

P 0 4 0 1 5 4 6

14.52

A2

77.982/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsavnak és hidrokloridjának új kristályformái és eljárás az előállításukra

A jelen találmány tárgyát az(1)képletű fexofenadin és fexofenadin-hidroklorid új polimorf kristályai és az azok előállítására szolgáló eljárások képezik. A jelen találmány azt célozza, hogy új tiszta fexofenadin polimorfok és azok hidrokloridjai egyszerű, költséghatékony, kereskedelmileg használható, környezetbarát eljárások útján legyenek előállíthatók.

PK

Jelmező ábra : (1) képlet

P 04 01546

77.982/SZE

H. B. C. S. K.
Szegedi Egyetem
11-1001 Budapest, Magyar Posta
Tudományok, 11-1001 Budapest

1452

A2

A 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsavnak és hidrokloridjának új kristályformái és előállításukra KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány tárgyát a fexofenadin-hidroklorid új kristályformája és az annak előállítására szolgáló eljárás képezi. Közelebbről a jelen találmány tárgyát a fexofenadin-hidroklorid új vízmentes X kristályformája képezi. Ugyancsak a jelen találmány tárgyát képezi a fexofenadin új kristályformája, különösen a fexofenadin A kristályformája, és annak előállítására szolgáló eljárás.

A fexofenadin-hidroklorid elnevezés kémiaiilag a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidrokloridot jelenti. Ez terfenadin-karboxilsav metabolitként (anyagcsere terméként) is ismert, amely az 1 képlettel írható le.

A fexofenadin-hidroklorid histamin gátló (antihistamin) hatóanyagként kerül alkalmazásra, és nem okoz a terfenadin beadásával együttjáró olyan káros hatásokat, mint a májbetegségben szenvedő néhány beteg esetében vagy a ketoconazol gombaellenes szerrel vagy erythromycin antibiotikummal kezelt betegek esetében tapasztalt normálistól eltérő szívritmusok.

A "Piperidin származékok" című 4,254,129 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (vagyis "a '129-es szabadalom") 1981. március 3-án került megadásra. Az ún. '129-es szabadalom tárgyát helyettesített piperidin származékok, valamint azok előállítási és felhasználási eljárásai képezik. Az ismertetett vegyületek, amelyek között megtalálhatók a fexofenadin, annak gyógyszerészetileg elfogadható sói és egyedi optikai izomerjei is, bizonyítottan alkalmasak histamin gátló, allergiaellenes és hörgőtágító szerekként történő felhasználásra.

A '129-es szabadalmi leírásban ismertetésre kerül a 197-195°C-os olvadáspontú fexofenadin előállítására szolgáló eljárás. Az átkristályosítási műveletre a 3. kiviteli példa 13. bekezdésében találunk példát, amelyben a fexofenadin előállításakor

felhasznált oldószerek elegyének alkalmazása szerepel.

A WO 95/31437 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés a piperidin származékok hidratált és vízmentes formái, azok polimorf és pszeudomorf formái előállítására szolgáló eljárásokat ismerteti, amelyek histamin gátló, allergiaellenes és hörgőtágító szerekként történő felhasználásra alkalmasak.

A WO 95/31437 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismerteti a fexofenadin-hidroklorid vízmentes formájának előállítását, ennek során a vizes fexofenadin-hidrokloridot azeotróp desztillációnak vetik alá vagy annak víztartalmát átkristályosítással minimalizálják. A jelen leírásban ismertetett találmány esetében - eltérően a WO 95/31437 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szereplő megoldástól - a hidratált fexofenadin-hidrokloridot nem alakítjuk át vízmentes fexofenadin-hidrokloriddá, ehelyett azonban a fexofenadint A formájú fexofenadinná, és ezután a fexofenadin-hidroklorid vízmentes X formájává alakítjuk. A fexofenadin-hidroklorid új vízmentes kristályformáját a jelen találmány szerint hidrát forma kialakítása nélkül közvetlenül az új prekursorból, azaz a fexofenadinból kapjuk. A kiindulási anyagként használt fexofenadin (bázis) különbözik attól, ami a WO 95/31437 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepel.

A WO 00/71124A1 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben amorf fexofenadin, annak előállítási eljárása és az azt tartalmazó gyógyszerkészítmény kerül ismertetésre.

A technika állásához tartozó eljárásokkal kapott fexofenadint a fexofenadin régióizomerek elegye alkotja, és 33% paraizomert és 67% metaizomert tartalmaz. Ezek a komponensek nem szétválasztható összetevőként kerülnek említésre, és utalás történik arra is, hogy egyik régióizomerhez sem lehetséges lényegében tiszta formában hozzájutni. Másrészt a jelen találmány tárgyát képező eljárás szerint előállított fexofenadin >99,5%-os tisztaságú. A jelen találmány tárgyát képező új fexofenadin kristályban a fexofenadin metaizomer szint 0,1% alatti. A fexofenadin tisztasága abban az esetben kritikus, amikor azt hidroklorid sóvá alakításra használjuk fel mivel a folyamat késői szakaszában a kívánt termékből nagyon nehéz eltávolítani bármely nem kívánatos szennyezőanyagot, értve ez alatt a régióizomereket is, és a

szennyezőanyagok eltávolítása növeli a termelési költséget. Ebből következően általában előnyös amikor a fexofenadin HPLC módszerrel mért tisztasága nagyobb, mint 99,5%.

A jelen találmány egy további kedvező aspektusa az, hogy a fexofenadin-hidrokloridot a perkurzorból, azaz a fexofenadinból csaknem mennyiségi kitermeléssel kapjuk. A csaknem mennyiségi kitermelés azt jelenti, hogy a tiszta fexofenadint kvantitatív módon csaknem kitermelési veszteség nélkül alakítjuk át fexofenadin-hidrokloriddá (a termék az elméleti, azaz számított mennyiség több mint 92%-a), ahogyan maga a fexofenadin alapanyag is a technika állását jelentő eljárásokkal előállított fexofenadinhoz képest >99,5%-os tisztaságú.

Mindezek alapján a jelen találmány célkitűzése a fexofenadin új kristályos formájának előállítása és az előállítására szolgáló eljárás kidolgozása.

A jelen találmány egy további célkitűzése az 1 képletű fexofenadin-hidroklorid új vízmentes kristályformájának a fexofenadinból közvetlenül, a fexofenadin-hidroklorid hidratált formájának kialakítása nélkül történő előállítása, és az előállításai eljárás kidolgozása.

A jelen találmány további célkitűzése, hogy az új tiszta fexofenadin polimorfok és azok hidrokloridjai egyszerű, költséghatékony, kereskedelmileg használható, környezetbarát eljárások útján legyenek előállíthatók.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a mellékelt rajzok tartalmát.

Az 1. ábrán a fexofenadin A kristályformára jellemző röntgen por diffrakciós diagrammot mutatunk be. [Függőleges tengely: Intenzitás (cps) {counts per second = másodpercenkénti jelszám}; Vízszintes tengely: két θ (fok).] A legjelentősebb kapott d értékek ($\text{\AA}$): 23,11, 11,50, 8,29, 7,03, 6,67, 6,16, 6,02, 5,75, 5,43, 5,33, 5,07, 4,69, 4,63, 4,44, 4,20, 4,15, 4,07, 3,55 és 3,44.

A 2. ábrán a fentiekben említett fexofenadin A kristályformára jellemző káliumbromidban felvett infravörös abszorpciós spektrum látható. [Függőleges tengely: Átbocsátás (%); Vízszintes tengely: hullámszám (cm^{-1}).] Az A kristályformára jellemző csúcsok 3421, 3058, 2936, 2366, 2343, 1571, 1509, 1490, 1447, 1390, 1334, 1167, 1097, 1073, 1018, 960, 916, 849, 745, 706, 666, 637, 617, 541 értékeknél

jelentek meg.

A 3. ábrán a fentiekben említett fexofenadin A kristályformára jellemző DSC (differential scanning calorimetry) termogrammot mutatunk be. [Függőleges tengely: mW; Vízszintes tengely: hőmérséklet ($^{\circ}\text{C}$).] A DSC termogramm körülbelül $230,38^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékletnél mutat endoterm olvadást.

A 4. ábrán a fexofenadin-hidroklorid X kristályformára jellemző röntgen por diffrakciós diagrammot mutatunk be. [Függőleges tengely: Intenzitás (cps); Vízszintes tengely: két θ (fok).] A legjelentősebb kapott d értékek ($\text{\AA}$): 16,05, 12,98, 8,29, 8,06, 6,25, 5,97, 5,54, 5,41, 4,89, 4,70, 4,55, 4,37, 4,32, 4,15, 4,03, 3,80, 3,67, 3,57, 3,42.

Az 5. ábrán a fentiekben említett fexofenadin-hidroklorid X kristályformára jellemző kálium-bromidban felvett infravörös abszorpciós spektrum látható. [Függőleges tengely: Átbocsátás (%); Vízszintes tengely: hullámszám (cm^{-1}).] Az X formára jellemző csúcsok a 3370, 2965, 2652, 1717, 1472, 1448, 1250, 1158, 1100, 1068, 995, 962, 840, 747, 703, 638, 560 értékeknél jelentek meg.

A 6. ábrán a fentiekben említett fexofenadin-hidroklorid X kristályformára jellemző DSC (differential scanning calorimetry) termogrammot mutatunk be. [Függőleges tengely: mW; Vízszintes tengely: hőmérséklet ($^{\circ}\text{C}$).] A DSC termogramm körülbelül $186,56^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékletnél mutat endoterm olvadást.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

A jelen találmány tárgyát képezi a fexofenadin új kristályformája, amelyet az egyszerűség kedvéért A kristályformának nevezünk. Az új A kristályforma előállítására szolgáló eljárás során a nyers fexofenadint alkoholból átkristályosítjuk, és ezt követően a fexofenadint nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében azeotróposan visszafolyó hűtő alatt forraljuk, majd a kívánt A kristályformát ezt követően elválasztjuk.

Az A kristályformát olyan eljárással állítjuk elő, amely az alábbi lépésekből áll:

- a. a nyers fexofenadin átkristályosítása 1-3 szénatomos alkanolból;
- b. a fexofenadin azeotrópos forralása visszafolyó hűtő alatt nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében 15 perc és 6 óra közötti

ideig, előnyösen 1-3 órán át;

c. a reakcióelegy kevertetése környezeti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig, és

d. a fexofenadin A kristályforma elválasztása hagyományos módszerekkel.

A nyers fexofenadin átkristályosítható metanolból, etanolból, izopropanolból, előnyösen metanolból. A nyers fexofenadin kiindulási anyag 1-3 szénatomos alkoholhoz viszonyított tömegaránya 1:10-20. A (b) eljárási lépésben a fexofenadin nem poláros szerves oldószerhez és/vagy szerves oldószerhez viszonyított aránya 1:10-15.

A jelen találmány szerinti megoldás esetében alkalmazott nem poláros szerves oldószerek a xilol a toluol vagy az olyan 6-9 szénatomos alkilcsoportok, mint a n-hexán, hexán, heptán, oktán, nonán vagy ciklohexán, közül kerülnek kiválasztásra. Előnyös nem poláros szerves oldószer a toluol. A szerves oldószerek közé tartoznak az 1-4 szénatomos alkilacetátok, melyek a metil-, etil-, propil és butilacetát közül kerülnek kiválasztásra, előnyös az etilacetát.

A fexofenadin A kristályformája az alábbi jellemző paraméterekkel azonosítható:

- a (kapilláris csőben) szemmel látható olvadáspont körülbelül 218-228°C közötti;
- DSC módszerrel meghatározva az olvadás körülbelül 227-231°C-os hőmérsékletnél endoterm.
- a röntgen por diffrakciós értékek lényegében megegyeznek az alábbi 1. táblázatban szereplő adatokkal.

1. táblázat

D-távolság	Intenzitás, I/I_0
A°	%
d-érték	I/I_0
23,11	51
11,50	44
8,29	79
7,03	28

D-távolság	Intenzitás, I/I_0
A°	%
d-érték	I/I_0
6,67	48
6,16	50
6,02	24
5,75	23
5,43	75
5,33	52
5,07	100
4,69	27
4,63	32
4,44	66
4,20	52
4,15	55
4,07	38
3,55	21
3,44	20

Egy másik aspektusból a jelen találmány tárgyát képezi a fexofenadin-hidroklorid új, X kristályformának is nevezett kristályformájának előállítására szolgáló eljárás.

A fexofenadin-hidrokloridot új X kristályformájának előállítására szolgáló eljárás során a fexofenadin A kristályformát nem poláros oldószerben arra alkalmas sósavat tartalmazó oldószerrel reagáltatjuk, majd a fexofenadin-hidroklorid kívánt X kristályformáját elválasztjuk, amelyet közvetlenül a fexofenadinból anélkül is megkaphatunk, hogy azt a fexofenadin-hidroklorid hidratált formájából képeztük volna.

Az X polimorf formát olyan eljárással állítjuk elő, amely az alábbi lépésekből áll:

- a. a nyers fexofenadin átkristályosítása 1-3 szénatomos alkanolból; ezt követően
- b. a fexofenadin azeotrópos forralása visszafolyó hűtő alatt nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében 15 perc és 6 óra közötti ideig, előnyösen 1-3 órán át;
- c. a reakcióelegy kevertetése környezeti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig,
- d. adott esetben a fexofenadin A kristályformájának elválasztása hagyományos módszerekkel;
- e. ha elválasztásra kerül, a fexofenadin A kristályformájának szuszpendálása nem poláros oldószerben;
- f. a reakcióelegy pH értékének beállítása 1-3 közötti, előnyösen 2 értékre az arra alkalmas hidrogén-kloridot tartalmazó oldószerrel;
- g. a reakcióelegy kevertetése környezeti hőmérsékleten 30 perc és 18 óra közötti ideig, előnyösen 1-10 óra közötti, előnyösen 3-6 óra közötti ideig;
- h. a kapott szilárd anyag leszűrése, majd azt követő szárítása 60-100°C közötti hőmérsékleten;
- i. a (h) lépésben kapott szilárd anyag szuszpendálása alkilacetátban, majd a reakcióelegy forralása visszafolyó hűtő alatt 0,5-6 óra közötti, előnyösen 1-3 óra közötti ideig;
- j. a reakcióelegy kevertetése környezeti hőmérsékleten 20 perc és 2 óra közötti ideig; és
- k. a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid vízmentes X kristályformájának elválasztása hagyományos módszerekkel.

Az X kristályforma előállítása végrehajtható az A kristályforma elválasztása nélkül. Az X kristályforma előállítása elvégezhető oly módon, hogy (c) lépés után közvetlenül az (f) lépés következik, a (d) és (e) lépések pedig kimaradnak.

A fentiekben ismertetett eljárás másik változata szerint az új X polimorf forma előállítása elvégezhető a (h) eljárási lépésben kapott szilárd anyag 110-160°C közötti

hőmérsékleten csökkentett nyomáson 30 perc és 10 óra közötti ideig, előnyösen 2-5 órán át történő szárításával.

Az (i) eljárási lépésben a szilárd anyag és az alkilacetát tömegaránya 1:10-15.

Egy még további aspektusból a jelen találmány tárgyát képezi a fexofenadin-hidroklorid X kristályformaként elnevezett új kristályformájának előállítására szolgáló eljárás oltási technika alkalmazásával.

Ez az eljárás az alábbi lépéseket tartalmazza:

- a. a nyers fexofenadin átkristályosítása 1-3 szénatomos alkanolból; ezt követően
- b. a fexofenadin azeotrópos forralása nem poláros szerves oldószerben visszafolyó hűtő alatt 3-4 óra közötti ideig;
- c. adott esetben a (b) eljárási lépésben kapott fexofenadin A kristályforma elválasztása hagyományos módszerekkel, és azt követő szárítása 100°C alatti hőmérsékleten;
- d. a (c) eljárási lépésben kapott fexofenadin A kristályforma szuszpendálása a (b) eljárási lépésben kapott elegyben vagy ahhoz való hozzáadása, amely elegy a toluol vagy xilol vagy valamely 6-9 szénatomos alkil vegyület közül kiválasztott nem poláros szerves oldószer; vagy az 1-4 szénatomos alkilacetát vegyületek közül kiválasztott szerves oldószer, előnyösen etilacetát; és izopropanol keveréke, az oldószer izopropanol arány 7-9 : 3-1, előnyösen 9:1;
- e. a (d) lépésben kapott reakcióoldat pH értékének beállítása 1-3 közötti, előnyösen 2 értékre az arra alkalmas sósavat tartalmazó oldószerrel;
- f. az (e) eljárási lépésben kapott oldat szűrése a szemcsés anyag tartalom eltávolítása céljából ;
- g. az (f) eljárási lépésben kapott oldat beoltása az új X kristályforma kristályokkal, majd a reakcióelegy kevertetése a szilárd anyag kiválásának elősegítése érdekében;
- h. a (g) eljárási lépésben kapott szilárd anyag leszűrése és ezt követő mosása nem poláros szerves oldószerrel, szerves oldószerrel vagy szénhidrogénnel; és
- i. a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid vízmentes X kristályformájának szárítása 70-100°C-

os hőmérsékleten.

A nyers fexofenadin átkristályosítható olyan 1-3 szénatomos alkanolból, mint a metanol, etanol, izopropanol, előnyös a metanol.

A jelen találmány szerinti megoldás esetében alkalmazott nem poláros szerves oldószerek a xilol vagy toluol, illetve olyan 6-9 szénatomos alkán vegyületek, mint a n-hexán, hexán, heptán, oktán, nonán vagy ciklohexán, közül kerülnek kiválasztásra. Oldószerek elegyei is alkalmazhatók. Előnyös oldószer a toluol. A szerves oldószerek közé tartoznak az 1-4 szénatomos alkilacetátok, melyek a metil-, etil-, propil és butilacetát közül kerülnek kiválasztásra, előnyös az etilacetát.

A jelen találmány szerinti megoldás esetében alkalmazott sósavat tartalmazó megfelelő oldószer a metanol, etanol, izopropanol vagy terc-butanol közül kerül kiválasztásra, előnyös az izopropanol.

A nyers fexofenadin kiindulási anyag 1-3 szénatomos alkanolhoz viszonyított tömegaránya 1:10-20. A (b) eljárási lépésben a fexofenadin oldószerekhez viszonyított tömegaránya 1:10-15.

A szénhidrogén oldószer a hexán vagy ciklohexán közül kerül kiválasztásra, előnyös a ciklohexán.

A fentiekben ismertetett eljárások útján kapott fexofenadin-hidroklorid X kristályforma az alábbi jellemző paraméterekkel azonosítható:

- (kapilláris csőben) a szemmel látható olvadáspont tartomány körülbelül 180-188°C közötti;
- DSC módszerrel meghatározva 180-189°C-os hőmérsékletnél mutat endoterm olvadást.
- röntgen por diffrakciós értékei lényegében megegyeznek az alábbi 2. táblázatban szereplő adatokkal.

2. táblázat

D-távolság	Intenzitás, I/I_0
A°	%
d-érték	I/I_0

D-távolság	Intenzitás, I/I_0
A°	%
d-érték	I/I_0
16,05	78
12,98	65
8,29	62
8,06	27
6,25	46
5,97	29
5,54	100
5,41	38
4,89	69
4,70	97
4,35	92
4,37	23
4,32	33
4,15	22
4,03	58
3,80	43
3,67	34
3,57	33
3,42	35

A jelen találmány javított módszert szolgáltat a fexofenadin A kristályformájának tiszta formában kristályosítási eljárással történő előállítására, amelyhez csak egyetlen oldószerre van szükség. Ez az oldószer visszanyerhető és újra felhasználható, ezáltal költséghatékonyá és környezetbaráttá téve a folyamatot.

A jelen találmány szerinti fexofenadin új polimorf formái kívánt esetben átalakíthatók gyógyszerészetileg elfogadható sóik valamelyikévé.

Figyelemreméltó tény, hogy a jelen találmány szerinti megoldással kapott

fexofenadin és annak hidrokloridja nagy tisztaságú és gyógyszerként kiszerezhető. A szabadon folyó magas olvadáspontú szilárd hatóanyagok felhasználásával lehetőség nyílik a legtöbb gyógyszerkészítmény kiszerezésére. A jelen találmány szerinti új vízmentes fexofenadin A kristályforma és új fexofenadin-hidroklorid X kristályforma egyaránt magas olvadáspontú, és így gyógyszerkiszerezésre kiválóan alkalmas.

Kiviteli példák

A jelen találmány szerinti megoldásokat az alábbiakban kiviteli példák segítségével szemléltetjük, amelyek magától értetődően nem értelmezhetők a találmány szabadalmi igénypontokban megfogalmazott tényleges oltalmi körének korlátozásaiként.

Hivatkozási példa

Nyers fexofenadin előállítása

100g metil-4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]- α,α -dimetil-benzolacetát-hidroklorid és metil-3-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]- α,α -dimetil-benzolacetát-hidroklorid, valamint 600 ml metanol elegyéből álló oldathoz 36,4g nátrium-hidroxidból és 132ml vízből álló oldatot adtunk. A kapott elegyet visszafolyó hűtő alatt 2-4 órán keresztül forraltuk. A kémiai reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás eljárással követtük nyomon, majd amikor a reakció teljes egészében végbement, az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük le, és 6,8g nátrium-borohidridet adtunk hozzá. A reakcióelegyet 50-60°C-ra melegítettük fel, és körülbelül 14 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartottuk (a kémiai reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás eljárással követtük nyomon), majd az ezt követő szemes kezeléssel egyidejűleg környezeti hőmérsékletre hűtöttük le. Az aktív szemes kezelést követően kapott áttetsző szűrletet metanollal sztrippeltük, majd 300ml vízből és 200ml acetonból álló elegyet adtunk hozzá. A reakcióelegy pH értékét ezután ecetsav felhasználásával körülbelül 6-ra állítottuk be, majd 5 órán keresztül kevertettük és leszűrtük, végül 200ml vízzel mostuk ily módon 72g nyers fexofenadint állítva elő.

Kitermelés: 72g

1. példa

Tiszta fexofenadin előállítása

500g nyers, a fenti hivatkozási példában ismertetett eljárás szerint előállított fexofenadinból és 4000ml metanolból álló oldatot 1 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltunk, majd a reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtöttük. A kapott csapadék formájában kivált tiszta fexofenadint leszűrtük, majd 250ml metanollal mostuk. Metanolból történő ismételt átkristályosítás eredményeként a kívánt tisztaságú fexofenadinhoz jutottunk.

HPLC módszerrel mért tisztaság 99,85%; metaizomer tartalom < 0,1%.

2. példa

1. lépés: A kristályforma előállítása tiszta fexofenadinból

180g tiszta fexofenadinból és 1800ml toluolból álló szuszpenziót azeotróp elegyként 2 és fél órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtöttük le, és körülbelül 40 percen keresztül kevertettük. Miután ezt a műveleti lépést befejeztük, a reakcióelegyet leszűrtük, majd 180ml toluollal mostuk és a kapott A kristályformájú fexofenadint 80-85°C-os hőmérsékleten légköri nyomáson állandó tömeg eléréséig megszáritottuk.

Kitermelés: 179,2g; Olvadáspont tartomány: 220-224°C.

2. lépés: A fexofenadin-hidroklorid X kristályformájának előállítása

170g (az 1. eljárási lépésben ismertetett eljárás szerint előállított) fexofenadin A kristályformához 1700ml toluolt adtunk, ezt követően lassan sósavas izopropanolt adagoltunk hozzá (ez utóbbi sósav gáz izopropil-alkoholba áramoltatásával készült) pH = 2 kémhatás eléréséig. A reakcióelegyet ezután 10 óra 15 percen keresztül kevertettük. A kapott szilárd anyagot leszűrtük, 170ml toluollal mostuk, és vákuum alatt 75-80°C-os hőmérsékleten megszáritottuk. Az így kapott 140g szilárd anyagot 2800ml etilacetátban körülbelül 1 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtöttük le, majd 1 óra 30 percen keresztül

kevertettük. A reakcióelegyet leszűrtük, és 140ml etilacetáttal mostuk. A fexofenadin-hidroklorid kívánt X kristályformáját légköri nyomáson 78-85°C közötti hőmérsékleten állandó tömeg eléréséig történő szárítást követően kaptuk.

Kitermelés: 129,6g; olvadáspont tartomány: 183-187°C.

3. példa

A fexofenadin-hidroklorid X kristályformájának előállítása

95g (a 2. kiviteli példa 1. eljárési lépésben ismertetett eljárás szerint előállított) fexofenadin A kristályformához 950ml toluolt adtunk, ezt követően lassan sósavas izopropanolt adagoltunk hozzá (ez utóbbi sósav gáz izopropil-alkoholba áramoltatásával készült) pH = 2 kémhatás eléréséig. A reakcióelegyet ezután 2 óra 45 percen keresztül kevertettük. A reakcióelegyet leszűrtük, 95ml toluollal mostuk a szilárd anyag elválasztása céljából, amelyet 80-85°C-os hőmérsékleten légköri nyomáson tömeg állandóságig szárítottuk.

A maradék szerves oldószerek eltávolítása érdekében a fenti módon kapott szilárd anyag egy részét kemencében tartottuk 141-149°C-os hőmérsékleten 10⁴ Pa nyomáson 3 és fél órán keresztül ily módon a fexofenadin-hidroklorid kívánt X kristályformáját állítva elő.

Olvadáspont tartomány: 183-187°C.

4. példa

A fexofenadin-hidroklorid X kristályformájának előállítása

50g tiszta fexofenadinhoz 500ml toluolt adtunk, majd a kapott elegyet visszafolyó hűtő alatt azeotróposan körülbelül 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtöttük, majd pH = 2 kémhatás eléréséig lassan sósavas izopropanolt adagoltunk hozzá. A reakcióelegyet ezután körülbelül 15 és fél órán keresztül kevertettük. Az elválasztott szilárd anyagot leszűrtük, 50ml toluollal mostuk, majd megszártítottuk. (Kitermelés 43,3g)

A fenti módon kapott szilárd anyag 42g tömegű részét 420ml etilacetátban szuszpendáltuk, és visszafolyó hűtő alatt körülbelül 1 órán keresztül forraltuk (ezt a

műveltet a maradék szerves oldószerek eltávolítása érdekében hajtottuk végre). A szuszpenziót ezt követően szobahőmérsékletre lehűtöttük, és 20 percig kevertettük. A reakcióelegyet ezután leszűrtük, és 42ml etilacetáttal mostuk. A fexofenadin-hidroklorid kívánt X kristályformáját 90-96°C-os hőmérsékleten állandó tömeg eléréséig szárítottuk.

Kitermelés: 39g olvadáspont tartomány: 183-188°C.

5. példa

100g (az 1. kiviteli példában ismertetett eljárással előállított) tiszta fexofenadinból és 1000ml toluolból készített szuszpenziót 3-4 órán keresztül azeotróposan visszafolyó hűtő alatt forraltunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtöttük, és körülbelül 15-30 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrtük, majd 100ml toluollal mostuk, végül az ily módon kapott fexofenadin A kristályformát 100°C alatti hőmérsékleten állandó tömeg eléréséig szárítottuk.

Kitermelés: 95g

Etilacetát és izopropanol 900ml : 100ml térfogatarányú elegyéhez 100g (fentiekben ismertetett eljárással előállított) fexofenadin A kristályformát adtunk, ezt követően lassan sósavas izopropanolt adagoltunk hozzá (ez utóbbi sósav gáz izopropil-alkoholba áramoltatásával készült) pH = 2 kémhatás eléréséig. A reakcióelegyet ezután leszűrtük, majd a szűrlethez néhány 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid kristályt adtunk. A reakcióelegyet ezután 2-4 órán keresztül kevertettük. A kapott szilárd anyagot ezután leszűrtük, 200ml ciklohexánnal mostuk, majd 100°C alatti hőmérsékleten állandó tömeg eléréséig szárítottuk ily módon a fexofenadin-hidrokloridot a kívánt X kristályformában állítva elő.

Kitermelés: 100g.

A 2-4. kiviteli példákban ismertetett eljárásokkal előállított termékek, azaz a fexofenadin-hidroklorid fentiekben említett X kristályformája és a fexofenadin kívánt A kristályformája molekulaszervezetét és jellemző elemzési (analitikai) adatait röntgen

por diffrakciós módszerrel, DSC (differentiál scanning calorimetry) módszerrel, és Infravörös Abszorpciós Spektroszkópia segítségével határoztuk meg.

A kapott eredményeket, amelyeket a fentiekben részletesen tárgyalunk, valamint az azokhoz tartozó rajzokat a mellékletek tartalmazzák (1-6. ábrák).

A jelen leírásban megadott röntgen por diffrakciós vizsgálati eredményeket Rigaku D/ Max-2200 Röntgen Por Diffraktométer alkalmazásával kaptuk, amely $\lambda = 1,54\text{\AA}$ hullámhosszú CuK sugárforrással rendelkezett. A mintákat 3-45 fok közötti 2θ értékeknél vizsgáltuk.

Az infravörös abszorpciós spektrumokat Perkin Elmer 1650 FT-IR Spektrofotométerrel a szilárd állapotú mintákat KBr diszperzióban vizsgálva vettük fel.

A DSC (differential scanning calorimetry) elemzést Shimadzu DSC-50 berendezésben végeztük. A mintákat $5^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ fűtési sebességgel $30\text{ml}/\text{perc}$ nitrogéngáz áram mellett 250°C -os hőmérsékletre melegítettük fel.

Szabadalmi igénypontok

1. A 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav A kristályformája (fexofenadin A kristályforma), a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak röntgen por diffrakciós értékei (d értékek $\text{\AA}$ -ben): 23,11, 11,50, 8,29, 7,03, 6,67, 6,16, 6,02, 5,75, 5,43, 5,33, 5,07, 4,69, 4,63, 4,44, 4,20, 4,15, 4,07, 3,55 és 3,44.
2. Az 1. igénypont szerinti fexofenadin A kristályforma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kálium-bromidban felvett infravörös abszorpciós (FT-IR) spektrum csúcsok a következők (cm^{-1}): 3421, 3058, 2936, 2366, 2343, 1571, 1509, 1490, 1447, 1390, 1334, 1167, 1097, 1073, 1018, 960, 916, 849, 745, 706, 666, 637, 617, 541.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti fexofenadin A kristályforma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az olvadás körülbelül $227\text{--}231^\circ\text{C}$ -os csúcs hőmérsékletnél endoterm.
4. Eljárás a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav A kristályformájának előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak során
 - a. a nyers fexofenadin 1-3 szénatomos alkanolból átkristályosítjuk;
 - b. a fexofenadint azeotróposan visszafolyó hűtő alatt nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében 15 perc és 6 óra közötti ideig, előnyösen 1-3 órán át forraljuk;
 - c. a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig kevertetjük, és
 - d. a fexofenadin A kristályformát hagyományos módszerekkel elválasztjuk.
5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav A kristályforma, a z z a l j e



l l e m e z v e, hogy az A kristályforma tisztasága nagyobb, mint 99,5%.

6. A 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid X kristályformája (fexofenadin-hidroklorid X kristályforma), a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak röntgen por diffrakciós értékei (d értékek $\text{\AA}$ -ben): 16,05, 12,98, 8,29, 8,06, 6,25, 5,97, 5,54, 5,41, 4,89, 4,70, 4,55, 4,37, 4,32, 4,15, 4,03, 3,80, 3,67, 3,57, 3,42.

7. A 6. igénypont szerinti fexofenadin-hidroklorid X kristályforma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kálium-bromidban felvett infravörös abszorpciós (FT-IR) spektrum csúcsok a következők (cm^{-1}): 3370, 2965, 2652, 1717, 1472, 1448, 1250, 1158, 1100, 1068, 995, 962, 840, 747, 703, 638, 560.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti fexofenadin-hidroklorid X kristályforma, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a DSC termogrammm szerint az olvadás körülbelül 184-189°C-os csúcs hőmérsékletnél endoterm.

9. Eljárás a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid X kristályformájának előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak során

- a nyers fexofenadint 1-3 szénatomos alkanolból átkristályosítjuk;
- a fexofenadint azeotróposan visszafolyó hűtő alatt nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében 15 perc és 6 óra közötti ideig forraljuk;
- a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig kevertetjük,
- a reakcióelegy pH értékét arra alkalmas hidrogén-kloridot tartalmazó oldószerrel 1-3 közötti értékre állítjuk be;
- a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 perc és 18 óra közötti ideig kevertetjük,

- f. a kapott szilárd anyagot leszűrjük, és azt követően 60-100°C közötti hőmérsékleten szárítjuk;
- g. az (f) lépésben kapott szilárd anyagot alkilacetátban szuszpendáljuk, majd a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 30 perc és 6 óra közötti ideig forraljuk;
- h. a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 20 perc és 2 óra közötti ideig kevertetjük; és
- i. a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid vízmentes X kristályformáját hagyományos módszerekkel elválasztjuk.

10. Eljárás a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid X kristályformájának előállítására (fexofenadin-hidroklorid X kristályforma), a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak során

- a. a nyers fexofenadin 1-3 szénatomos alkanolból átkristályosítjuk;
- b. a fexofenadint azeotróposan nem poláros szerves oldószerben, szerves oldószerben vagy azok elegyében visszafolyó hűtő alatt 15 perc és 6 óra közötti ideig forraljuk;
- c. a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig kevertetjük;
- d. a fexofenadin A kristályformát elválasztjuk;
- e. a fexofenadin A kristályformát nem poláros szerves oldószerben szuszpendáljuk;
- f. a reakcióelegy pH értékét az arra alkalmas sósavat tartalmazó oldószerrel 1-3 közötti értékre állítjuk be;
- g. a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 perc és 18 óra közötti ideig kevertetjük;
- h. a szilárd anyagot leszűrjük, 60-100°C-os hőmérsékleten szárítjuk vagy csökkentett nyomás alatt 110-160°C-os hőmérsékleten szárítjuk;
- i. a (h) eljárási lépésben kapott szilárd anyagot alkilacetátban szuszpendáljuk, és



- a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 30 perc és 6 óra közötti ideig forraljuk;
- j. a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 20 perc és 2 óra közötti ideig kevertetjük; és
- k. a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid vízmentes X kristályformáját hagyományos módszerekkel elválasztjuk.

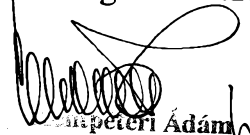
11. A fexofenadin-hidroklorid X kristályformájának előállítására szolgáló eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy annak során

- a. a nyers fexofenadin 1-3 szénatomos alkanolból átkristályosítjuk;
- b. a fexofenadint azeotróposan nem poláros szerves oldószerben visszafolyó hűtő alatt 3-4 óra közötti ideig forraljuk;
- c. adott esetben a (b) eljárási lépésben kapott fexofenadin A kristályformát hagyományos módszerekkel elválasztjuk, és azt követően 100°C alatti hőmérsékleten szárítjuk;
- d. a (c) eljárási lépésben kapott fexofenadin A kristályformát a (b) eljárási lépésben kapott elegyben szuszpendáljuk vagy ahhoz hozzáadjuk, amely elegy nem poláros szerves oldószer vagy szerves oldószer és izopropanol keveréke;
- e. a (d) lépésben kapott reakcióoldat pH értékét az arra alkalmas sósavat tartalmazó oldószerrel 1-3 közötti értékre állítjuk be;
- f. az (e) eljárási lépésben kapott oldatot a szemcsés anyag tartalom eltávolítása céljából leszűrjük;
- g. az (f) eljárási lépésben kapott oldatot néhány X kristályformájú 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butil]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid kristállyal beoltjuk, majd a szilárd anyag kiválásának elősegítése érdekében a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten kevertetjük;
- h. a (g) eljárási lépésben kapott szilárd anyagot leszűrjük, és ezt követően nem poláros szerves oldószerrel, szerves oldószerrel vagy szénhidrogénnel mossuk; és

- i. a 4-[4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidinil]-1-hidroxi-butyl]- α,α -dimetil-benzol-ecetsav-hidroklorid X kristályformáját megszáritjuk.
12. A 4. vagy 9-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a nem poláros szerves oldószer toluol vagy xilol.
13. A 4. vagy 9-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az 1-3 szénatomos alkanol metanol, etanol vagy propanol.
14. A 4. vagy 9-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a nem poláros szerves oldószer 6-9 szénatomos alkán vegyület.
15. A 4. vagy 9-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a nem poláros szerves oldószer n-hexán, hexán, heptán, oktán, nonán vagy ciklohexán.
16. A 4. vagy 9-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a szerves oldószer az 1-4 szénatomos alkilacetátok közül kerül kiválasztásra.
17. A 4. vagy 9-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a szerves oldószer etilacetát.
18. A 9. igénypont (d) lépésében, a 10. igénypont (f) lépésében vagy a 11. igénypont (e) lépésében szereplő eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a sósavat tartalmazó oldószer metanol, etanol, izopropanol vagy terc-butanol közül kerül kiválasztásra.

19. A 11. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a szénhidrogén oldószer hexán vagy ciklohexán.

A meghatalmazott:



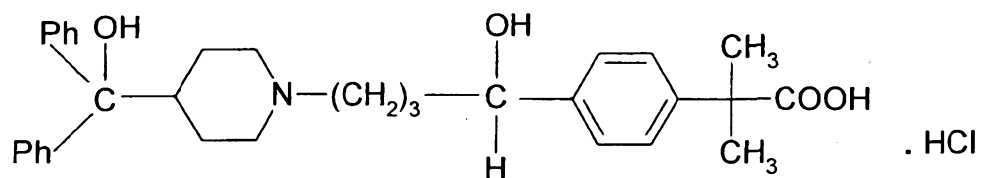
Péter Ádám
szabadalmi ügyvivő
G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
Budapest, Andrásy út 113.
(06) Fax: 461-1099

1 oldal rajzzal

- 200H. 09.2H.

PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(1)