

ELJÁRÁS GABAPENTIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Kivonat

- 5 A találmány tárgya eljárás gabapentin-hidroklorid szerves sóktól történő tisztítására és gabapentinné történő átalakítására vizes gabapentin-hidroklorid-oldat ioncserélő gyantával történő kezelésével, amelyben az ioncserélő gyanta erős kationos gyanta.

10



ELJÁRÁS GABAPENTIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás gabapentin előállítására, közelebb-
ről eljárás gabapentin-hidroklorid tisztítására és gabapentinné
5 történő átalakítására erős kationos ioncserélő gyantával.

A gabapentin, vagyis az 1-(aminometil)ciklohexánecetsav (lásd
The Merck Index, XII. kiadás, 733. old., No. 4343) ismert epi-
lepszia-ellenes hatású gyógyszerhatóanyag, amelyet először a
Warner-Lambert cég írt le a 4 024 175 számú amerikai szaba-
10 dalmi leírásban.

A szakirodalomból számos eljárás ismert gabapentin előállítá-
sára (lásd például 4 024 175, 5 068 413 és 5 091 567 számú
amerikai egyesült államokbeli szabadalmakat).

Lényegében valamennyi ismert eljárásban szerepel egy
15 gabapentin tisztítására szolgáló utolsó lépés, amely abból áll,
hogy egy gabapentin só (általában hidroklorid) vizes oldatát
gyenge bázisos ioncserélő gyantán engedik át, a gyantáról
eluálódó vizes gabapentin oldatból a vizet teljesen lepárolják,
és a gabapentint alkoholos oldószerben általában metanolból
20 vagy metanol/izopropanol vagy etanol/éter elegyből kristályo-
sítják.

A gabapentin-hidrokloridból gabapentin előállításához alkalma-
zott gyenge bázisos ioncserélő gyanta alkalmazása helyett al-
ternatív eljárásokat is ismertettek. A WO 98/28255 számon
25 közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (Teva) eljárást
ismertetnek gabapentin előállítására a megfelelő hidroklorid-
ból, amelyet úgy végeznek, hogy a szintézisből származó szer-
vetlen sókból tisztítják meg a gabapentin-hidrokloridot úgy,
hogy (a) a gabapentin-hidrokloridot szerves oldószerekben

oldják, amelyekben a szervesetlen sók oldhatatlanok, (b) szűrést végeznek és (c) adott esetben az oldószert lepárolják; ezután a gabapentin-hidroklorid-oldatot aminnal reagáltatják oldószerben, így a III alakban válik ki a gabapentin csapadék, majd azt
5 kristályosítják és így a II formában kapják meg a gabapentint.

A WO 00/58268 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.) a gabapentin és a szervesetlen sók elválasztását diaszűrőssel végzik.

10 Felismertük, hogy a gabapentin-hidroklorid a szervesetlen sóktól egy másik eljárással is megtisztítható oly módon, hogy a gabapentint erős kationos ioncserélő gyanták alkalmazásával nyerjük ki.

A találmány tárgya tehát eljárás gabapentin-hidroklorid szervesetlen sóktól történő megtisztítására és gabapentinné történő átalakítására oly módon, hogy egy vizes gabapentin-hidroklorid-oldatot ioncserélő gyantán engedünk át, amely eljárásra jellemző, hogy az ioncserélő gyanta egy erős kationos gyanta.
15

A találmány szerinti eljárással a gabapentin II alakot lehet előállítani közvetlenül a szervesetlen sókat tartalmazó vizes gabapentin-hidroklorid-oldatból úgy, hogy a tisztítást és átalakítást egyetlen lépésben végezzük az erős kationos gyanták alkalmazásával.
20

Általában a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vizes gabapentin-hidroklorid-oldat közvetlenül a gabapentin szintéziséhez alkalmazott reakcióelegyből származik a szokásos feldolgozás (extrakció és/vagy kristályosítás) után.
25

A vizes gabapentin-hidroklorid-oldatban jelenlévő szervesetlen sók általában nátriumsók, különösen nátrium-klorid.

30 A gabapentin-hidrokloridot elő lehet állítani valamely szakiro-

dalomból ismert előállítási eljárással, előnyösen azonban az US 4 024 175 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárások valamelyikével állítjuk elő.

5 Az erős kation gyanták közül példaként a következőket említjük: IRA 120, DIAION SK 18, IMAC HP 1110.

A találmány szerinti eljárás tartalmaz egy első lépést, amelynek során a gabapentint a gyantához kötjük eluensként vizet használva. Ebben az első lépésben mind a gabapentin, mind a nátrium a gyantához rögzül, ezután eltávolítjuk a kloridokat, és
10 az esetleg jelenlévő visszamaradó szerves oldószereket.

A második lépésben a gyantát ammónia-oldattal eluáljuk, így a gabapentin szelektíven jön le a gyantáról olyan formában, amely lényegében mentes a szervesetlen sóktól, és amely lepárlással, majd kristályosítással izolálható. Az ehhez a leadó lépéshez alkalmazott ammónia-oldat előnyösen 4 % vagy annál
15 kisebb koncentrációjú.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös változatát az alábbiak szerint végezzük.

Gabapentint, gabapentin-hidrokloridot és nátrium-kloridot tartalmazó vizes oldatot rögzítünk szulfon típusú erős kationos gyantát tartalmazó kolonnára, majd azt vízzel eluáljuk a kloridok eltávolítása céljából. A gyanta eluálását ezután ammónia-oldattal folytatjuk, majd vízzel eluálunk, és összegyűjtjük a gabapentint tartalmazó frakciókat. Ezeket a frakciókat azután
20 desztillációval koncentrálnak, egy sűrű maradékot kapunk, amelyből a gabapentint ismert eljárásokkal alkoholos oldószerből végzett kristályosítással izoláljuk.

A találmányt a következőkben néhány példával illusztráljuk.

1. példa

30 146 kg ionmentes vizet és körülbelül 140 kg 30 %-os nátrium-

-hidroxid-oldatot töltünk egy reaktorba. Ezután hozzáadunk 190 kg 1,1-ciklohexándiecetsav-monoamidot, az adagolást több részletben keverés közben, 0-25 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Az elegyet 2 órán keresztül 20-25 °C-on keverjük, oldatot kapunk.

Egy másik reaktorba körülbelül 140 kg körülbelül 30 %-os nátrium-hidroxid-oldatot töltünk, majd vákuumban keverés közben, a hőmérsékletet 20-25 °C között tartva hozzáadunk 557 kg 13 %-os nátrium-hipokloritot. Az előzőekben előállított 1,1-ciklohexándiecetsav-monoamid-oldatot körülbelül 2,5-4 óra alatt gyenge nitrogénáramban és a belső hőmérsékletet körülbelül -50 °C-ra hűtve adagoljuk. Az elegyet körülbelül 2 órán keresztül -3/+5 °C közötti hőmérsékleten tartjuk, majd a hőmérsékletet körülbelül 2-3 óra alatt lassan 20 °C-ra növeljük és körülbelül 1 órán keresztül 20-25 °C közötti értéken tartjuk.

A reakció végén az esetleges oxidálószer felesleget nátrium-metabiszulfittal elbontva az elegyhez körülbelül 250 kg sósav-oldatot adunk, amellyel pH-ját $5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be, ügyelünk arra, hogy a habképződés és a szén-dioxid fejlődés ne legyen túlzott mértékű, és a hőmérsékletet szobahőmérsékleten tartjuk. A sósav adagolás a közben, körülbelül 8-9 pH elérésekor, az elegyhez 150 kg n-butanolt adagolunk, majd folytatjuk a sósav adagolást.

A savaddíció végén ($\text{pH } 5 \pm 0,2$) értéknél az elegyet körülbelül 30 percig keverjük, a hőmérsékletet körülbelül 20 °C-on tartjuk, majd az elegyet körülbelül 1 órán keresztül pihentetjük. A vizes fázist elválasztjuk körülbelül 20 °C-on, majd hozzáadunk 150 kg n-butanolt és körülbelül 35 kg sósavoldatot, amellyel a pH-t $3,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be. Az elegyet körülbelül 30 percig keverjük, majd a pH-t ismét ellenőrizzük ($2 \pm 0,2$ legyen), majd a reakcióelegyet körülbelül 1 órán keresztül pihentetjük, a vi-

zes fázist elválasztjuk körülbelül 20 °C hőmérsékleten, majd hozzáadunk 150 kg n-butanolt és körülbelül 15 kg sósavoldatot, hogy pH-ja $2 \pm 0,2$ legyen. Az elegyet 30 percig keverjük, a pH-ját ellenőrizzük ($2 \pm 0,2$) és 1 órán keresztül pihentetjük, majd a vizes fázist elválasztjuk körülbelül 20 °C hőmérsékleten

A kapott butanolos fázishoz (amely gabapentint, gabapentin-hidrokloridot és nátrium-kloridot tartalmaz), 1000 kg vizet adagolunk, és a kapott kétfázisú oldatot erős kation gyantát (IMAC HP 1110) tartalmazó kolonnán eluáljuk. A kétfázisú oldat eluálás után a kolonnát tovább eluáljuk vízzel (körülbelül 1500/1800 kg) addig, amíg a kimenetnél $B_x \leq 0,3$.

A kolonnát ezután ammóniaoldattal eluáljuk, amelyet 156 kg 28 %-os ammóniából és 1290 kg vízből készítünk. Az ammóniaoldattal végzett eluálás után az eljárást vízzel folytatjuk (körülbelül 1200/1300 kg), amíg $B_x \approx 0,3$ lesz.

Ily módon körülbelül 1600 l gabapentin ammónia-oldatot kapunk, miután a gabapentint nem tartalmazó frakciókat elöntöttük.

Az ammónia-oldatot leszűrjük és vákuumban desztillációval bepároljuk, a desztillációt 40 °C alatti belső hőmérsékleten végzzük. Sűrű szilárd maradékot kapunk.

A maradékhoz négy részletben hozzáadunk 95 kg metanolt, és az elegyet melegítjük körülbelül 1 órán keresztül oly módon, hogy a fűtőköpenyben 55-60 °C-os vízzel szabályozzuk a hőmérsékletet. A kapott homogén szuszpenzióhoz körülbelül 20-30 perc alatt hozzáadunk 395 kg izopropil-alkoholt, miközben a 60-65 °C-ra szabályozott vizet cirkuláltatjuk. Az adagolás végén az elegyet körülbelül 30-60 percig keverjük, közben a hőmérsékletét a cirkuláló vízzel szabályozzuk oly módon, hogy a belső hőmérséklet 55 °C körüli legyen, majd az elegyet először vízzel, majd sóoldattal körülbelül -5 °C belső hőmérsékletre

hűtjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten legalább 1 órán keresztül tartjuk, majd centrifugáljuk, izopropil-alkohollal mossuk, körülbelül 130-140 kg nedves terméket kapunk, amelyet vákuumban 50-55 °C hőmérsékleten körülbelül 24
5 órán keresztül szárítunk, és így körülbelül 120-130 kg gabapentint kapunk

2. példa

Az 1. példához hasonló eredményeket kapunk oly módon, hogy a gabapentin-hidrokloridot kristályosítással izoláljuk, a lehetséges oxidálószer felesleg elbontása után az elegyhez körül-
10 belül 300 kg koncentrált sósavat adunk, amellyel pH-ját $1 \pm 0,5$ -re állítjuk be, majd azt gabapentin-hidrokloriddal beojtjuk.

A kapott szilárd anyagot körülbelül 100 kg vízben feloldjuk, és az oldatot az 1. példában leírtak szerint erős kation gyantával
15 kezeljük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás gabapentin-hidroklorid szerves sóktól történő tisztítására és gabapentinné történő átalakítására vizes gabapentin-
5 -hidroklorid-oldat ioncserélő gyantával történő kezelésével, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az ioncserélő gyanta erős kationos gyanta.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** a szervesetlen sók nátriumsók.
- 10 3. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** a szervesetlen só nátrium-klorid.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** tartalmaz egy első lépést, amelynek során a gabapentint a gyantához rögzítjük, eluensként vizet alkalmazva, és egy
15 második lépést, amelyben eluensként ammóniaoldatot használunk, és ezzel a gabapentint leoldjuk a gyantáról.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az ammóniaoldat koncentrációja 4 % vagy ennél alacsonyabb.

20

rajz melléklet
Rm'

25

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő