

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 576

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/46 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-508**
 (22) Přihlášeno: **24.07.2012**
 (40) Zveřejněno: **15.05.2013**
(Věstník č. 20/2013)
 (47) Uděleno: **04.06.2014**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **16.07.2014**
(Věstník č. 29/2014)

(56) Relevantní dokumenty:
 Tetrahedron Asymmetry, 23, 2012, str. 577-582, název: A practical and enantioselective synthesis of tapentadol.
 WO 2012/038974 A; WO 2011/080736 A; CZ 302 993 B6; WO 2011/128784 A; EP 0 693 475 A; US 2012/0022117 A; US 2007/0213405 A; WO 2008/128739 A.

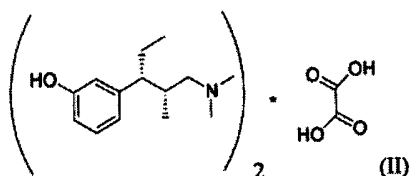
(73) Majitel patentu:
 Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
 Ivan Stehlíček, Brno, CZ
 Josef Černý, Slaný, CZ
 Jiří Verner, Nedvědice, CZ

(74) Zástupce:
 Rott, Růžicka & Guttman
 Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
 Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:
**Oxalát TAPENTADOLU a způsob jeho
 přípravy**

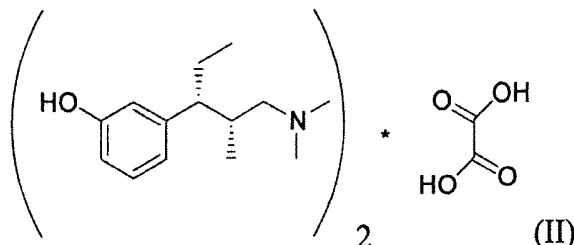
(57) Anotace:
 Řešení se týká nových krystalických forem oxalátu tapentadolu vzorce II, chemicky oxalátu 3-[(1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenol. Dalším řešením je způsob přípravy krystalické formy oxalátu tapentadolu, přičemž tapentadol báze se rozpustí ve vhodném rozpouštědle, přidá se kyselina šťavelová nebo její roztok a vzniklý roztok se pak ponechá krystalovat, případně se ochladí a/nebo se přidá antisolvent a vykrytalovaný oxalát se izoluje.



CZ 304576 B6

Oxalát TAPENTADOLU a způsob jeho přípravyOblast techniky

Vynález se týká nové krystalické formy oxalátu tapentadolu vzorce II, chemicky oxalátu 3-[(1*R*,2*R*)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenol, a způsobu jeho přípravy.

Dosavadní stav techniky

US patent 6 344 558 uvádí skupinu 1-fenyl-3-dimethylaminopropanových sloučenin, procesy jejich přípravy, jejich farmaceutické kompozice a metody použití. Tyto sloučeniny jsou využívány do farmaceutických kompozic jako účinná analgetika. Patří mezi ně i tapentadol hydrochlorid, jakožto centrálně působící analgetikum s duálním mechanismem účinku. Jako agonista μ -opioidních receptorů zabraňuje přenosu nervového vzruchu míchou a zároveň zabraňuje zpětnému vstřebávání noradrenalinu v synaptických štěrbinách.

Různé procesy pro přípravu tapentadolu, jeho optických isomerů a farmaceuticky akceptovatelných solí jsou popsány v patentech: US patentech 6 248 737 a 6 344 558 a dále v PCT přihláškách WO 2004/108658, WO 2005/000788, WO 2008/012046, WO 2008/012047, WO 2008/012283, WO 2011/1026314.

Patent EP 0 693 475 zmiňuje možnost tvorby farmaceuticky akceptovatelných solí tapentadolu a jemu podobných látek s vhodnými kyselinami (jako např. chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, methansulfonovou, mravenčí, octovou, šťavelovou, jantarovou, vinnou, mandlovou, fumarovou, mléčnou, citronovou a podobně), ale jediný hydrochlorid byl z této škály připraven a izolován a to v krystalovém uspořádání odpovídajícím formě B.

Dokument US 2007/0213405 popisuje dvě krystalové formy hydrochloridu: již zmíněnou formu B a formu A. Jednotlivé polymorfy jsou zde charakterizovány X-ray práškovou difrakcí, přičemž polymorf A je označen jako stabilnější z obou forem. Dokument US 2010/272815 popisuje také amorfni formu tapentadol hydrochloridu.

Patent WO 2009/0149634 popisuje 3 různé formy tapentadolu-báze, proces jejich přípravy a uvádí jejich charakterizaci pomocí X-ray práškové difrakce. V patentové přihlášce US 2011/071120 je uvedena příprava a charakterizace několika solí tapentadolu (kafrsulfonát, dibenzoylvínan, jablečnan, maleinan a salicylan). Soli s kyselinami s vysokou molekulární hmotností (např. kyselina kafrsulfonová, dibenzoylvinná apod.) však nejsou vhodné pro farmaceutické použití, protože mohou neúnosně zvýšit velikost lékové formy (Handbook of Pharmaceuticals Salts, Wiley, 2011, Kapitola 7). Tento problém je třeba zvláště v případě Tapentadolu nutně brát v úvahu, protože komerčně prodávané lékové formy obsahují 50 až 250 mg tapentadolu (jako hydrochloridu).

Širokou škálu solí kokystalů popisuje WO 2012/010316, většina forem však nebyla nijak fyzikálně chemicky charakterizována a ani nebyl uveden konkrétní postup jejich přípravy. Specifická

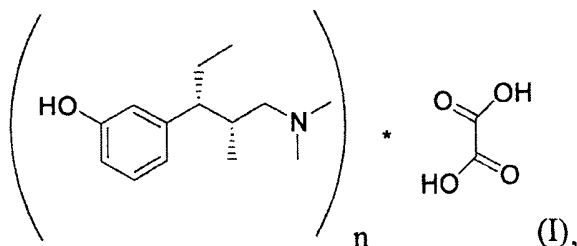
forma hydrobromidu byla popsána také v WO 2012/051246. Jiné soli pak mohou vykazovat nevhodné fyzikálně-chemické vlastnosti jako např. nízký bod tání, malá rozpustnost ve vodě nebo chemická či polymorfní nestabilita.

5

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových krystalických forem oxalátu tapentadolu vzorce I, chemicky oxalátu 3-[(1*R*,2*R*)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenol, a způsobu jeho přípravy

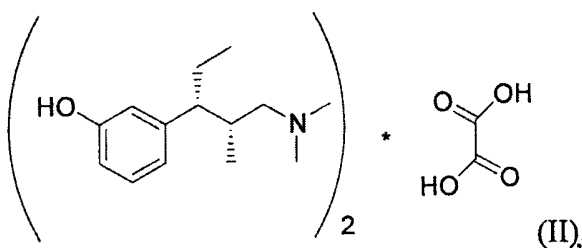
10



kde n je 1 nebo 2.

15

Zejména se týká krystalické formy oxalátu tapentadolu vzorce II



20

charakterizovaná těmito charakteristickými reflexemi v RTG práškovém záznamu s grafitovým monochromátorem měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$ při vlnové délce $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$: 11,8; 14,2; 19,4; 20,7 a $25,4 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Tato forma vykazuje ještě další charakteristické reflexe 7,1; 13,1; 16,8; 17,5; 21,3; 23,2; 23,6; a $28,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

25

Oxalát podle tohoto vynálezu je charakterizován práškovým XRPD záznamem uvedeným v tabulce 1.

Tab. 1: XRPD – charakteristické difrakční píky odpovídající tapentadolu oxalátu vzorce II

Pos. [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] = 0,1nm	Rel. Int. [%]
7,10	12,420	9,7
8,29	10,657	8,5
11,76	7,521	96,7
13,09	6,760	25,9
14,20	6,219	92,5
15,80	5,599	7,0
16,83	5,265	49,6
17,54	5,052	40,7
18,30	4,843	13,9
18,80	4,714	16,6
19,39	4,574	100,0
20,69	4,290	71,0
21,30	4,164	34,3
22,26	3,991	11,5
23,24	3,824	47,3
23,60	3,759	37,9
25,39	3,505	55,6
28,77	3,101	24,5
30,49	2,930	11,4
32,26	2,773	8,8
34,30	2,612	9,1
37,48	2,398	8,5

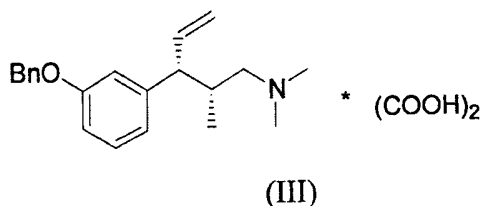
- 5 Oxalát vzorce II podle tohoto vynálezu dále byl měřen diferenční skenovací kalorimetrií DSC a vykazuje hlavní onset teplotu 158,8 °C. (viz obrázek 2)

10 Krystalický oxalát vzorce II podle tohoto vynálezu má nízkou relativní molekulovou hmotnost 532,7, jeho molekula obsahuje 2 molekuly tapentadolu. Tato sůl je vhodná do farmaceutických formulací, které obsahují vysokou dávku aktivní složky bez toho, že by došlo k neúměrnému nárůstu velikosti farmaceutické formulace.

15 Dalším předmětem podle tohoto vynálezu je způsob přípravy oxalátu vzorce II. Oxalát se připravuje z volné báze tapentadolu ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel působením kyseliny šťavelové. Vzniklý oxalát buď z roztoku přímo vykristaluje nebo se vzniklý roztok zahustí a/nebo se přidá další rozpouštědlo jako antisolvent.

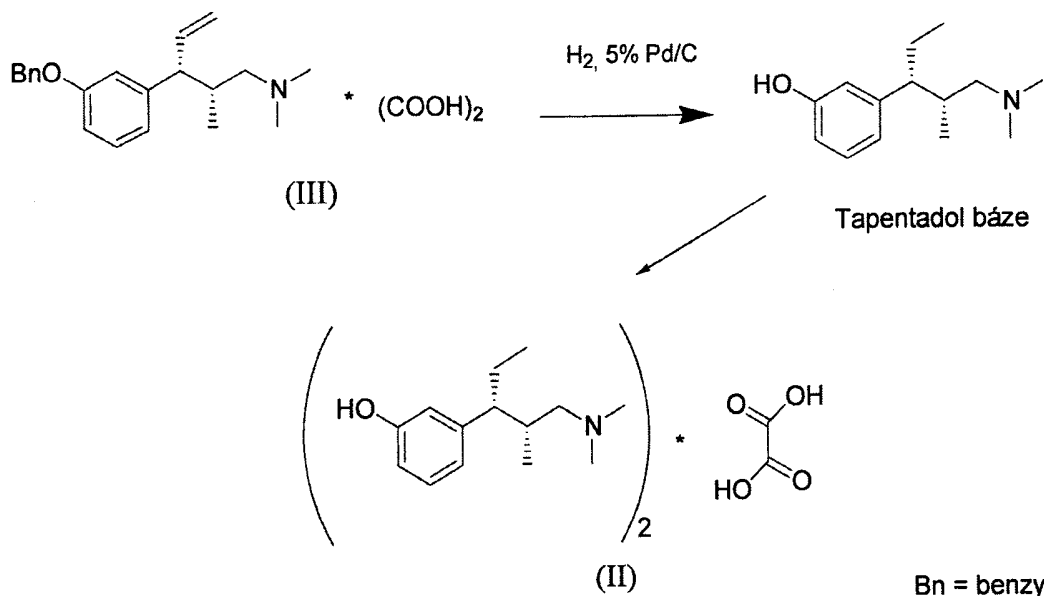
20 Ve výhodném provedení podle tohoto vynálezu se báze tapentadolu rozpustí v rozpouštědle, kterým je např. C3–C5 keton, C4–C6 éter, C1–C3 alkohol, cyklohexan nebo jejich směsi, přidá se kyselina šťavelová v množství 0,45 až 0,55 ekvivalentu nebo její roztok v C1–C3 esteru kyseliny octové, C3–C5 ketonu nebo C1–C3 alkoholu. Vzniklý roztok se výhodně ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C a případně se přidá další rozpouštědlo jako antisolvent, kterým je např. diethylether, terc.butylmethylether nebo diisopropylether. Vykristalovaný oxalát se pak izoluje známými technikami. Oxalát lze dále čistit krystalizací z výše uvedených rozpouštědel, výhodně 25 ze směsi methylethylketonu a methanolu.

Příprava oxalátu tapentadolu vzorce II ve vysoké čistotě s využitím pokročilého dobře krystalického intermediátu vzorce III, kde Bn znamená benzyl.



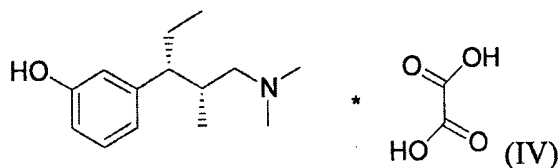
Meziprodukt vzorce III se z reakční směsi dobře isoluje a má velmi dobré čistící schopnosti, po
vykrytalování z reakční směsi se získává ve vysokém výtěžku více než 86 % s chemickou čisto-
tou vyšší než 99,8 % a s optickou čistotou vyšší než 98,5 %.

Meziprodukt vzorce III se pak hydrogenuje ve běžně používaném hydrogenacním rozpouštědle
jako je například methanol nebo ethanol na hydrogenacním katalyzátoru, kterým je například Pd
na nosiči a vzniklý se pak isoluje tapentadol ve formě báze, případně ve formě organické nebo
anorganické soli vhodné pro izolaci. Vhodnou solí může být i oxalát podle tohoto vynálezu.



Tapentadol izolovaný ve formě báze se pak převádí metodami podle tohoto vynálezu na oxalát.
Tapentadol izolovaný ve formě jiné soli se nejprve uvolní ze soli působením anorganické nebo
organické báze na tapentadol bázi, která se pak opět převede metodami podle tohoto vynálezu na
oxalát.

Tapentadol může tvořit s kyselinou šťavelovou, která má dvě karboxylové skupiny, 2 druhy oxa-
látů a to v poměru tapentadol : kyselina šťavelová 2:1, a v poměru 1:1, jehož strukturu lze vyjád-
řit strukturálním vzorcem IV.



Oxalát vzorce IV lze připravit přímo hydrogenací sloučeniny vzorce III například v methanolu
nebo ethanolu na Pd katalyzátoru, od odfiltrování katalyzátoru a odpařením rozpouštědla vzniká
Tapentadol oxalát vzorce IV. Stejně tak ho lze připravit reakcí tapentadolu báze rozpustěné
v *tert*-butylmethyletheru (MTBE) s 0,95 až 1,05 ekvivalenty kyseliny šťavelové rozuměné na-
příklad v ethylacetátu.

Oxalát vzorce IV charakterizovaný těmito charakteristickými reflexemi v RTG práškovém záznamu s grafitovým monochromátorem měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$ při vlnové délce $\lambda=0,1542 \text{ nm}$; 8,3, 13,0, 15,9, 18,3, 22,3, a $23,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Tato forma vykazuje ještě další charakteristické reflexe: 11,1; 11,5; 11,9; 12,1; 16,6; 19,9; 20,6; 25,1; 25,5; 26,2; 32,2 a $33,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

Oxalát vzorce IV byl charakterizován XRPD záznamem uvedeným v tabulce 2.

Tab. 2: XRPD – charakteristické difrakční píky odpovídající tapentadolu oxalátu vzorce IV

Pos. [2θ .]	Mezirovinná vzdálenost [Å] = 0,1 nm	Rel. Int. [%]
8,29	10,655	74,2
11,07	7,985	47,7
11,47	7,706	25,4
11,86	7,459	19,6
12,13	7,291	27,0
13,01	6,801	61,4
15,86	5,583	74,0
16,63	5,328	39,3
18,33	4,835	69,6
19,85	4,469	26,3
20,58	4,313	31,9
22,27	3,988	61,4
23,82	3,732	100,0
25,05	3,552	16,1
25,46	3,496	27,1
26,16	3,404	22,9
27,90	3,196	5,9
29,10	3,066	4,8
32,23	2,776	7,9
33,85	2,646	7,0
35,05	2,558	5,8

Tento oxalát byl dále měřen diferenční skenovací kalorimetrií DSC a vykazuje hlavní onset teplotu $112,6^\circ\text{C}$. (viz obrázek 5). Tato teplota tání je poměrně nízká pro další zpracování ve formulacích, může během úpravy velikosti částic jako je mletí a při různých technologiích farmaceutické výroky jako je například granulace nebo kompaktace docházet ke technologickým komplikacím jako nalepování zpracovávané hmoty na zařízení apod. Tato forma také ve srovnání s tapentadolem oxalátem vzorce I má vyšší molekulovou hmotnost vztaženou na 1 molekulu tapentadolu báze 311,34. Ztrácí tedy výhodnost z hlediska možnosti přípravy menší tablety, jak bylo naznačeno výše pro tapentadol vzorce II.

Snadno krystaluje i po hydrogenaci přímo z reakční směsi a lze ho velmi dobře využít pro izolaci a čištění tapentadolu během výroby.

Přehled obrázků

Obr. 1: XRPD záznam pro tapentadol oxalát vzorce II

Obr. 2: DSC záznam pro tapentadol oxalát vzorce II

Obr. 3: IČ spektrum sloučeniny vzorce III

5 Obr. 4: XRPD záznam pro sloučeninu vzorce III

Obr. 5: DSC záznam pro tapentadol oxalát vzorce IV

Obr. 6 XRPD záznam pro tapentadol oxalát vzorce IV

10

Příklady provedení

15 Vzorky v následujících příkladech byly charakterizovány metodou práškové rentgenové difrakce (XRPD) a diferenční skenovací kalorimetrie (DSC).

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření CuK α ($\lambda=0,1542$ nm (1,542 Å)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 až 40° 2 θ , velikost kroku: 20 0,01° 2 θ . Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

25

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 3 až 4 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 50 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostní ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4,0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

30

Chemická čistota vzorků byla hodnocena metodou UPLC na koloně XSelect CSH fenyl–hexyl, 2,5 μ m, 4,6 x 100 mm, detekce spektrofotometrická 220 nm a následujících podmínek

35 mobilní fáze: A: 1,36 g dihydrogenfosforečnanu draselného se rozpustí v 1 l MQ vody, pH roztoku se upraví na hodnotu 3,0 $\pm$ 0,05 pomocí 50% kyseliny fosforečné.

B: acetonitril

eluze: gradient

Čas (min.)	průtok (ml/min.)	% A	% B
0	1,2	80	20
2	1,2	80	20
6	1,2	45	55
8	1,2	80	20
9	1,2	80	20

40

Optická čistota vzorků byla hodnocena HPLC metodou na chirální koloně Chiralpak AD–H (Daicel), 5 μ m, 4,6 x 250 mm. Jako mobilní fáze byla použita směs heptan:2–propanol:diethylamin, 980:20:1 (v/v/v) a detekce byla použita fluorescenční 273 ex/295 em

Příprava tapentadolu oxalátu vzorce II

Příklad 1

5 Tapentadol báze (6,30 g; 28,46 mmol) se rozpustí v 50 ml *terc.*butylmethyletheru (MTBE) za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (1,28 g; 14,2 mmol) v 50 ml ethylacetátu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím MTBE. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 6,77 g (83,1 % teoretického množství) oxalátu krystalové formy odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

15 Příklad 2

Tapentadol báze (2,52 g; 11,39 mmol) se rozpustí v 20 ml diethyletheru za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (0,51 g; 5,66 mmol) v 20 ml methylethylketonu (MEKu). Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím diethyletheru. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,71 g (89,7 % teoretického množství) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

25 Příklad 3

Tapentadol báze (2,52 g; 11,39 mmol) se rozpustí v 20 ml cyklohexanu za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (0,51 g; 5,66 mmol) v 20 ml acetonu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím cyklohexanu. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,57 g (85,1 % teoretického množství) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

35 Příklad 4

Tapentadol báze (2,52 g; 11,39 mmol) se rozpustí v 20 ml diisopropyletheru za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (0,51 g; 5,66 mmol) v 20 ml 2-propanolu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím 2-propanolu. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,44 g (80,1 % teoretického množství) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

45 Příklad 5

Tapentadol báze (2,52 g; 11,39 mmol) se rozpustí v 20 ml cyklohexanu za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (0,51 g; 5,66 mmol) v 20 ml butylacetátu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím cyklohexanu. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,69 g (89,1 % teoretického množství) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

55

Příklad 6

Tapentadol báze (2,52 g; 11,39 mmol) se rozpustí v 20 ml diethyletheru za teploty místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přikape předem připravený roztok bezvodé kyseliny šťavelové (0,51 g; 5,66 mmol) v 20 ml isopropylacetátu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím diethyletheru. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,04 g (67,5 % teoretického množství) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

Krystalizace tapentadolu oxalatu vzorce II

Příklad 7

Tapentadol oxalat (3,57 g; 6,70 mmol) se rozpustí ve směsi 75,7 ml methylethylketon (MEK) + 15,15 ml metanol (MeOH) při teplotě 67,5 °C. Při teplotě 75 °C a p_n se oddestiluje 30 ml destilátu. Záhustek se vychladí na teplotu 15 °C za dobu 2 hodin. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím vychlazeného MEKu. Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Bylo získáno 2,79 g (78,2 % teoretického množství) oxalátu odpovídající DSC uvedenému na obrázku 2.

Příprava tapentadolu oxalátu vzorce IV

Příklad 8

V 100 ml baňce bylo rozpuštěno 5 g tapentadolu báze v 40 ml MTBE. K intenzivně míchanému roztoku byl během 30 minut přikapán roztok bezvodé kyseliny šťavelové (2,3 g) v ethylacetátu (40 ml) za laboratorní teploty. Vzniklá suspenze byla míchána po dobu 2 hodin. Přes fritu byla odsáta pevná látka. Po promytí MTBE (30 ml) a vysušení ve vakuové sušárně bylo získáno 6,3 g (86 %) bílé látky tapentadolu oxalátu (1/1) odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 6 a DSC uvedenému na obrázku 5.

Příklad 9

Do autoklávu Buchi 31 bylo vloženo 50 g Pd/C (3 %) a přilit roztok 500 g sloučeniny vzorce III připravené podle příkladu 8 v 2,5 l methanolu. Autokláv byl propláchnut 3 x dusíkem. Hydrogenace byla prováděna za tlaku 1 MPa při teplotě 45 až 55 °C. Odreagovaný vodík byl průběžně dopouštěn. Poté co tlak přestal klesat, tak byla reakční směs míchána po min. 1 hodiny. Vodík byl odpuštěn, autokláv promyt 3 x dusíkem. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu a promyt 2 x 150 ml methanolu. Čirý lehce nažloutlý roztok byl odpařen do sucha, byl získán tapentadol oxalát 1 : 1 odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 6.

Příprava oxalátu sloučeniny vzorce III

Příklad 10

(2*R*,3*R*)-3-(3-benzyloxyfenyl)-*N,N*,2-trimethyl-pent-4-en-1-amin (4,8 kg, 15,6 kmol) byl rozpuštěn v 9 l toluenu a roztok se ohřál na 50 °C. K roztoku byl během 2 hodin připuštěn přes děličku roztok bezvodé kyseliny šťavelové (1,4 kg) v butanonu (10 l) z děličky. Následovalo přidání MTBE (12 l) během 2 hodin při teplotě 50 až 60 °C. Po přidání MTBE byla reakční směs míchána po dobu 2 hodin za teploty 55 °C. K suspenzi byl připuštěn druhý podíl MTBE (10 l)

během 1 hodiny při teplotě 55 až 60 °C. Suspenze byla ochlazena na teplotu 40 °C během 2 hodin. Po dosažení teploty 40 °C byla při této teplotě suspenze míchána po dobu 1 hodiny a následně byla postupně ochlazena na 8 až 12 °C (přes noc) a míchána po dobu 1 hodiny. Pevná látka byla separována na nuči a promyta celkem 9 l ledového butanonu. Oxalát byl sušen v sušárně (Venticell – horkovzduch, 50 °C) do konstantní váhy (4 hodiny). Bylo získáno 5,39 kg (86,6 %) (2*R*,3*R*)-3-(3-benzyloxyfenyl)-*N,N*,2-trimethyl-pent-4-en-1-aminu oxalátu 1/1, vzorce III. Chemická čistota byla charakterizována UPLC 99,83 %, chirální čistota byla stanovována HPLC na chirální fázi 98,65 %.

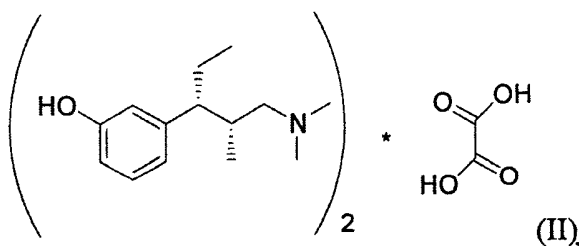
Příprava Tapentadolu báze

Příklad 11

Do autoklávu Buchi 31 bylo vloženo 50 g Pd/C (3 %) a přilít roztok 500 g sloučeniny vzorce III připravené podle příkladu 8 v 2,5 l methanolu. Autokláv byl propláchnut 3 x dusíkem. Hydrogenace byla prováděna za tlaku 1 MPa při teplotě 45 až 55 °C. Odreagovaný vodík byl průběžně dopouštěn. Poté co tlak přestal klesat, tak byla reakční směs míchána po min. 1 hodiny. Vodík byl odpuštěn, autokláv promyt 3 x dusíkem. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu a promyt 2 x 150 ml methanolu. Čirý lehce nažloutlý roztok byl odpařen do sucha, rozpuštěn v 3,0 l MTBE a byl extrahován vodným roztokem Na₂CO₃ (10%, 500 ml) a pak vodou. Organická fáze pak byla odpařena do sucha a byl získán tapentadol báze s chemickou čistotou 98,6 % (UPLC) a optickou čistotou 96,6 % (chirální HPLC)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tapentadol oxalát vzorce II



vykazující tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s grafitovým monochromátorem měřeném za použití záření CuK α při vlnové délce $\lambda = 0,1542$ nm, vykazující tyto charakteristické reflexe: 11,8; 14,2; 19,4; 20,7 a $25,4 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

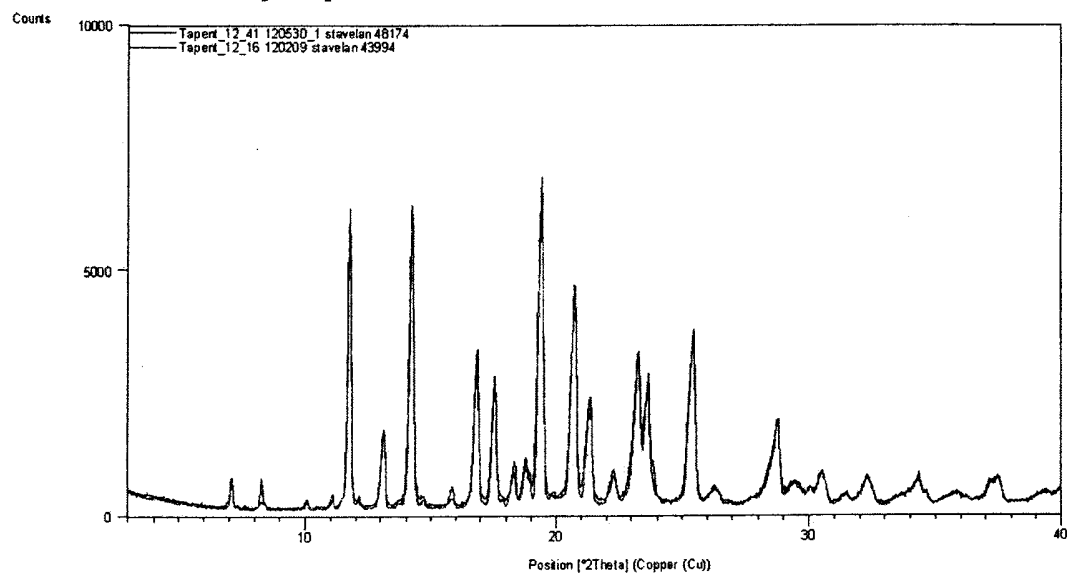
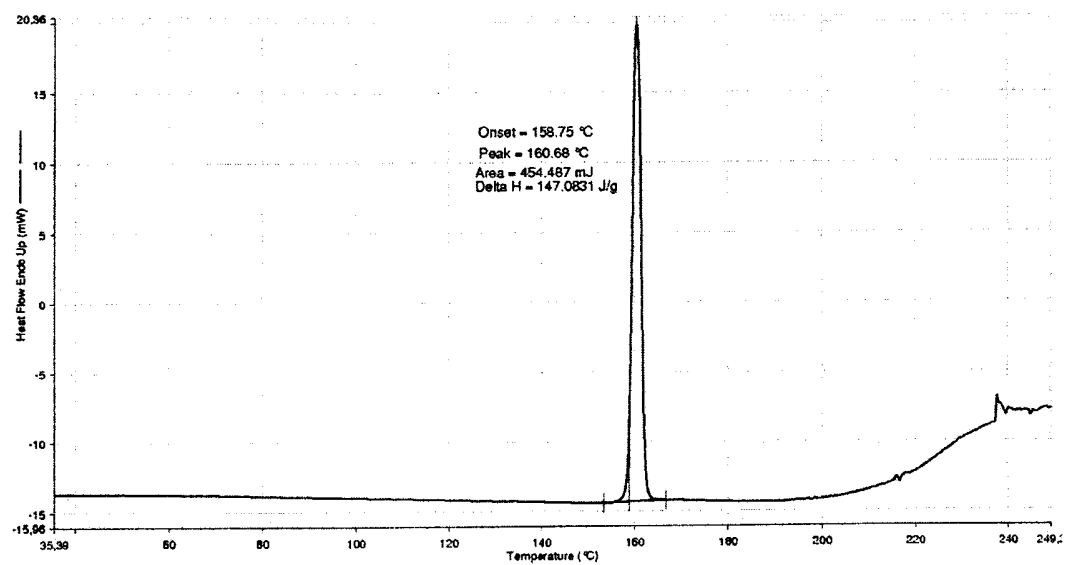
2. Tapentadol oxalát podle nároku 1 vykazující tyto další charakteristické reflexe: 7,1; 13,1; 16,8; 17,5; 21,3; 23,2; 23,6; a $28,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

3. Způsob přípravy tapentadol oxalátu definovaného v nárocích 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se tapentadol báze rozpustí ve vhodném rozpouštědle vybraném z C3–C5 ketonu, C4–C6 étheru, C1–C3 alkoholu, cyklohexanu nebo jejich směsi, přidá se kyselina šťavelová nebo její roztok v C1–C3 esteru kyseliny octové, C3–C5 ketonu nebo C1–C3 alkoholu, vzniklý roztok se pak ponechá krystalovat, případně se ochladí a/nebo se přidá antisolvent a vykryštalovaný oxalát se izoluje.

4. Způsob přípravy podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije kyselina šťavelová v rozmezí 0,45 až 0,55 ekvivalentu.
5. Způsob přípravy podle nároků 3 a 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že vzniklý roztok se ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C.
6. Použití tapentadolu oxalátu definovaného v nároku 1 pro přípravu farmaceutické kompozice.

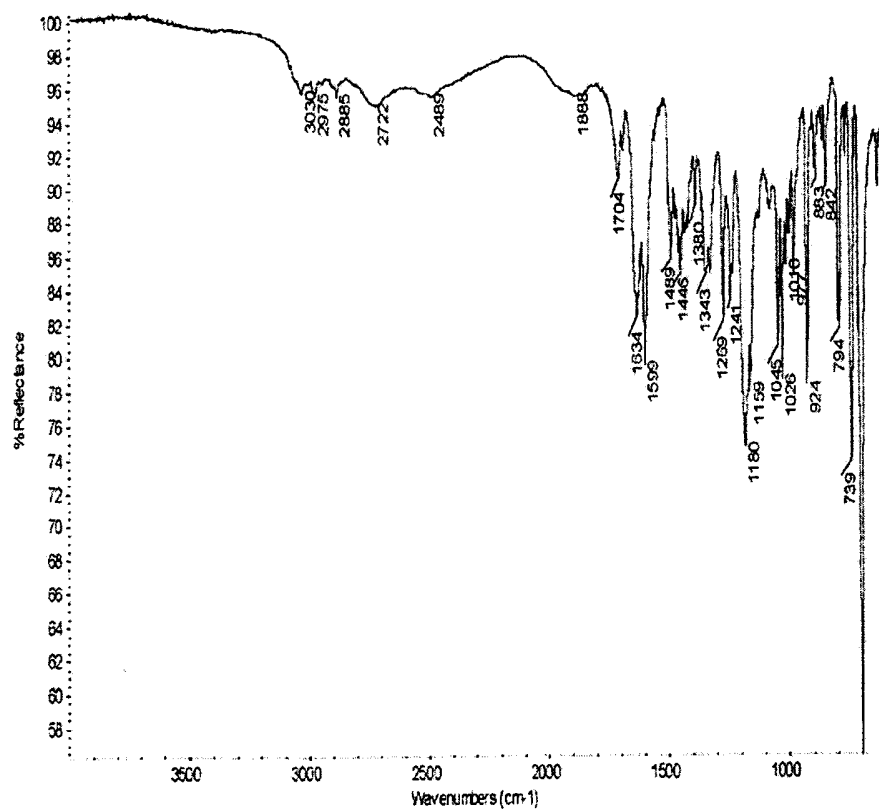
10

4 výkresy

Obr. 1: XRPD záznam pro tapentadol oxalát vzorce II**Obr. 2: DSC záznam pro tapentadol oxalát vzorce II**

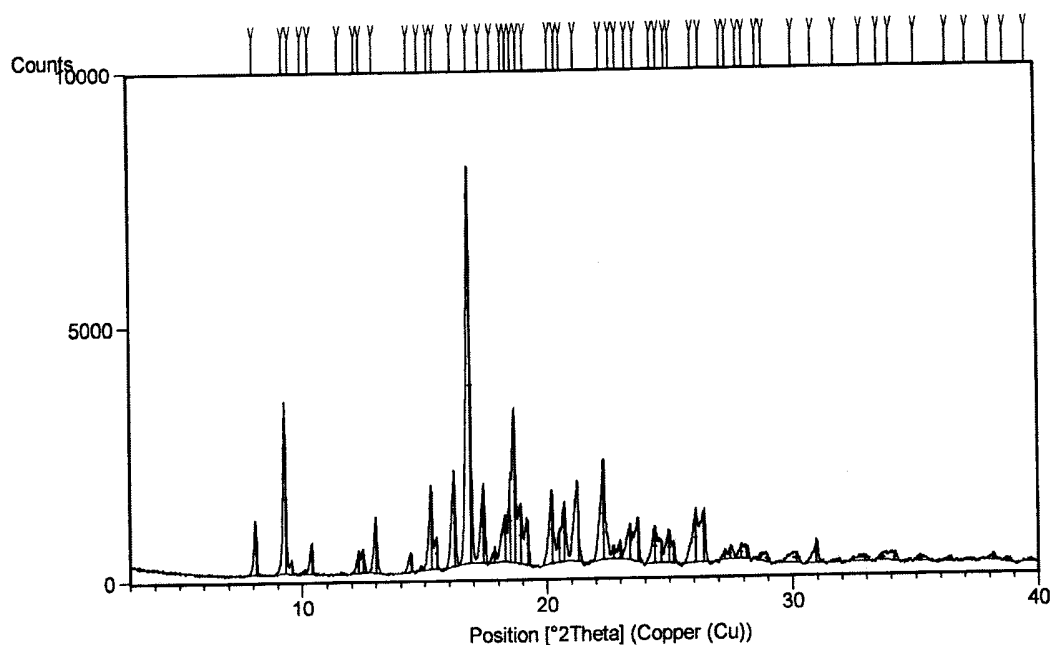
Obr 3. IČ spektrum sloučeniny vzorce III

Identification IR / Identifikace 1 apB8OX_260512_2-4_nuc.jpg

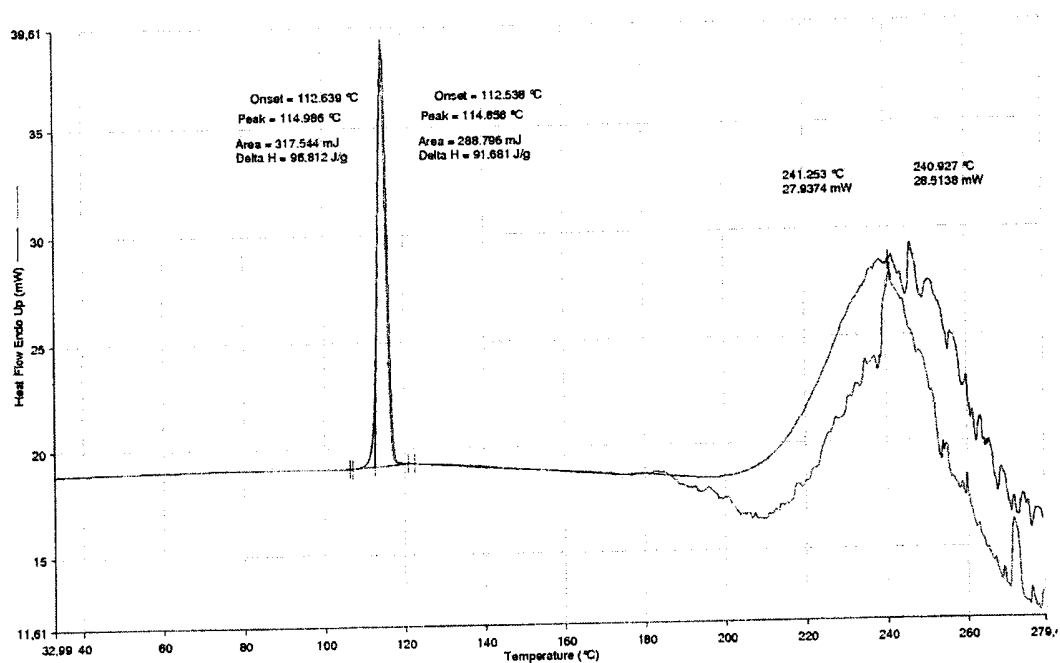


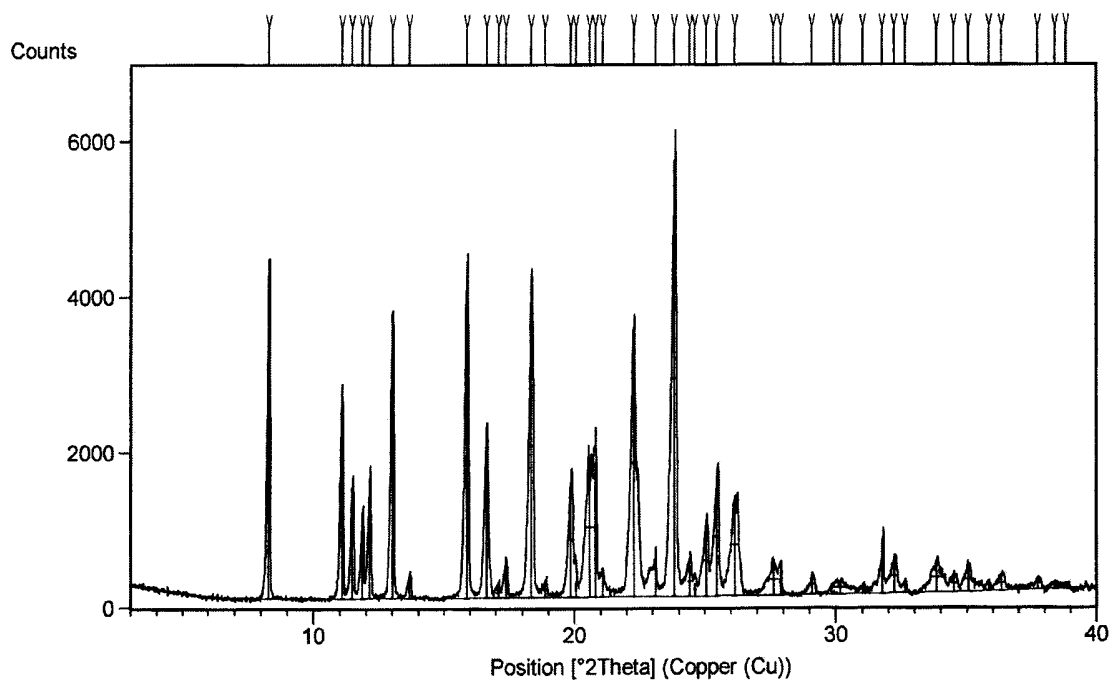
Tapentadol meziprodukt B8 oxalate 1:1 260312-2-4-nuè 2654 DM.2012: $\nu(\text{CH})$ 2975, $\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=C})$ 1704, 1634, 1599, $\nu(\text{CO})$ 1180 cm^{-1} .

Obr 4: XRPD záznam pro sloučeninu vzorce III



Obr.5 DSC záznam pro tapentadol oxalát vzorce IV



Obr.6 XRPD záznam pro tapentadol oxalát vzorce IV

Konec dokumentu
