparar la O-desmetilvenlafaxina se describen en la patente US nº 4.535.186. Este procedimiento utiliza grupos bloqueantes de bencilo que conducen a un rendimiento relativamente bajo.

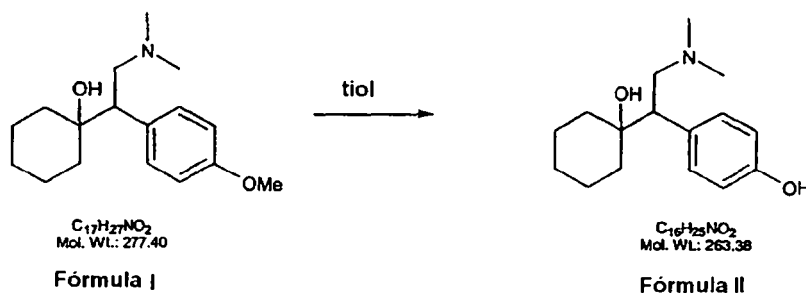
Un procedimiento de preparación de O-desmetilvenlafaxina se describe asimismo en el documento WO 00/59851 en el que se deja reaccionar la venlafaxina con fosforo de difenilo en THF (generado añadiendo n-butil litio en THF hasta difenilfosfina en THF por debajo de 0°C) a reflujo durante toda la noche. Se comunicó que el rendimiento era del 73,8%. Además, el procedimiento implicaba las etapas de extracción que conllevan grandes volúmenes de disolvente.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de O-desmetilvenlafaxina que es eficaz tanto en tiempo como en material.

Descripción de la invención

Según la presente invención se proporciona un procedimiento de preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende las etapas de desmetilación de un compuesto de Fórmula I para proporcionar un compuesto de Fórmula II como se describe en el Esquema I.

Esquema I



Como se describe en el Esquema I se desmetila el material de partida, venlafaxina (Fórmula I). La venlafaxina puede prepararse según procedimientos conocidos en la técnica tales como los descritos en la patente US nº 4.535.186.

Según la presente invención la desmetilación se realiza utilizando un alcano, areno o anión arilalquil-tiolato de alto peso molecular, tal como los aniones alcano-tiolato de cadena lineal o ramificada que presentan de 8 a 20 átomos de carbono, los aniones areno-tiolato mono o bicíclicos que presentan 6 a 10 átomos de carbono o los aniones arilalquil-tiolato mono o bicíclicos que presentan 7 a 12 átomos de carbono en presencia de un disolvente prótico o aprótico. Opcionalmente, una base tal como un alcóxido compuesto por un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono puede estar presente para generar el anión tiolato.

Preferentemente el tiol alifático presenta de 10 a 20 átomos de carbono y todavía más preferentemente el tiol alifático es el dodecanotiol. El tiol aromático es preferentemente bencenotiol. El anión arilalquil-tiolato es preferentemente α -toluenotiol o naftilmetanotiol.

Cuando está presente, el alcóxido es preferentemente un alcóxido inferior, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metóxido, etóxido y similares) tal como el metóxido sódico (metilato sódico, metanolato sódico).

El disolvente es preferentemente un disolvente hidroxílico o etéreo o mezclas de los mismos, y más preferentemente un alcohol, etilenglicol o éter de etilenglicol. Los éteres de etilenglicol incluyen, pero no se limitan a, éter monoetilico de etilenglicol, éter dimetilico de trietilenglicol y polietilenglicol. Preferentemente, el disolvente es un éter de etilenglicol de alto punto de ebullición, inerte y polar tal como polietilenglicol y más preferentemente PEG 400 (polietilenglicol con un intervalo de peso molecular desde aproximadamente 380 a 420).

La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 150°C y aproximadamente 220°C, más preferentemente entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 220°C y todavía más preferentemente entre aproximadamente 180°C y aproximadamente 200°C. La reacción está generalmente permitida que progrese hasta, teóricamente, que no quede más del 1% de venlafaxina. En algunos aspectos de la invención la reacción se completa en

aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas y más preferentemente en aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 horas.

El anión tiolato puede prepararse por separado o *in situ*. En algunas formas de realización preferidas de la invención, la base venlafaxina se disuelve en polietilenglicol 400 que contiene dodecanotiol y metilato sódico como una solución en metanol a medida que aumenta la temperatura desde aproximadamente 180°C a aproximadamente 200°C, con agitación durante aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 horas. En otras formas de realización preferidas de la presente invención, la venlafaxina base se disuelve en polietilenglicol que contiene dodecanotiolato y se agita durante aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 horas a aproximadamente desde 180°C hasta aproximadamente 200°C con agitación.

Convenientemente el procedimiento puede realizarse en un exceso molar de tiolato, preferentemente la relación molar de tiolato a venlafaxina es hasta aproximadamente 3,0:1, por ejemplo, en el intervalo entre aproximadamente 1,05:1 a aproximadamente 2,8:1, preferentemente alrededor de 1,15:1 a alrededor de 2,5:1.

La mezcla de reacción puede a continuación enfriarse entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 75°C y puede añadirse un alcohol como diluyente antes de la neutralización en el punto isoeléctrico (aproximadamente pH 9,5 a aproximadamente pH 10,0) con un agente de neutralización apropiado tal como el ácido clorhídrico. El medio alcohólico puede ayudar también en la cristalización del producto a medida que se inicia la neutralización.

Preferentemente el alcohol comprende un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono tal como metanol, etanol, isopropanol, butano y similares, y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización preferidas de la invención, el alcohol es el isopropanol.

Los rendimientos de la presente invención son superiores a aproximadamente 75% y generalmente de aproximadamente el 85% a mayores del 90%.

Los Ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

Ejemplo 1

Se calientan a 190°C dodecanotiol (122 g), venlafaxina (111 g) y solución metanólica de metanolato sódico (30%, 90 g) y PEG 400. Se destila el metanol y se agita la solución 2 h a 190°C. A continuación se baja la temperatura, se añade 2-propanol (450 g) y se ajusta el pH a 9,5 con HCl acuoso. Se recoge el precipitado por filtración con aspiración y se lava la torta con 2-propanol, tolueno, 2-propanol y agua. La O-desmetilvenlafaxina húmeda se seca al vacío.

Rendimiento: 87 g

RMN-¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1 H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 5,32 (s, br, 1 H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1 H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1 H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1 H), 2,15 (s, 6 H, 2 × Me), 1,7-0,8 (m, 10 H, c-hex).

Ejemplo 2

La venlafaxina (5,6 g) y la sal sódica de bencenotiol (6,9 g) se cargan con PEG 400 (25 g). Se calienta la mezcla de reacción a 160°C durante 5 h. A continuación se baja la temperatura y se añade agua (60 g). Se ajusta el pH a 3,5 con H₃PO₄. Se eliminan los subproductos orgánicos por extracción con heptanos (25 g). Se ajusta el pH de la capa acuosa a continuación a 9,5 con amoníaco acuoso. Se recoge el precipitado por filtración con succión, se vuelve a poner en suspensión en agua (100 g), se aísla por filtración con succión y se seca al vacío.

Rendimiento: 1 g

RMN-¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1 H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 5,32 (s, br, 1 H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1 H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1 H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1 H), 2,15 (s, 6 H, 2 × Me), 1,7-0,8 (m, 10 H, c-hex).

Ejemplo 3

Se cargan en un recipiente a presión dodecanotiol (69 g), venlafaxina (55 g) y solución etanólica de etanolato sódico (21%, 82 g) se aumenta la temperatura a 150°C y se agita la mezcla de reacción durante 2 días. A continuación se baja la temperatura y se filtra la solución. El pH del filtrado se ajusta a 9,5 con cloruro de hidrógeno acuoso. Se recogen los cristales por filtración por aspiración. Se lava la torta con etanol y se seca al vacío.

Rendimiento: 42 g

RMN-¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1 H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 5,32 (s, br, 1 H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1 H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1 H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1 H), 2,15 (s, 6 H, 2 × Me), 1,7-0,8 (m, 10 H, c-hex).

ES 2 311 647 T3

Ejemplo 4

Etapa a

5 *Formación del reactivo dodecanotiolato sódico*

Se cargan dodecanotiol (246 g) y metilato sódico en metanol al 30% (216 g) en un evaporador rotativo. Se aplica vacío y se extrae el disolvente completamente utilizando un baño de temperatura hasta 90°C. El dodecanotiolato sódico restante (272 g) se utiliza sin purificación adicional en la etapa ulterior.

10 Etapa b

Desmetilación

15 Una mezcla de dodecanotiolato sódico (272 g), venlafaxina (256 g) y PEG 400 (185 g) se agita 3 h a 190°C. A continuación se baja la temperatura y se añade 2-propanol (915 g) y se ajusta el pH a 9,5 HCl acuoso. Se recoge el precipitado por filtración con aspiración y se lava la torta con 2-propanol y agua. Se seca al vacío la O-desmetilvenlafaxina húmeda.

20 Rendimiento: 200 g

RMN-¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1 H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2 H; arom.), 5,32 (s, br, 1 H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1 H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1 H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1 H), 2,15 (s, 6 H, 2 $\times$ Me), 1,7-0,8 (m, 10 H, c-hex).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende la desmetilación de la venlafaxina con un anión alcano-tiolato de cadena lineal o ramificada que presenta de 8 a 20 átomos de carbono; un anión areno-tiolato mono- o bicíclico que presenta de 6 a 10 átomos de carbono; o un anión arilalquil-tiolato mono- o bicíclico que presenta de 7 a 12 átomos de carbono en un disolvente hidroxílico o etéreo o una mezcla de los mismos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza en alcohol, etilenglicol, éter de etilenglicol o mezcla de los mismos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es el éter monoetílico de etilenglicol, trietilen-glicol, éter dimetílico o polietilenglicol.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es el polietilenglicol 400.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo a de 150°C a 220°C.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo a de 170°C a 220°C.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo a de 180°C a 200°C.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción se realiza durante 2 a 5 horas.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anión alcano-tiolato de cadena lineal o ramificada que presenta de 8 a 20 átomos de carbono es el dodecano-tiolato.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anión areno-tiolato que presenta de 6 a 10 átomos de carbono es el benceno-tiolato.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anión tiolato se genera en presencia de un alcóxido.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el alcóxido es el metóxido.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se realiza en un exceso estequiométrico de tiolato:venlafaxina hasta 3,0:1.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la relación molar de tiolato:venlafaxina es de 1,15:1 a 2,5:1.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además neutralizar el producto al punto isoelectrico en presencia de un alcohol que comprende un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el alcohol es el isopropanol.

17. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, en el que la mezcla de reacción se enfría a entre 65°C y 75°C antes de que se añada el alcohol.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el punto isoelectrico es de pH 9,5 a pH 10.

19. Procedimiento para la preparación de la O-desmetilvenlafaxina que comprende las etapas de desmetilación de la venlafaxina con tiolato de dodecilo y polietilenglicol 400 en presencia de metilato sódico en metanol a de 180°C a 200°C durante 2 a 5 horas; y neutralizar el producto a pH 9,5 en presencia de isopropanol.