

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-756**
(22) Přihlášeno: **27.11.2008**
(40) Zveřejněno: **24.03.2010**
(Věstník č. 12/2010)
(47) Uděleno: **11.02.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **24.03.2010**
(Věstník č. 12/2010)

(11) Číslo dokumentu:

301 503

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL:

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

C07C 215/46 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 02/064543 A; GB 2 173 787 A; US 4 535 186 A.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Ridvan Luděk, Praha 10 - Hostivař, CZ

Rádl Stanislav, Květnice, CZ

(74) Zástupce:

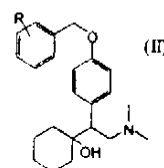
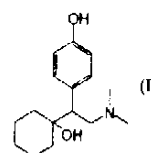
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jírotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy desvenlafaxinu a jeho solí

(57) Anotace:

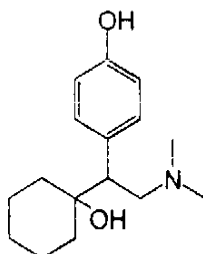
Způsob přípravy 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I, známého pod generickým názvem desvenlafaxin, a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, který zahrnuje
(a) rozmíchání O-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II,
případně jeho soli, kde R je 4-methoxy, v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a následné rozpuštění výchozí látky při pH 3 až 8,
(b) převedení O-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II na desvenlafaxin I katalytickou hydrogenací,
(c) 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,
(d) izolace desvenlafaxinu báze I odfiltrováním,
(e) převedení báze desvenlafaxinu I na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.



CZ 301503 B6

Způsob přípravy desvenlafaxinu a jeho soliOblast techniky

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



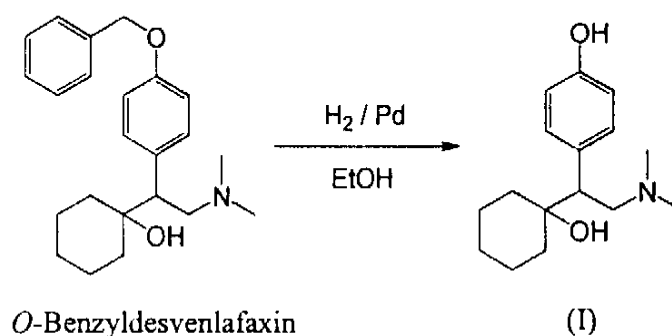
(I)

známého pod generickým názvem desvenlafaxin.

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 (1 g na 100 ml rozpouštědla); produkt je získán odpařením roztoku po odfiltrování katalyzátoru. Pevný odparek, tj. desvenlafaxin báze, je převeden působením kyseliny fumarové ve směsi aceton–ethanol na sůl charakterizovanou teplotou 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 ± 0,2 theta. Tento polymorf byl později označen v patentové přihlášce WO 2007/120925 jako forma A.

Obdobným postupem (*Schéma 1*) je v patentové přihlášce 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. 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 postupy (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.

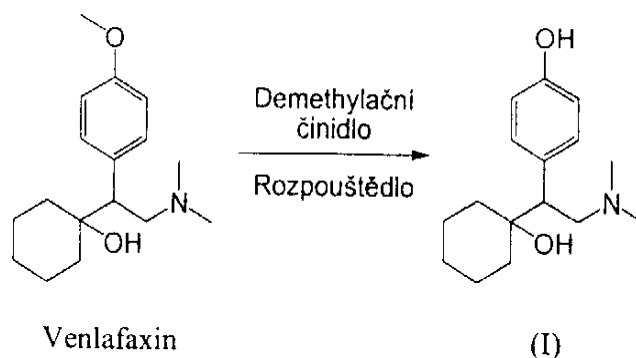


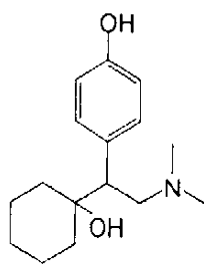
Schéma 2

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. 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

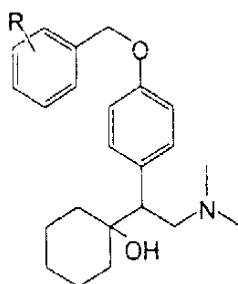
Vynález se týká nového způsobu přípravy 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce (I)



(I)

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

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



(II)

- případně jeho soli, 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 následně rozpuštěné výchozí látky při pH 3 až 8,
- (2) převedení *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce (II) na desvenlafaxin (I) katalytickou hydrogenací,
- (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) izolaci desvenlafaxinu báze odfiltrováním,
- (5) převedení báze desvenlafaxinu na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

Detailní popis vynálezu

- 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).

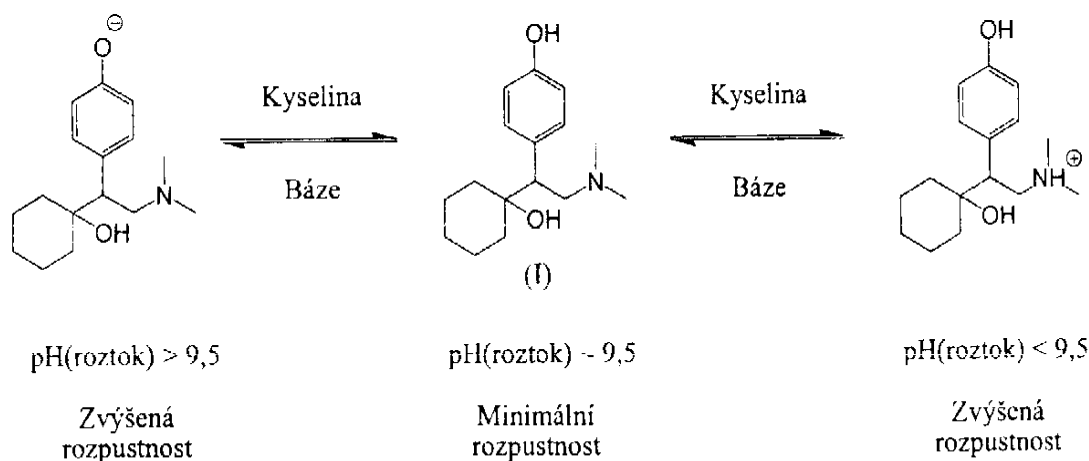


Schéma 3

- 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.

My jsme zjistili, že této vlastnosti desvenlafaxinu (I) lze s výhodou použít při jeho přípravě z *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce (II). *O*-benzyl-desvenlafaxin (nebo jeho deriváty) vzorce (II) je 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. Je také možné použít výchozí *O*-benzyl-desvenlafaxin (nebo jeho deriváty) vzorce (II) ve formě soli s anorganickou nebo organickou kyselinou. V tomto případě není někdy nutné upravovat pH dalším přídavkem kyseliny, protože pH takto vzniklého roztoku dosahuje pak podobných hodnot jako pH roztoku vzniklého při rozpouštění látky ve formě báze přídavkem kyseliny. Hodnoty pH jsou tedy v rozmezí 3 až 8. Snižováním pH reakční směsi lze zvýšit rozpustnost *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu 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.

Jako katalyzátor lze použít pro debenzylaci *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce (II) běžně používané drahé kovy na vhodném nosiči, např. palladium na uhlí výhodně o obsahu palladia 3 až 10 % hmotn. Vodík může být buď zaváděn do reakční směsi z externího zdroje nebo jej lze generovat *in-situ*, tj. přímo v reakční směsi (catalytic transfer hydrogenation). Takovým zdrojem vodíku mohou být nenasycené uhlovodíky (např. cyklohexan, cyklohexandieny), kyselina mravenčí nebo její soli. Tlak vodíku při katalytické hydrogenaci může být 0,1 MPa až 10 MPa, výhodně 0,1 MPa až 1 MPa.

Jako obzvláště výhodné pro debenzylaci *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce (II) je použití kyseliny mravenčí. Kyselina mravenčí jednak umožňuje snížení pH reakční směsi na vhodnou hodnotu a zároveň může být interním zdrojem vodíku, protože se při styku s katalyzátorem rozkládá na oxid uhličitý a vodík. Další výhodnou modifikací je použití kyseliny mravenčí ve směsi s mravenčanem amonným.

Při tomto provedení je konverze téměř 100% a vzniká minimum vedlejších produktů. Rovněž zpracování reakční směsi je velmi jednoduché a nevyžaduje použití dalších organických rozpouštědel ani jejich pracné a nákladné odpařování.

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.

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 přídavkem kyseliny na farmaceuticky akceptovatelnou sůl. Použitá kyselina je zvolena z řady: kyselina chlorovodíková, mravenčí, fumarová, jantarová, šťavelová, jako nejvýhodnější se jeví kyselina fumarová a jantarová.

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 neomezuje.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava desvenlafaxinu báze (I)

- 10 *O*-Benzyldesvenlafaxin (II, R = H) báze (35 g) se rozmíchá v methanolu (300 ml). K roztoku se přidá mravenčan amonný (25 g) a 3 % hmotn. Pd/C (3,5 g). Směs se míchá 2 hodiny při 60 °C. Přidávkem kyseliny mravenčí se pH reakční směsi upraví na 5. Směs se zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se
15 poté míchá 1 hodinu za laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 25 g (95 %), HPLC čistota 99,4 %.

Příklad 2: Příprava desvenlafaxinu báze (I)

- 20 *O*-Benzyldesvenlafaxin (II, R = H) báze (70 g) se rozmíchá v methanolu (400 ml) a přikape se kyselina mravenčí (12 ml). K roztoku se přidá mravenčan amonný (25 g) a 10 % hmotn. Pd/C (2 g). Směs se míchá 4 hodiny při 50 °C. Přidávkem kyseliny mravenčí se pH roztoku upraví na 5. Směs se 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.
25 Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 49 g (93 %), HPLC čistota 99,5 %.

Příklad 3: Příprava desvenlafaxinu báze (I)

- 30 *O*-Benzyldesvenlafaxin (II, R = H) báze (70 g) se rozmíchá v methanolu (400 ml) a přikape se kyselina mravenčí (12 ml). K roztoku se přidá 10 % hmotn. Pd/C (2 g). Směs se probublává plynňým vodík za atmosférického tlaku (0,1 MPa) po dobu 6 hodin při 30 °C. Přidávkem kyseliny mravenčí se pH roztoku upraví na 5. Směs se zfiltruje přes křemelinu. Hodnota pH filtrátu se upraví přikapáním 25% vodného roztoku amoniaku na 9,5. Suspenze se poté míchá 1 hodinu za
35 laboratorní teploty a poté zfiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou a vysuší. Výtěžek 50 g (95 %), HPLC čistota 99,6 %.

Příklad 4: Příprava desvenlafaxinu báze (I)

- 40 Postupem popsaným v příkladu 1, kdy byl jako výchozí látka použit *O*-(4-methoxybenzyl)-venlafaxin (II, R = MeO) a jako rozpouštědla směs methanolu a tetrahydrofuranu, bylo získáno 87 % hmotn. desvenlafaxinu (I) o HPLC čistotě 99,6 %.

45

Příklad 5: 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
50 zfiltruje přes křemelinu. Přikapáním 2M roztoku hydroxidu sodného se hodnota pH filtrátu upraví na 9,5. 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 6: Příprava desvenlafaxinu hydrogenfumarátu hydrátu

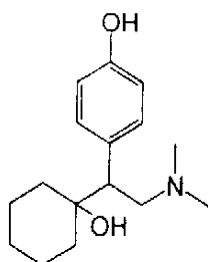
Desvenlafaxin báze (10,5 g) se míchá 30 minut ve směsi methanol (66 ml) a voda (33 ml). K suspenzi se přidá kyselina fumarová (5,1 g). Suspenze se zahřeje na 60 °C a míchá 1 hodinu, pak se ochladí na 5 °C a míchá 1 hodinu. Krystaly se odsají a promyjí směsí methanol/voda (1:1). Výtěžek 14,8 g (97 %).

Příklad 7: 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 1 hodinu, pak se ochladí na 5 °C a míchá 1 hodinu. Krystaly se odsají a promyjí acetonem. Výtěžek 33 g (91 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

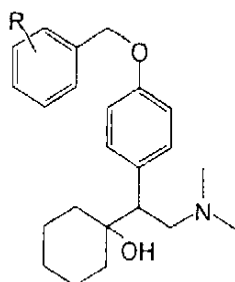
1. Způsob přípravy 4-(2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyklohexyl)ethyl)fenolu vzorce I



(I)

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

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



(II)

případně jeho soli, kde R je 4-methoxy, v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a následné rozpouštění výchozí látky při pH 3 až 8,

(b) převedení *O*-benzyl-desvenlafaxinu nebo jeho derivátu vzorce II na desvenlafaxin I katalytickou hydrogenací,

(c) 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,

(d) izolaci desvenlafaxinu báze I odfiltrováním,

(e) převedení báze desvenlafaxinu I na farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je použito organické rozpouštědlo mísitelné s vodou nebo směs několika organických rozpouštědel mísitelných s vodou.

5 3. Způsob podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že je jako katalyzátor použito palladia na vhodném nosiči, s výhodou na uhlí.

10 4. Způsob podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je jako katalyzátor použito palladia na uhlí o obsahu palladia 3 až 10 % hmotn.

15 5. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že je použito organické rozpouštědlo zahrnující methanol, ethanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo jejich směsi.

6. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se výchozí látka II rozpustí úpravou pH na hodnotu 3 až 8 přidavkem kyseliny.

20 7. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se výchozí látka II rozpustí úpravou pH na hodnotu 5 až 6 přidavkem kyseliny.

8. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že použitá kyselina je kyselina mravenčí, octová nebo fosforečná.

25 9. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že použitá kyselina je kyselina mravenčí.

10. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se výchozí látka II použije ve formě soli s anorganickou nebo organickou kyselinou.

30 11. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se výchozí látka II použije ve formě hydrochloridu.

35 12. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že jako zdroj vodíku pro katalytickou hydrogenaci se použije kyselina mravenčí, mravenčan amonný nebo jejich směs.

13. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se pro katalytickou hydrogenaci použije externí zdroj vodíku.

40 14. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se katalytická hydrogenace provádí při tlaku vodíku v rozmezí 0,1 MPa až 10 MPa.

45 15. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se po odfiltrování katalyzátoru provede úprava pH pomocí anorganické nebo organické báze na hodnotu pH 8 až 11.

50 16. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se po odfiltrování katalyzátoru provede úprava pH pomocí anorganické nebo organické báze na hodnotu pH 9 až 10.

17. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se pro úpravu pH použije vodný roztok amoniaku.

18. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se v kroku e) desvenlafaxin I rozpustí úpravou pH na hodnotu 3 až 8 přidavkem kyseliny.

5 19. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se v kroku e) desvenlafaxin I rozpustí úpravou pH na hodnotu 5 až 6 přidavkem kyseliny.

20. Způsob podle nároků 18 a 19, **vyznačující se tím**, že se jako kyselina použije kyselina chlorovodíková, mravenčí, šťavelová, fumarová nebo jantarová.

10

Konec dokumentu

15