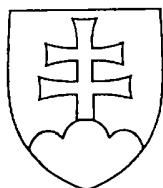


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 4. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/130 047**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 4. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US00/10357**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO00/62782**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1467-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/55,
A61P 25/24,
C07D401/04,
C07D487/12**

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Singer Claude, Kfar Saba, IL;
Lieberman Anita, Tel Aviv, IL;
Finkelstein Nina, Herzliya, IL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob syntézy a kryštalizácie zlúčenín obsahujúcich piperazínový kruh**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy zlúčenín obsahujúcich piperazínový kruh, najmä mitrazapínu. 1-(3-Karboxy-pyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mitrazapínu sa pripraví hydrolýzou 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu báz, pričom báza je prítomná v pomere až 12 mol bázy na 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu. 1-(3-Karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mitrazapínu môžeme pripraviť hydrolýzou 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu hydroxidom draselným pri teplote približne aspoň 130 °C. Spôsob podľa vynálezu tiež zahŕňa reakciu 2-amino-3-hydroxymetylpyridínu s N-metyl-1-fenyl-2,2'-iminodietylchloridom za vzniku 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a pridanie kyseliny sírovej k 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu za vzniku mitrazapínu. Vynález sa tiež týka nových spôsobov rekryštalizácie mitrazapínu zo surového mitrazapínu.

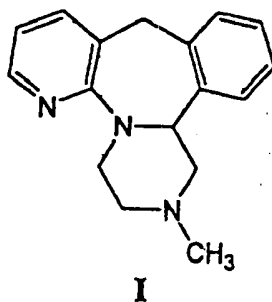
Spôsob syntézy a kryštalizácie zlúčenín obsahujúcich piperazínový kruh

Oblasť techniky

Vynález sa týka syntetickej organickej chémie, predovšetkým syntézy zlúčenín obsahujúcich piperazínový kruh, napríklad mirtazapínu, a kryštalizácie mirtazapínu z rôznych rozpúšťadiel a systémov rozpúšťadiel.

Doterajší stav techniky

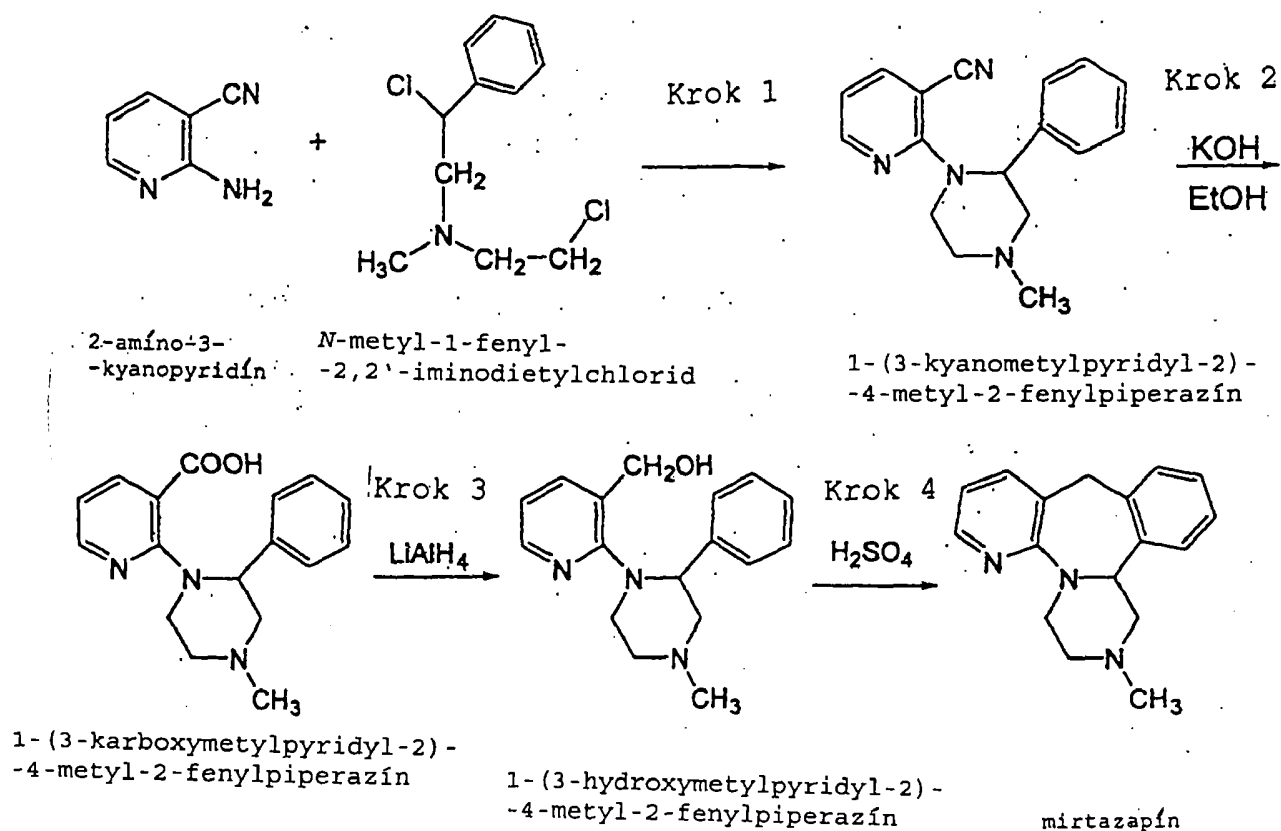
Mirtazapín, t.j. 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-metylpyrazino-[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepín, majúci všeobecný vzorec I



bol povolený U.S. Food and Drug Administration pod ochrannou známkou Remeron na liečenie depresie. Mirtazapín má tetracyklickú chemickú štruktúru, ktorá nie je príbuzná s ostatnými triedami antidepresív, akými sú selektívne reuptake inhibítory serotonínu, tricykly alebo inhibítory monoamín oxidázy. Mirtazapín patrí k zlúčeninám piperazínazepínovej skupiny.

Mirtazapín môžeme pripraviť spôsobmi opísanými v patente US 4,062,848. Pri použití spôsobu opísaného v patente US 4,062,848 sa v trojstupňovom procese, pri ktorom sa ako východzí materiál použije 2,3-substituovaný derivát pyridínu, pripraví 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mirtazapínu. Ako teda ukazuje reakčné schéma 1, pokiaľ sa ako východzí materiál použije 2-amíno-3-kyanopyridín, potom je sú získanie mirtazapínu pri uskutočňovaní spôsobu podľa patentu US 4,062,848 potrebné štyri syntetické kroky. Je teda žiadúce vyvinúť spôsob výroby mirtazapínu, ktorý by vyžadoval menej krokov, a teda menej reakčného činidla, rozpúšťadla a času.

Reakčná schéma 1

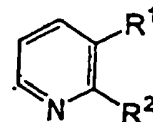


Pri uskutočňovaní spôsobu podľa patentu US 4,062,848 sa 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mirtazapínu pripraví hydrolýzou nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu za vysoko zásadických podmienok 25 mol hydroxidu draselného na 1 mol nitrilu, a to pri vysokej teplote a dlhej reakčnej dobe (24 hodín). Tieto náročné reakčné podmienky vyžadujú veľké úsilie pri purifikácii výsledného produktu a navyše znečisťujú okolné prostredie odpadom vznikajúcim pri neutralizácii a používaní veľkých objemov koncentrovaných zásaditých roztokov. Vysoko zásadické podmienky a dlhé reakčné časy robí spôsob podľa patentu US 4,062,848 nákladným, pričom jeho hlavnou nevýhodou je najmä dlhá reakčná doba.

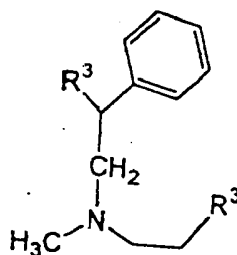
Podľa postupu opísaného v patente US 4,062,848 sa surový mirtazapín rekryštalizuje len z éteru a petroléteru 40-60. Manipulácia s obidvomi rozpúšťadlami, t.j. éterom aj petroléterom 40-60, je v priemyselnej výrobe veľmi obtiažna.

Podstata vynálezu

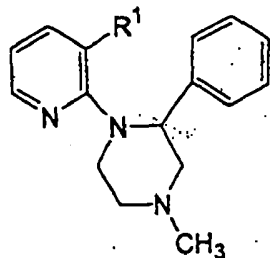
Vynález sa týka spôsobu prípravy mirtazapínu, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



so zlúčeninou všeobecného vzorca



za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



a

pridanie činidla uzatvárajúceho kruh na získanú zlúčeninu za vzniku mirtazapínu, pričom R^1 sa zvolí z množiny pozostávajúcej z hydroxymetylovej skupiny, chlórmetylovej skupiny, brómmetylovej skupiny a jódmetylovej skupiny; R^2 znamená amín; a R^3 sa zvolí z množiny pozostávajúcej z atómu chlóru, fluóru, brómu a jódu.

Pri výhodnom uskutočnení spôsobu prípravy mirtazapínu sa 2-amíno-3-hydroxymetylpyridín uvedie do reakcie s *N*-metyl-1-fenyl-2,2'-iminodietylchloridom za vzniku 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu, ku ktorému sa pridá kyselina sírová za vzniku mirtazapínu.

Teraz sa ďalej zistilo, že 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mirtazapínu je možné pripraviť hydrolýzou nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenyl-piperazínu za použitia nových, priaznivejších reakčných podmienok. Nové reakčné podmienky podľa vynálezu zahŕňajú nízky molárny pomer hydroxidu draselného k nitrilu a kratšie reakčné časy.

Vynález sa ďalej týka vylepšeného spôsobu prípravy 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu hydrolýzou 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu, ktorá zahŕňa

uveďenie 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu do reakcie s bázou, pričom báza je prítomná v pomere až približne 12 mol bázy k 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu.

Pri výhodnom uskutočnení vynálezu sa pomer bázy k 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu pohybuje približne od 12 mol bázy k 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu do približne 9 mol bázy k 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu.

Pri ďalšom výhodnom uskutočnení vynálezu je bázou hydroxid draselný alebo hydroxid sodný.

Pri ďalšom uskutočnení podľa vynálezu sa zmes 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a bázy zohreje na aspoň približne 130 °C.

Pri ďalšom uskutočnení podľa vynálezu sa hydrolýza 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu uskutočňuje v zmesi vody a rozpúšťadla zvoleného z množiny pozostávajúcej z metanolu, etanolu, propanolu, izopropanolu, butanolu, dimetylformamidu, dimetylacetamidu a dimetylsulfoxidu.

Vynález sa tiež týka vylepšeného spôsobu výroby mirtazapínu zo surového mirtazapínu, ktorý zahŕňa (a) zohriatie zmesi surového mirtazapínu a rozpúšťadla a (b) izoláciu mirtazapínu.

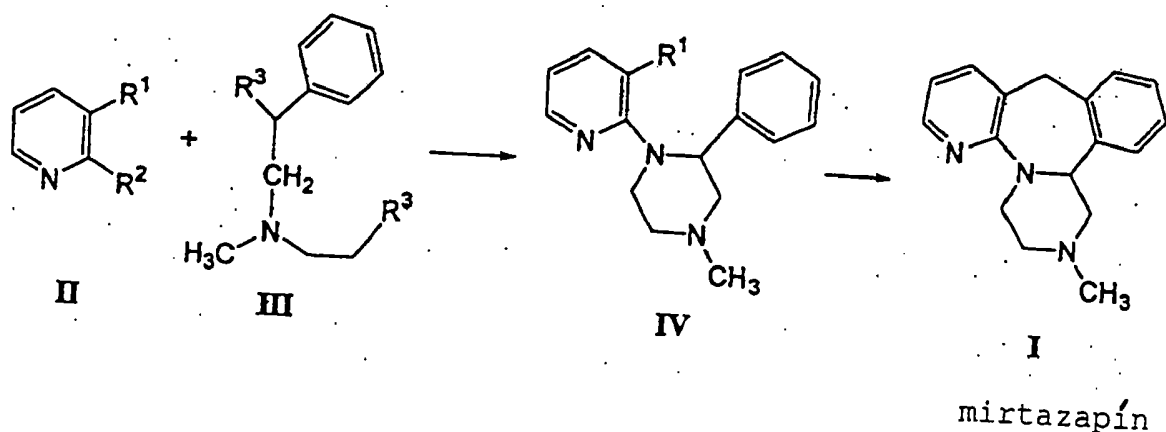
Pri výhodnom uskutočnení podľa vynálezu sa do zohriatej zmesi mirtazapínu a rozpúšťadla pridá voda, ktorá uľahčí vyzrážanie mirtazapínu.

Pri ďalšom uskutočnení podľa vynálezu sú výhodnými rozpúšťadlami metanol, etanol, izopropanol, acetón, toluén a hexan a rovnako tak ich zmesi.

Pri ďalšom uskutočnení podľa vynálezu sú výhodnými rozpúšťadlami toluén, hexan a metylénchlorid.

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy zlúčenín obsahujúcich piperazínový kruh, akou je napríklad mirtazapín, pričom spôsob podľa vynálezu je naznačený v nižšie uvedenej reakčnej schéme 2. Výhodou spôsobu podľa vynálezu oproti spôsobu spadajúceho do doterajšieho stavu techniky je, okrem iného, vyšší výťažok, menší počet krokov v porovnaní s alternatívnymi metódami a znížené náklady na surový materiál.

Reakčná schéma 2



Vynález sa konkrétnejšie týka spôsobu výroby mirtazapínu zo zlúčenín všeobecného vzorca II, III a IV. V reakčnej schéme 2, ktorá naznačuje uskutočňovanie spôsobu podľa vynálezu, majú substituenty všeobecného vzorca II nasledujúce významy: R^1 označuje hydroxymetylovú skupinu, chlórmetyllovú

skupinu, brómmetylovú skupinu alebo jódmetylovú skupinu a R^2 označuje amín, výhodne amínovú skupinu. Zlúčenina všeobecného vzorca II sa uvedie do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde R^3 znamená atóm chlóru, atóm fluóru, atóm brómu alebo atóm jódu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde má R^1 vyššie definovaný význam.

Pri uskutočňovaní spôsobu podľa vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca II rozpustí v rozpúšťadle, akým je napríklad metylénchlorid. Do zmesi zlúčeniny všeobecného vzorca II a rozpúšťadla sa pridá zlúčenina všeobecného vzorca III a výsledná zmes sa zahreje. Výhodne sa reakčná zmes zohreje na refluxnú teplotu rozpúšťadla. Zmes sa zohrieva za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV. Mirtazapín sa následne získa uzavrením kruhu zlúčeniny všeobecného vzorca IV. Uzatvorenie kruhu zlúčeniny všeobecného vzorca IV je možné uskutočňovať za použitia činidla uzatvárajúceho kruh. Vhodnými činidlami uzatvárajúcimi kruh sú dehydratačné alebo dehydrohalogenačné činidlá. Dehydratačné alebo dehydrohalogenačné činidlá, ktoré môžeme pridať do reakčnej zmesi za týmto účelom, zahŕňajú kyseliny, akými sú napríklad kyselina sírová, koncentrovaná kyselina sírová, koncentrovaná kyselina chlór vodíková, kyselina trifluóroctová, kyselina fosforečná, kyselina polyfosforová (PPA), oxychlorid fosforečný, oxid fosforitý, oxid fosforečný a Lewisove kyseliny, akými sú napríklad chlorid hlinitý, chlorid železitý, chlorid zinočnatý, chlorid cíničitý, chlorid titaničitý, fluorid boritý, chlorid antimoničný a chlorid zirkoničitý.

Zvlášť výhodnými dehydratačnými činidlami sú kyselina sírová a deriváty fosforu, ako napríklad PPA, a oxychlorid fosforečný. Ako najvýhodnejšia sa javí koncentrovaná kyselina

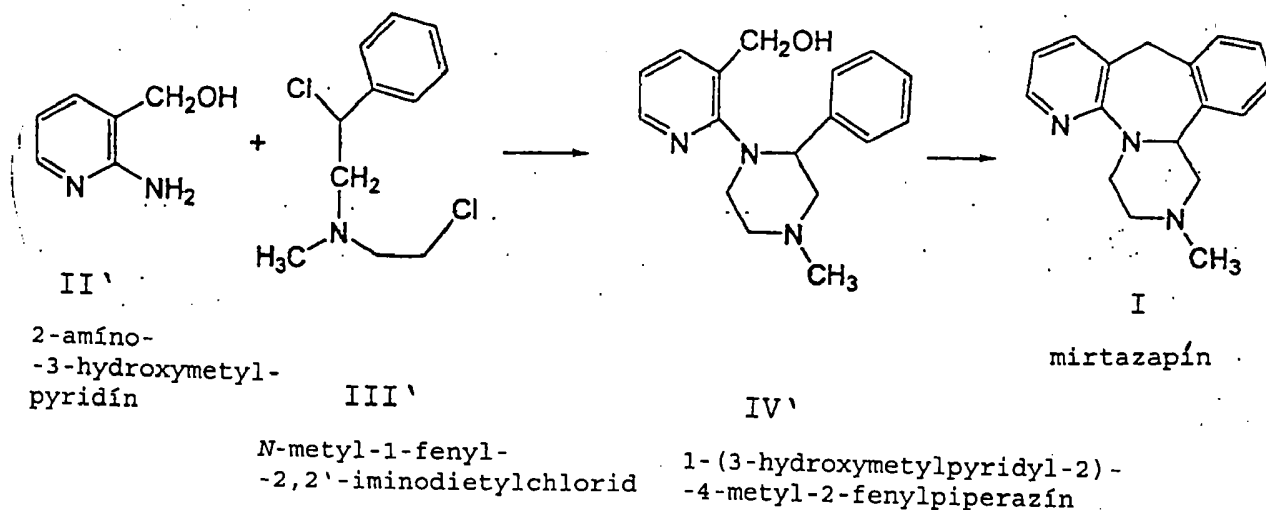
sírová. Zvlášť výhodným dehydrohalogenačným činidlom je chlorid hlinitý.

Pri výhodnom uskutočnení spôsobu podľa vynálezu sú zlúčeninami všeobecného vzorca II, III a IV zlúčeniny všeobecného vzorca II', III' resp. IV', ktoré sú znázornené v nižšie uvedenej reakčnej schéme III. Pri jednom uskutočnení podľa vynálezu sa 2-amíno-3-hydroxymetylpyridín uvedie do reakcie s N-metyl-1-fenyl-2,2'-iminodietylchloridom za vzniku 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu. Pri uskutočňovaní spôsobu podľa vynálezu sa 2-amíno-3-hydroxymetyl-pyridín (II') pridá do rozpúšťadla. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňajú 1,2-dichlóretan, metylénchlorid, dimetylformamíd, dimetylacetamíd a dimetylsulfoxid. Do získanej zmesi rozpúšťadla sa pridá N-metyl-1-fenyl-2,2'-imidodietyl-chlorid (III') a výsledná zmes sa zohreje. Reakčná zmes sa výhodne zohreje na refluxnú teplotu rozpúšťadla. Zmes sa zahrieva do tej doby, pokiaľ sa vytvorí 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín a reakcia je kompletná. Vhodnou reakčnou dobou je približne 6 až 24 hodín. 1-(3-Hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín sa následne prevedie na mirtazapín uzatvorením kruhu.

Uzatvorenie kruhu 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu sa uskutočňuje za veľmi dehydratačných ($R^1=OH$) podmienok, výhodne za zvýšenej teploty. Vhodné dehydratačné činidlá zahŕňajú kyseliny, akými sú napríklad kyselina sírová, koncentrovaná kyselina chlór vodíková, kyselina trifluóroctová, kyselina fosforečná, kyselina polyfosforová (PPA), oxychlorid fosforečný, oxid fosforitý a oxid fosforečný. Zvlášť výhodnými dehydratačnými činidlami sú kyselina sírová a deriváty fosforu, napríklad PPA, a

oxychlorid fosforečný. Najvýhodnejšia je koncentrovaná kyselina sírová.

Reakčná schéma 3



Vynález tiež poskytuje nové spôsoby prípravy 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínového medziproduktu mirtazapínu z nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu, pri ktorom sa nitril (i) hydrolyzuje bázou za použitia nového nízkeho molárneho pomeru bázy k nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a (ii) hydrolyzuje za použitia krátkych reakčných časov.

Pri uskutočňovaní zlepšených spôsobov prípravy 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínového medziproduktu mirtazapínu sa nitril 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu rozpustí v zmesi vody a organického rozpúšťadla. Výhodné organické rozpúšťadlá zahŕňajú polárne aprotické rozpúšťadlá a alkoholy. Výhodnými aprotickými organickými rozpúšťadlami sú napríklad dimetylformamíd, dimetylacetamíd a dimetylsulfoxid. Výhodnými alkoholmi sú metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a pod. Do reakčnej zmesi sa pridá vhodné množstvo bázy, akou je

napríklad hydroxid draselný alebo hydroxid sodný. Výhodným množstvom bázy, akou je napríklad hydroxid draselný alebo hydroxid sodný, je približne až 12 mol bázy na 1 mol nitrilu (napríklad 12:1 KOH k nitrilu). Množstvo bázy, akou je napríklad hydroxid draselný, sa výhodne pohybuje približne od 9 mol hydroxidu draselného na 1 mol nitrilu (9:1 KOH k nitrilu) do približne 12 mol hydroxidu draselného na 1 mol nitrilu (12:1 KOH k nitrilu).

Pri uskutočňovaní spôsobu podľa vynálezu sa zmes nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu, rozpúšťadla a bázy zohreje aspoň na približne 130 °C. Výhodnými reakčnými teplotami sú teploty približne 130 °C až 150 °C. Pri jednom uskutočnení podľa vynálezu je možné reakciu uskutočniť za zvýšeného tlaku, ktorý uľahčí dosiahnutie vysokých teplôt. Výhodným tlakom je približne aspoň 0,3 MPa. Výhodným tlakom je tlak približne 0,3 MPa až 0,4 MPa. Reakčná zmes sa zahrieva až do okamžiku, keď je reakcia kompletná. Skončenie reakcie môžeme monitorovať pomocou HPLC. Doba potrebná na skončenie hydrolýzy nitrilu sa bude meniť v závislosti na použitej reakčnej teplote. Vyššie reakčné teploty spravidla vyžadujú kratšie reakčné časy, zatiaľ čo nižšie reakčné teploty vyžadujú všeobecne dlhšie reakčné časy. Aj keď nie je reakčná doba pri spôsobe podľa vynálezu nijako obmedzená, môžeme za výhodné považovať približne dvojhodinové až osemhodinové reakčné časy. Po skončení reakcie sa pH hodnota reakčnej zmesi zníži, výhodne na približne 6 až 7. Výhodne sa pH hodnota zníži pridaním kyseliny chlór vodíkovej. 1-(3-Kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazinový medziprodukt mirtazapínu sa izoloval následným prepláchnutím a filtráciou reakčnej zmesi.

Pri ďalšom uskutočnení podľa vynálezu sa reakčná zmes nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a hydroxidu draselného zohrieva za súčasného použitia minimálneho množstva vody, napríklad približne 0,25 ml až 1 ml vody na 1 g KOH, a malého množstva aprotického rozpúšťadla, akým je napríklad dimetylformamíd, dimetylacetamíd a dimetylsulfoxid, ktoré sa pridá v množstve približne 0,1 g až 0,5 g aprotického rozpúšťadla na 1 g nitrilu, a to v takmer koncentrovanom stave za atmosferického tlaku. 1-(3-Kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínový medziprodukt mirtazapínu sa izoloval následným prepláchnutím a filtráciou reakčnej zmesi.

Nové spôsoby výroby 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínového medziproduktu mirtazapínu z nitrilu 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu významne redukovujú množstvo použitého hydroxidu draselného z 25 mol hydroxidu draselného na 1 mol nitrilu (patent US 4,062,848) na približne 12 mol alebo menej hydroxidu draselného na 1 mol nitrilu. Redukcia množstva potrebnej bázy významne zjednodušuje spracovanie reakčnej zmesi a minimalizuje problémy súvisiace so znečisťovaním okolného prostredia.

Vynález tiež poskytuje nové spôsoby výroby čistého mirtazapínu purifikáciou surového mirtazapínu rekryštalizáciou. Po uzavrení kruhu 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu sa získaný surový mirtazapín purifikuje rekryštalizáciou.

Zistilo sa, že na rekryštalizáciu surového mirtazapínu môžeme použiť bežné rozpúšťadlá, akými sú napríklad toluén alebo metylénchlorid, a systémy rozpúšťadiel, napríklad zmes alkoholu a vody. Podľa vynálezu sa surový mirtazapín suspenduje vo vhodnom rozpúšťadle. Výhodné rozpúšťadlá

zahŕňajú metanol, etanol, izopropanol a acetón a tak isto aj ich zmesi alebo zmesi jedného alebo viacerých týchto rozpúšťadiel s vodou. Ďalšie výhodné rozpúšťadlá tiež zahŕňajú toluén, hexan a metylénchlorid. Výhodné sú rozpúšťadlové zmesi vody a etanolu. Zvlášť výhodné sú rozpúšťadlové zmesi, kde sa pomer etanolu k vode pohybuje v rozmedzí približne od 1:1 do 1:4.

Pri uskutočňovaní spôsobu podľa vynálezu sa suspenzia surového mirtazapínu a rozpúšťadla zohrieva na vhodnú teplotu. Vhodné teploty zahŕňajú napríklad refluxnú teplotu rozpúšťadlového systému použitého pri konkrétnom uskutočnení podľa vynálezu. Pri uskutočnení podľa vynálezu, kde sa použije ako rozpúšťadlo toluén, je vhodná teplota napríklad približne 110 °C. Purifikovaný mirtazapín sa vyzráža po ochladení reakčnej zmesi. Filtrácia a sušenie výslednej zrazeniny poskytne purifikovaný rekryštalizovaný mirtazapín.

Pri ďalšom príkladnom uskutočnení sa surový mirtazapín suspenduje v rozpúšťadle, akým je napríklad etanol, a zmes sa zohreje na refluxnú teplotu. Potom sa po kvapkách pridá voda a roztok sa ochladí, čím sa uľahčí vyzrážanie mirtazapínu. Získaná zrazenina sa purifikuje filtráciou, prepláchnutím a vysušením za vzniku purifikovaného mirtazapínu. Rekryštalizovaný mirtazapín môže byť vodným aduktom a môže teda obsahovať až 3 % hmotn. vody.

Rozpúšťadlá a systémy rozpúšťadiel, ktoré môžeme použiť pri uskutočňovaní spôsobov podľa vynálezu, sú vhodné na reakcie uskutočňované v priemyselnom meradle a sú pre tieto priemyselné reakcie vhodnejšie ako éter alebo petroléter 40-60. Kryštalizačný výťažok sa navyše použitím systému rozpúšťadiel podľa vynálezu výrazne zvýši.

Mirtazapín a medziprodukty mirtazapínu, t.j. 1-(3-kyano-pyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín a 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín, obsahujú asymetrický atóm uhlíka, takže okrem racemických zmesí je možné pripraviť aj samostatné optické izoméry. Do rozsahu vynálezu teda spadajú spôsoby zahŕňajúce tieto optické izoméry, rovnako ako spôsoby zahŕňajúce racemické zmesi.

Podľa vynálezu je možné pripraviť farmaceutické kompozície mirtazapínu, ktoré sú zvlášť vhodné na liečenie depresie. Tieto kompozície obsahujú terapeuticky účinné množstvá mirtazapínu s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo excipientmi, ktoré sú odborníkom v danom odbore známe.

Nasledujúce príklady majú len ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenyl-piperazínu

Do 50ml trojhrdlovej banky vybavenej mechanickým miešadlom, chladičom a teplomerom sa zaviedol 1 g (0,008 mol) 2-amíno-3-hydroxymetylpyridínu a 20 ml 1,2-dichlóretanu. Zahájilo sa miešanie a do suspenzie sa pridalo 2,8 g (0,012 mol) *N*-metyl-1--fenyl-2,2'-iminodietylchloridu. Reakčná zmes sa zohriala na refluxnú teplotu (približne 80 °C) a pri tejto teplote sa udržiavala 6 h.

Po uplynutí šiestich hodín sa reakčná zmes ochladila a rozpúšťadlo (1,2-dichlóretan) sa odstránilo suchou destiláciou. Získal sa žltkavý prášok, ktorý obsahoval 1,8 g 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu (80% výťažok). Tento prášok môžeme použiť bez ďalšej purifikácie na prípravu mirtazapínu.

Príklad 2

Príprava mirtazapínu

Do 50ml trojhrdlovej banky vybavenej mechanickým miešadlom, chladičom a teplomerem, ktorá obsahovala približne 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej napred ochladenej na 10 °C, sa pridalo 1,8 g 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenyl-piperazínu. Získaný roztok sa miešal 4 h pri izbovej teplote, potom sa zohrial na teplotu približne 50 °C až 60 °C a pri tejto teplote sa udržiaval 1 h. Po ochladení sa reakčná zmes pridala za miešania k 25 g ľadu a neutralizovala koncentrovaným roztokom amoniaku alebo hydroxidom sodným. Vzniknutá zrazenina sa izolovala filtráciou. Materský lúh sa odparil za podtlaku do sucha. Vzniknutá zrazenina aj zvyšok z materského lúhu sa suspendovali (každý) v približne 20 ml izopropanolu. Zlúčené izopropanolové extrakty sa odparili do sucha. Získal sa olej, ktorý obsahoval 1,35 g mirtazapínu (80% výťažok).

Príklad 3

Príprava mirtazapínu

Približne do 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej sa pridalo 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín

(1,8 g). Výsledný roztok sa miešal 6 h pri 35 °C. Po ochladení sa reakčná zmes pridala za miešania k 25 g ľadu a alkalizovala koncentrovaným roztokom amoniaku alebo roztokom hydroxidu sodného na pH 10. Izolovaná zrazenina sa extrahovala v metylénchloride a extrakt sa odparil do sucha. Získalo sa 1,6 g mirtazapínu (95% výťažok).

Príklad 4

Príprava 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu

V 340 ml etanolu a 34 ml vody sa rozpustil 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazín (54 g). Do reakčnej zmesi sa pridala 85% hydroxid draselný (113 g) vo forme vločiek a reakčná zmes sa v autokláve zahriala na 140 °C. Tlak v autokláve sa zvýšil na 0,3 MPa až 0,4 MPa a reakčná zmes sa za tohto tlaku miešala 5 hodín. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes ochladila, etanol sa zo zmesi odstránil vákuovou destiláciou, pridala sa čerstvá voda a toluén a vytvorené dve fázy sa separovali. Vodný roztok sa neutralizoval pridaním kyseliny chlór vodíkovej na pH 6,5 až 7. Pri pH 6,5 až 7 sa voda odparila a pridala sa toluén. Anorganické soli sa odfiltrovali a toluénový roztok poskytol po odparení do sucha 52 g 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu (90% výťažok).

Príklad 5

Príprava 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu

Do 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu (54 g) sa pridala hydroxid draselný (150 g KOH vločiek, 85%) 75 ml vody a 6,5 g DMSO a reakčná zmes sa zohriala na 145 °C až 150 °C a pri tejto teplote miešala 8 h. Po ôsmych hodinách sa anorganická fáza obsahujúca vodu a hydroxid draselný oddelila a organická fáza obsahujúca prevažne produkt vo forme oleja sa

ochladila. Pridala sa čerstvá voda a toluén a vzniknuté dve fázy sa separovali. Vodný roztok sa neutralizoval pridaním kyseliny chlór vodíkovej na pH 6,5 až 7. Pri pH 6,5 až 7 sa voda odparila a pridal sa toluén. Anorganické soli sa odfiltrovali a toluénový roztok poskytol po odparení do sucha 52 g 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu (90% výťažok).

Príklad 6

Rekryštalizácia mirtazapínu

Mirtazapín (20 g) získaný v príkladoch 2 a 3 sa suspendoval v 20 ml etanolu a zohrial na refluxnú teplotu. Pri refluxnej teplote sa do roztoku v priebehu jednej hodiny po kvapkách pridalo 40 ml vody, potom sa roztok ochladil na 10 °C. Výsledný filtračný koláč sa prepláchol roztokom vody a etanolu (2:1) a za vákua sušil pri 60 °C. Získalo sa 18 g rekryštalizovaného mirtazapínu v 90% výťažku.

Tabuľka 1 uvádza súhrn ďalších experimentov všeobecne uskutočňovaných vyššie opísanými postupmi, pričom „% výťažok“ označuje percentický výťažok mirtazapínových kryštálov získaných zo surového mirtazapínu.

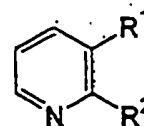
Tabuľka 1 Purifikácia surového mirtazapínu rekryštalizáciou			
Systém rozpúšťadiel	Pomer rozpúšťadiel ml:ml/g	Podmienky	% Výťažok ¹
Hexan	10	reflux	55
Toluén	3	reflux	32
Toluén	2	reflux	53
Acetón/voda	6:25	25 °C	65
Etanol/voda	7:10	reflux	67
Metanol/voda	2,25:1,5	reflux	67
Etanol/voda	1,5:2	reflux	72
Izopropyl/voda	1,65:2	reflux	60
Acetón/voda	3:2	reflux	53
Etanol/voda	1:1,3	reflux	70
Etanol/voda	1,3:1,75	reflux	90,3
Etanol/voda	1:4	reflux	100
Etanol/voda	1,1:1,2	reflux	87,8
Etanol/voda	0,8:0,9	reflux	90
Etanol/voda	0,8:1	reflux	57
Etanol/voda	0,6:0,7	reflux	89,1
Etanol/voda	0,35:0,7	reflux	91,5
Etanol/voda	0,6:0,69	reflux	87
Etanol/voda	2:2,8	reflux	95,6

¹ g mirtazapínových kryštálov 100 %/g surového mirtazapínu
100 %

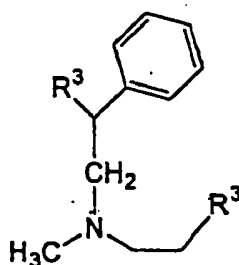
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy mirtazapínu v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa:

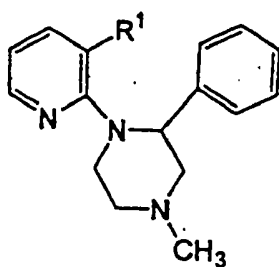
(a) uvedenie zlúčeniny všeobecného vzorca



do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca



za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



a

(b) pridanie činidla uzatvárajúceho kruh k získanej zlúčenine za vzniku mirtazapínu, pričom R^1 sa zvolí z množiny pozostávajúcej z hydroxymetylovej skupiny, chlórmetylovej skupiny, brómmetylovej skupiny a jódmetylovej skupiny; R^2

znamená amín; a R^3 sa zvolí z množiny pozostávajúcej z atómu chlóru, fluóru, brómu a jódu.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že R^1 znamená hydroxymetylovú skupinu, R^2 znamená amínoskupinu a R^3 znamená atóm chlóru.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa činidlo uzatvárajúce kruh zvolí zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny sírovej, koncentrovanej kyseliny sírovej, koncentrovanej kyseliny chlór vodíkovej, kyseliny trifluóroctovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny polyfosforovej, oxychloridu fosforečného, oxidu fosforitého, oxidu fosforečného, Lewisových kyselín, chloridu hlinitého, chloridu železitého, chloridu zinočnatého, chloridu cíničitého, chloridu titaničitého, fluoridu boritého, chloridu antimonického a chloridu zirkoničitého.

4. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že činidlom uzatvárajúcom kruh je kyselina sírová.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ďalej zahŕňa zohrievanie.

6. Spôsob prípravy mirtazapínu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa:

- (a) uvedenie 2-amíno-3-hydroxymetylpyridínu do reakcie s *N*-metyl-1-fenyl-2,2'-iminodietylchloridom za vzniku 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a
- (b) pridanie činidla uzatvárajúceho kruh k 1-(3-hydroxymetylpyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu za vzniku mirtazapínu.

7. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa činidlo uzatvárajúce kruh zvolí zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny sírovej, koncentrovanej kyseliny sírovej, koncentrovanej kyseliny chlór vodíkovej, kyseliny trifluóroctovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny polyfosforovej, oxychloridu fosforečného, oxidu fosforitého, oxidu fosforečného, Lewisových kyselín, chloridu hlinitého, chloridu železitého, chloridu zinočnatého, chloridu cíničitého, chloridu titaničitého, fluoridu boritého, chloridu antimoničného a chloridu zirkoničitého.

8. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že činidlom uzatvárajúcim kruh je kyselina sírová.

9. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej zahŕňa zohrievanie.

10. Spôsob výroby 1-(3-karboxypyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu hydrolýzou 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa uvedenie 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu do reakcie s bázou, pričom báza je prítomná v pomere až 12 mol bázy na 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu.

11. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pomer bázy k 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu sa pohybuje v rozmedzí približne od 12 mol bázy k približne 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu do približne 9 mol bázy k približne 1 mol 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu.

12. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že bázou je hydroxid draselný alebo hydroxid sodný.

13. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zmes 1-(3-kyanopyridyl-2)-4-metyl-2-fenylpiperazínu a bázy zohreje na teplotu aspoň 130 °C.

14. Spôsob podľa nároku 13 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zmes zohreje na teplotu približne 130 °C až 150 °C.

15. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrolýza uskutočňuje vo vode a aprotickom polárnom rozpúšťadle.

16. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrolýza uskutočňuje v zmesi vody a rozpúšťadla zvoleného zo skupiny pozostávajúcej z metanolu, etanolu, propanolu, izopropanolu, butanolu, dimetylformamídu, dimetylacetamídu a dimetylsulfoxidu.

17. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrolýza uskutočňuje pri tlaku približne 0,3 MPa až 0,4 MPa.

18. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrolýza uskutočňuje za v podstate bezvodých podmienok.

19. Spôsob rekryštalizácie mirtazapínu zo surového mirtazapínu v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa:

- (a) zohriatie zmesi surového mirtazapínu a rozpúšťadla;
- (b) ochladenie zmesi, pri ktorom sa vyzráža purifikovaný mirtazapín; a
- (c) izoláciu rekryštalizovaného mirtazapínu.

20. Spôsob podľa nároku 19 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa rozpúšťadlo zvolí zo skupiny pozostávajúcej z metanolu, etanolu, izopropanolu, acetónu a ich zmesí.

21. Spôsob podľa nároku 20 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej zahŕňa pridanie vody do zmesi mirtazapínu a rozpúšťadla na uľahčenie vyzrážania mirtazapínu.

22. Spôsob podľa nároku 19 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa rozpúšťadlo zvolí zo skupiny pozostávajúcej z toluénu, hexanu a metylénchloridu, rovnako ako ich zmesí.

23. Spôsob podľa nároku 20 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je etanol.

24. Spôsob podľa nároku 19 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rekryštalizovaným mirtazapínom je mirtazapínový vodný adukt.

25. Produkt podľa nároku 24.

26. Mirtazapín pripravený spôsobom podľa nároku 1.

27. Farmaceutická kompozícia v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo mirtazapínu podľa nároku 26 a farmaceuticky prijateľný nosič.

28. Spôsob liečenia depresie v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podanie farmaceutickej kompozície podľa nároku 27 ľudskému subjektu, ktorý toto liečenie potrebuje.