

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-500777

(P2011-500777A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 213/00 (2006.01)	C 0 7 C 213/00	4 C 2 0 6
C 0 7 C 215/60 (2006.01)	C 0 7 C 215/60	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-530560 (P2010-530560)	(71) 出願人	508116469
(86) (22) 出願日	平成20年10月18日 (2008.10.18)		ジェネリクス・(ユークー)・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月22日 (2010.6.22)		イギリス・E N 6・1 A G・ハートフォー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050962		ドシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・
(87) 国際公開番号	W02009/053731		レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし
(87) 国際公開日	平成21年4月30日 (2009.4.30))
(31) 優先権主張番号	2122/MUM/2007	(74) 代理人	100108453
(32) 優先日	平成19年10月26日 (2007.10.26)		弁理士 村山 靖彦
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100064908
			弁理士 志賀 正武
		(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 O-デスメチルベンラファキシンの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、ジチオール、アミノチオール、又は無機チオールなどのチオール試薬との、ベンラファキシン又はその塩の反応を含む、O-デスメチルベンラファキシン(O D V)の簡便且つ効率的な製造方法を提供する。本発明は、粗O D V塩基をアルコールと混合して、懸濁物を形成する工程、及び酸、続いて塩基を添加して、高純度のO D V塩基を生成する工程を含む、O D V塩基の精製方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベンラファキシンの塩又はその塩とチオール試薬との反応を含む、O-デスメチルベンラファキシンの(ODV, II)又はその製薬学的に許容される塩の製造方法。

【請求項 2】

前記チオール試薬がジチオールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記チオール試薬が、各々任意に置換されてよい、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、又はアルキニルアリールチオールから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記チオール試薬が、任意に置換されたアルキル、アリール、アリールアルキル、若しくはアルキルアリールチオール、又はアルキル、アリール、アリールアルキル、若しくはアルキルアリール置換基を有する置換されたエビスルフィド若しくは非置換のエビスルフィドから *in situ* で調製されるチオールから選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記チオール試薬が、直鎖又は分枝鎖のアルキル又はアリールアルキルチオール試薬である、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記チオール試薬が芳香族の基を含まない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記チオール試薬が 1 から 20 の炭素原子を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記チオール試薬が 1 から 20 の炭素原子を含む脂肪族ジチオールである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記脂肪族ジチオールが 1, 2 - エタンジチオールである、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記チオール試薬がアミノチオレートアニオン又はアミノチオールである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記アミノチオール又はアミノチオレートアニオンが 1 から 20 の炭素原子を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記アミノチオール又はアミノチオレートアニオンのアミノ基が、非置換であるか、又は 1 つ若しくは複数の任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、若しくはアルキニルアリール基、又はその組み合わせで置換されている、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記アミノチオール又はアミノチオレートアニオンのアミノ基が、非置換であるか、又は 1 つ若しくは複数のアルキル、アリール、若しくはアリールアルキル基、又はそれらの組み合わせで置換されており、例えば、N, N - ジアルキルアミノアルカンチオールである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

N, N - ジアルキルアミノアルカンチオールが 2 - ジエチルアミノエタンチオールであ

50

る、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記チオール試薬が無機チオールである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 16】

前記無機チオールがナトリウムチオールである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記反応溶媒が、アルコール、エチレングリコール、エチレングリコールのエーテル、又はそれらの混合物から選択される、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記反応溶媒が、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール 400）
、セロソルブ、又は 1 - ブタノールから選択される、請求項 17 に記載の方法。 10

【請求項 19】

前記反応溶媒が少なくとも 100 の沸点を有する、請求項 1 から 18 のいずれか一項
に記載の方法。

【請求項 20】

チオレートアニオンが、前記チオール試薬を塩基、例えば、アルコキシド、好ましくは
カリウム *t* - ブトキシドで前記反応溶媒中において処理することによって生成される、請
求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記アルコキシドが *in situ* で生成されない、請求項 20 に記載の方法。 20

【請求項 22】

前記反応が 100 から 220 の範囲内の温度で実施される、請求項 1 から 21 のい
ずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記温度が 120 から 150 の範囲内である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記温度が 130 から 135 の範囲内である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記ベンラファキシン又はその塩を、6 から 36 時間の間に亘って前記チオール試薬と
反応させる、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 26】

前記ベンラファキシン又はその塩を、24 から 28 時間の間に亘って前記チオール試薬
と反応させる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

完成工程中に、前記生成物を炭化水素溶媒又はハロゲン化炭化水素溶媒で洗浄して、工
程不純物を除去する、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記炭化水素溶媒が、シクロヘキサン、トルエン、キシレン、又はそれらの混合物から
選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記ハロゲン化炭化水素溶媒が、ジクロロメタン、二塩化エチレン、又はそれらの混
合物から選択される、請求項 27 に記載の方法。 40

【請求項 30】

調製される ODV の製薬学的に許容される塩が、コハク酸塩又はフマル酸塩から選択さ
れる、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

使用するベンラファキシンの塩が塩酸塩である、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記
載の方法。

【請求項 32】

形成される粗 ODV 塩基が、アルコールと混合して懸濁物を形成し、酸、続いて塩基を 50

添加することによって精製される、請求項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

粗 O D V 塩基をアルコールと混合して懸濁物を形成する工程、及び酸、続いて塩基を添加する工程を含む、O D V 塩基の精製方法。

【請求項 3 4】

前記アルコールが、メタノール、エタノール、若しくはイソプロパノール、又はそれらの混合物から選択される、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記アルコールがメタノールである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

使用する酸が無機酸である、請求項 3 2 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記無機酸が塩酸又は硫酸である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記無機酸が塩酸である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

使用する塩基が有機塩基である、請求項 3 2 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記有機塩基がトリエチルアミン又はトリメチルアミンである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

使用する塩基が無機塩基である、請求項 3 2 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記無機塩基が、アンモニア、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は水酸化ナトリウムである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

得られる O D V 又は製薬学的に許容されるその塩が、95%以上の純度（HPLCで測定）を有する、請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 O D V 又は製薬学的に許容されるその塩が、25%以上の収率で得られる、請求項 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

工業規模で実施される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法によって調製される、O D V 又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法によって調製される O D V コハク酸塩。

【請求項 4 8】

請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法によって調製される O D V フマル酸塩。

【請求項 4 9】

医薬において使用するための、請求項 4 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の O D V 又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための、請求項 4 9 に記載の O D V 又はその製薬学的に許容される塩。

。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法によって調製される O D V 又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 5 2】

O D V コハク酸塩を含む、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

O D V フマル酸塩を含む、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための医薬の製造のための、請求項 5 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 5 5】

請求項 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載の O D V 又は製薬学的に許容されるその塩の治療上又は予防上の有効量を必要な患者に投与する工程を含む、鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための方法。

20

【請求項 5 6】

前記患者が哺乳動物である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 5 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジチオール、アミノチオール、又は無機チオールなどのチオール試薬との、ベンラファキシン又はその塩の反応を含む、O - デスメチルベンラファキシン (O D V) の簡便且つ効率的な製造方法を提供する。本発明は、粗 O D V 塩基をアルコールと混合して、懸濁物を形成する工程、及び酸、続いて塩基を添加して高純度の O D V 塩基を生成する工程を含む、O D V 塩基を精製するための方法も提供する。

30

【背景技術】

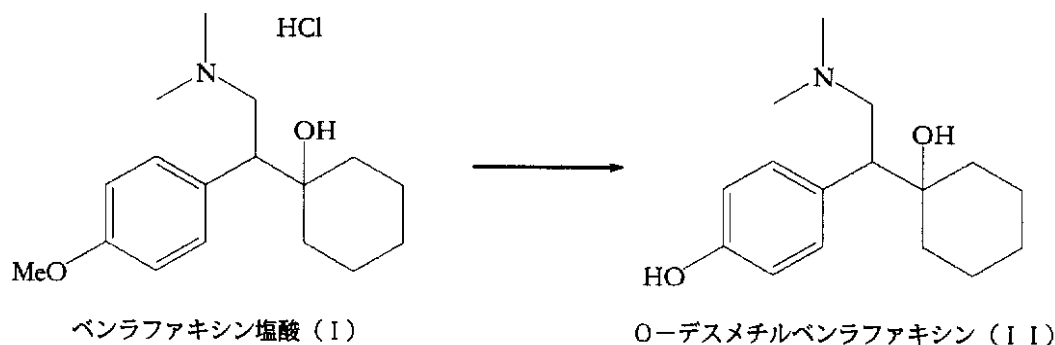
【0002】

O - デスメチルベンラファキシン (O D V 、 I I) は、化学的な名称は 1 - [1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - エチル] - シクロヘキサノールであり、ベンラファキシンの主要な代謝産物である。O D V は、ノルエピネフリン及びセロトニンの取り込みを阻害すること、及び抗鬱活性を有することが知られている。O D V コハク酸塩の経口投与が、特に持続放出形態において、ベンラファキシンの経口投与よりも悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、欠陥 - 神経倦怠 (v a s o - v a g a l m a l a i s e) 、及び / 又は開口障害の発症を低減することが更に報告されている。O D V は、鬱病、不安症、及びパニック障害に罹患している患者の治療において効果的であることが知られている。

40

【0003】

【化 1】



スキーム I

【 0 0 0 4 】

各種の先行特許及び特許出願が、所望の製薬学的に許容される塩に変換され得る O D V 遊離塩基の製造方法を開示している。その様な先行技術における O D V を得るための方法は、文献 US4535186、US6673838、US4761501、WO 03/48104、WO 00/59851、WO 00/32556、WO 00/76955、WO 00/32555、WO 02/64543、WO 2007/071404、及び US6689912 に開示されている。

【 0 0 0 5 】

US4535186 に開示されている O D V の製造方法は、ベンジル保護基が使用され、収率及び処理量が比較的低い。

【 0 0 0 6 】

上記の他の先行特許及び特許出願は、保護基の使用を避け、その代わりにベンラファキシンの脱メチル化を使用する O D V の製造方法を開示している（スキーム I）。しかしながら、一般的に、ベンラファキシンの置換されたフェノキシ基は、非常に安定な基であるため、脱メチル化反応は典型的に特別な試薬及び激しい条件を必要とする。さらに、前記試薬は、ベンラファキシンのシクロヘキサン環上における第三級ヒドロキシ基を攻撃しないように、注意深く選択されなければならない。

【 0 0 0 7 】

出発物質であるベンラファキシン又はその塩は、US4535186 などの当該技術分野において既知の手法に従って調製されてよい。

【 0 0 0 8 】

WO 00/59851、WO 00/32556、及び WO 00/32555 は、脱メチル化剤として（ジフェニルホスフィン及び n - ブチルリチウムから *in situ* で調製される）リチウムジフェニルホスフィド、及び溶媒としてテトラヒドロフランを使用するベンラファキシンから O D V を調製する方法を開示する。しかしながら、この方法の欠点は、溶媒中の材料の濃度が非常に小さい点、及びテトラヒドロフラン溶媒中に形成されるベンラファキシンの非常に不溶性であるリチウム塩の存在である。

【 0 0 0 9 】

WO 02/64543 は、L - セレクトリドなどの試薬を使用するベンラファキシンの脱メチル化による O D V の製造方法を開示している。しかしながら、当該方法は、試薬のコストにより比較的高価である。

【 0 0 1 0 】

前記試薬として三臭化ホウ素を使用する脱メチル化方法も開示されている。しかしながら、この方法は、低い温度を必要とする点及び三臭化ホウ素の使用に伴う危険という大きな欠点を伴う。したがって、この方法は大規模スケールには向いていない。

【 0 0 1 1 】

WO 02/64543 及び WO 03/48104 は、190 ~ 200 でポリエチレングリコール 400 中

10

20

30

40

50

においてドデカンチオールナトリウム塩を使用する脱メチル化方法を開示している。この方法は、ODVの分解が高い温度において不可避であるといった欠点を伴う。加えて、2種の溶媒：ナトリウムメトキシドの懸濁物の形成のためのメタノール及び次いで高温における反応を実施するためのポリエチレングリコール400を使用する必要がある。このことによって、反応混合物からメタノールを除去して、高温に達し、反応を完了させることが必要となる。

【0012】

WO 00/76955は、エタンチオールナトリウム塩を使用する脱メチル化方法を開示しているが、この方法には、それほど高い収率ではなく、且つ、低い純度の生成物を得ることになるという欠点がある。低い沸点のエタンチオール（沸点35）の使用は、工業規模における前記試薬の取扱い及び保存が困難であり、安全上の問題があることを意味する。加えて、エタンチオールは非常に毒性があり、工業的製造には適しない非常に不快な臭いを有する。さらに、エタンチオールナトリウム塩を形成するための水素化ナトリウムの使用も、市販するためのスケールにおいて簡便でない。

10

【0013】

WO 2007/071404は、ベンラファキシンの脱メチル化のための試薬としての硫化ナトリウムの使用を開示している。しかしながら、前記方法は、約30時間といった、不便な長期にわたる反応時間を必要とするという欠点を有する。

【0014】

かくして、先行技術として開示されている方法は、中程度から低い収率、純粋ではない状態でODV（II）を得ること、非常に高い温度、長い方法、並びに／又はL-セレクトリド、エタンチオール、三臭化ホウ素、及びn-ブチルリチウムなどの市販のためのスケールで使用するには推奨されない高価、毒性、及び／若しくは危険な試薬などの複数の欠点を伴う。

20

【0015】

したがって、ODVを得るためのベンラファキシンの脱メチル化のための、代替的な効率がよく、危険ではなく、且つ、経済的な方法を開発することが望ましいだろう。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

30

【特許文献1】US4535186

【特許文献2】US6673838

【特許文献3】US4761501

【特許文献4】WO 03/48104

【特許文献5】WO 00/59851

【特許文献6】WO 00/32556

【特許文献7】WO 00/76955

【特許文献8】WO 00/32555

【特許文献9】WO 02/64543

【特許文献10】WO 2007/071404

40

【特許文献11】US6689912

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の主題は、脱メチル化によってベンラファキシンをODVに変換するための、新規な、効率の良い、危険ではなく、且つ、経済的な方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の第一の態様によれば、チオール試薬とベンラファキシン又はその塩の反応を含む、O-デスメチルベンラファキシン（ODV、II）又はその製薬学的に許容される塩

50

の製造方法が提供される。

【0019】

明細書及び特許請求の範囲全体を通じて使用される用語「チオール試薬」は、チオール、オリゴ-若しくはポリチオール、例えば、ジチオール若しくはトリチオール、及び/又はそのアニオン、及び/又はその塩を意味してよい。前記チオール試薬は、好ましくは、ジチオール又はその塩若しくはアニオン、例えば、1,4-ベンゼンジメタンチオール、ビフェニル-4,4'-ジチオール、1,4-ブタンジチオール、2,3-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオール、2,2'-(エチレンジオキシ)ジエタンチオール、1,16-ヘキサデカンジチオール、1,6-ヘキサンジチオール、1,8-オクタンジチオール、1,9-ノナンジチオール、1,5-ペンタンジチオール、1,3-プロパンジチオール、1,2-プロパンジチオール、又は1,11-ウンデカンジチオールである。前記チオール試薬は、好ましくは、低分子量チオール試薬である。最も好ましくは、前記チオール試薬は、低分子量ジチオール試薬である。好ましくは、前記チオール試薬は、200Da未満のその非塩形態における分子量を有し、より好ましくは、前記チオール試薬は、150Da未満のその非塩形態における分子量を有する。好ましくは、前記チオール試薬は、少なくとも65Da、少なくとも75Da、又は少なくとも90Daの、その非塩形態における分子量を有する。

10

【0020】

1つの実施態様では、前記チオール試薬は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、アリーラルケニル、アリーラルキニル、アルキルアリーラル、アルケニルアリーラル、又はアルキニルアリーラルチオールから選択され、それら各々が任意に置換されてよい。

20

【0021】

好ましくは、前記チオール試薬は、任意に置換されたアルキル、アリーラル、アリーラルアルキル、又はアルキルアリーラルチオールから、好ましくは任意に置換されたアルキル、アリーラルアルキル、又はアリーラルチオールから、例えば、直鎖又は分枝鎖のアルキル又はアリーラルアルキルチオール試薬から選択される。任意に、前記チオール試薬は、非置換のエピスルフィド、又はアルキル、アリーラル、アリーラルアルキル、若しくはアルキルアリーラル置換基、好ましくは、アルキル、アリーラル、若しくはアルキルアリーラル置換基を有する置換されたエピスルフィドから *in situ* で調製される。

30

【0022】

好ましくは、前記チオール試薬は、芳香族の基を含まない。1つの実施態様では、前記チオール試薬は1から20の炭素原子を含有し、好ましくは、前記チオール試薬は1から10の炭素原子を含み、最も好ましくは、前記チオール試薬は2から4の炭素原子を含む。好ましくは、前記チオール試薬は、1から20の炭素原子を含む脂肪族ジチオール、例えば、1,4-ブタンジチオール、2,3-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオール、2,2'-(エチレンジオキシ)ジエタンチオール、1,16-ヘキサデカンジチオール、1,6-ヘキサンジチオール、1,8-オクタンジチオール、1,9-ノナンジチオール、1,5-ペンタンジチオール、1,3-プロパンジチオール、1,2-プロパンジチオール、又は、1,11-ウンデカンジチオールであり、最も好ましくは、前記脂肪族ジチオールは1,2-エタンジチオールである。

40

【0023】

本発明に関して、「アルキル」基は、直鎖又は分枝鎖であってよく、又は環式基であるか若しくは環式基を含んでよい、一価の飽和炭化水素として規定する。アルキル基は、任意に、1つ又は複数のヘテロ原子であるN、O、又はSを、その炭素骨格に含んでよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、及びn-ペンチル基である。好ましくは、アルキル基は、直鎖又は分子鎖であり、その炭素骨格に何れのヘテロ原子も含まない。好ましくは、アルキル基は、1から12の炭素原子を含むアルキル基として規定される、C₁-C₁₂アルキル基である。より好ましくは、アルキル基は、1から6の炭素原子を含むアルキル基として規定さ

50

れる、 $C_1 - C_6$ アルキル基である。アルキレン基は、二価のアルキル基として同様に規定される。

【0024】

「アルケニル」基は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖若しくは分枝鎖であるか又は環式基であるか若しくは環式基を含む、一価の炭化水素として規定する。アルケニル基は、1つ又は複数のヘテロ原子であるN、O、又はSを、その炭素骨格に任意に含んでよい。アルケニル基の例は、ビニル、アリル、ブテ-1-ニル、及びブテ-2-ニル基である。好ましくは、アルケニル基は直鎖又は分枝鎖であり、その炭素骨格に何れのヘテロ原子も含まない。好ましくは、アルケニル基は、2から12の炭素原子を含むアルケニル基として規定される、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル基である。より好ましくは、アルケニル基は、2から6の炭素原子を含むアルケニル基として規定される、 $C_2 - C_6$ アルケニル基である。「アルケニレン」基は、二価のアルケニル基として同様に規定される。

10

【0025】

「アルキニル」基は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、直鎖若しくは分枝鎖であるか又は環式基であるか若しくは環式基を含む、一価の炭化水素である。アルキニル基は、1つ又は複数のヘテロ原子であるN、O、又はSを、その炭素骨格に任意に含んでよい。アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギル、ブチ-1-ニル、及びブチ-2-ニル基である。好ましくは、アルキニル基は直鎖又は分枝鎖であり、その炭素骨格に何れのヘテロ原子も含まない。好ましくは、アルキニル基が、2から12の炭素原子を含むアルキニル基として規定される、 $C_2 - C_{12}$ アルキニル基である。より好ましくは、アルキニル基は、2から6の炭素原子を含むアルキニル基として規定される、 $C_2 - C_6$ アルキニル基である。「アルキニレン」基は、二価のアルキニル基として同様に規定される。

20

【0026】

「アリール」基は、一価の芳香族炭化水素として規定される。アリール基は、1つ又は複数のヘテロ原子であるN、O、又はSを、その炭素骨格に任意に含んでよい。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントレニル基である。好ましくは、アリール基は、その炭素骨格に何れのヘテロ原子も含まない。好ましくは、アリール基は、4から14の炭素原子を含むアリール基として規定される、 $C_4 - C_{14}$ アリール基である。より好ましくは、アリール基は、6から10の炭素原子を含むアリール基として規定される、 $C_6 - C_{10}$ アリール基である。「アリーレン」基は、二価のアリール基として同様に規定される。

30

【0027】

本発明に関して、基の組み合わせが1つの部分として、例えば、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、又はアルキニルアリールと称される場合は、最後に示す基が、その部分が分子の残りの部分に結合する原子を含む。アリールアルキル基の典型例はベンジルである。

【0028】

本発明に関して、任意に置換された炭化水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、若しくはアルキニルアリール基、例えば、任意に置換されたアルキルチオールは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R$ 、 $-O-R$ 、 $-R-S-R$ 、 $-R-SO-R$ 、 $-R-SO_2-R$ 、 $-R-SO_2-OR$ 、 $-RO-SO_2-R$ 、 $-R-SO_2-N(R)_2$ 、 $-R-NR-SO_2-R$ 、 $-R-O-SO_2-OR$ 、 $-R-O-SO_2-N(R)_2$ 、 $-R-NR-SO_2-OR$ 、 $-R-NR-SO_2-N(R)_2$ 、 $-R-N(R)_2$ 、 $-R-N(R)_3^+$ 、 $-R-P(R)_2$ 、 $-R-Si(R)_3$ 、 $-R-CO-R$ 、 $-R-CO-OR$ 、 $-R-O-CO-R$ 、 $-R-CO-N(R)_2$ 、 $-R-NR-CO-R$ 、 $-R-O-CO-OR$ 、 $-R-O-CO-N(R)_2$ 、 $-R-NR-CO-OR$ 、 $-R-NR-CO-N(R)_2$ 、 $-R-CS-R$ 、 $-R-CS-OR$ 、 $-R-O-CS-R$ 、 $-R-CS-N(R)_2$ 、 $-R-NR-CS-R$ 、 $-R-O-CS-OR$ 、 $-R-O-CS-N(R)_2$ 、 $-R-NR-CS-OR$ 、 $-R-NR$

40

50

-CS-N(R)₂、架橋置換基、例えば、-R、-O-、-S-、-NR₂、若しくは-R、又は結合置換基、例えば、=O、=S、=NR₂の1つ又は複数で置換されてよい。ここで、-Rは、独立に、化学結合、C₁-C₁₀アルキレン、C₁-C₁₀アルケニレン、又はC₁-C₁₀アルキニレン基である。-Rは、独立に、水素、非置換のC₁-C₆アルキル、又は非置換のC₆-C₁₀アリールである。任意の置換基で置換された親基における炭素原子の総数を算出する際は、任意の置換基を考慮に入れてよい。好ましくは、任意に置換された炭化水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、若しくはアルキニルアリール基は、架橋置換基で置換されていない。好ましくは、任意に置換された炭化水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、若しくはアルキニルアリール基は、結合置換基で置換されていない。好ましくは、置換された基は、1、2、又は3の置換基を、より好ましくは1又は2の置換基を、更に好ましくは1の置換基を含む。

【0029】

任意の置換基が保護されてよい。任意の置換基を保護するための適切な保護基は、当該技術分野において、例えば、'Protective Groups in Organic Synthesis' by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (Wiley-Interscience, 4th edition, 2006)から既知である。

【0030】

好ましくは、前記チオール試薬は、任意に1から20の炭素原子、好ましくは1から10の炭素原子、より好ましくは2から4の炭素原子を有する、アミノチオレートアニオン又はアミノチオールである。好ましくは、アミノチオール又はアミノチオレートアニオンのアミノ基は、1つ又は複数の任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール基、又はそれらの組み合わせで置換されているか又は非置換であってよい。より好ましくは、前記アミノ基は、1つ又は複数のアルキル、アリール、アリールアルキル基、又はそれらの組み合わせで置換されているか又は非置換であってよい。好ましくは、アミノチオレートアニオン又はアミノチオールは、N,N-ジアルキルアミノアルカンチオールであり、最も好ましくは、2-ジエチルアミノエタンチオール、Et₂-CH₂CH₂-SHである。

【0031】

本明細書で使用する「アミノチオール」は、アミノ基及びチオール基（すなわち、-SH）の双方で置換された炭化水素（すなわち、炭素及び水素を含む任意に置換された化合物）を意味する。「アミノチオレートアニオン」は、アミノ基及びアニオン性チオレート基（すなわち、-S⁻）の双方で置換された炭化水素として同様に規定される。

【0032】

前記チオール試薬は、無機チオール、すなわち、式M⁺SH⁻ [式中、M⁺は任意のカチオン種である]の試薬、例えばナトリウムチオールであってもよい。好ましくは、Mは金属、より好ましくは、Mはアルカリ金属、例えば、Li、Na、又はKである。

【0033】

前記反応溶媒は、好ましくは、アルコール、エチレングリコール、エチレングリコールのエーテル若しくはそれらの混合物、例えば、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール400）、セロソルブ（例えば、2-エトキシ-エタノール及び2-メトキシ-エタノール）、又は1-ブタノールから選択される。

【0034】

好ましくは、前記反応溶媒は、単独の溶媒である。好ましくは、前記反応溶媒は、少なくとも100、より好ましくは少なくとも115、更に好ましくは少なくとも130の沸点を有する。

【0035】

本発明の好ましい実施態様では、チオレートアニオンは、前記チオール試薬を塩基、例

10

20

30

40

50

えば、アルコキシドで前記反応溶媒中において処理することによって生成される。好ましくは、アルコキシドは、*in situ*で生成されない。好ましくは、前記アルコキシドは前記反応溶媒に、金属塩の状態の固体として添加される。前記アルコキシドは、*t*-ブトキシド、最も好ましくはカリウム*t*-ブトキシドである。

【0036】

好ましくは、本発明に係る方法は、100 から220 の範囲内、より好ましくは120 から150 の範囲内、最も好ましくは130 から135 の範囲内の温度で実施される。この温度範囲は、前記チオール試薬がオリゴ-若しくはポリチオール又はその塩若しくはアニオン、例えば、ジチオール又はその塩若しくはアニオンである際に特に好ましい。

10

【0037】

前記チオール試薬がアミノチオール又はアミノチオレートイオンである1つの実施態様では、本発明に係る方法は、好ましくは150 から190 の範囲内、より好ましくは170 から175 の範囲内の温度で実施される。

【0038】

前記チオール試薬が無機チオールである他の実施態様では、本発明に係る方法は、好ましくは130 から170 の範囲内、より好ましくは150 から155 の範囲内の温度で実施される。

【0039】

好ましくは、ベンラファキシン又はその塩は、6 から36 時間、より好ましくは12 から30 時間、最も好ましくは24 から28 時間に亘って前記チオール試薬と反応させる。

20

【0040】

好ましくは、完成工程中に、工程不純物を除くために、生成物を炭化水素溶媒、例えば、シクロヘキサン、トルエン、キシレン、若しくはそれらの混合物、又はハロゲン化炭化水素溶媒、例えば、ジクロロメタン、二塩化エチレン、若しくはそれらの混合物で洗浄する。好ましくは、芳香族炭化水素溶媒又はハロゲン化炭化水素溶媒で前記生成物を洗浄する。

【0041】

好ましくは、本発明によって調製される製薬学的に許容されるODVの塩は、コハク酸又はフマル酸塩から選択される。本発明において使用するベンラファキシンの塩は好ましくは塩酸塩である。

30

【0042】

好ましくは、本発明の方法によって形成される粗ODV塩基は、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、又はそれらの混合物と混合して、懸濁物を形成し、次いで、酸、続いて塩基を添加して、高純度のODV塩基を生成することによって精製される。好ましくは、十分な酸を添加して、全て又は実質的に全ての懸濁物中の固体の粗ODV塩基を溶解し、高純度のODV塩基が塩基の添加によって沈殿させることによって形成される。

【0043】

本発明の第二の態様では、粗ODV塩基をアルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、又はそれらの混合物と混合して、懸濁物を形成する工程、及び酸、続いて塩基を添加して、高純度のODV塩基を生成する工程を含む、ODV塩基を精製するための方法を提供する。好ましくは十分な酸を添加して、全て又は実質的に全ての懸濁物中の固体の粗ODV塩基を溶解し、塩基の添加により沈殿させて、高純度のODV塩基を形成させる。

40

【0044】

本発明の第一及び第二の態様では、最も好ましくは、粗ODV塩基の精製に使用するアルコールがメタノールである。好ましくは、使用される酸は無機酸、例えば、塩酸又は硫酸であり、使用される塩基は有機塩基、例えば、トリエチレンアミン又はトリメチルアミンである。代替的に、使用される塩基は無機塩基、例えば、アンモニア、炭酸ナトリウム

50

、炭酸カリウム、又は水酸化ナトリウムであってよい。好ましくは、生成されるODV塩基は、少なくとも95%の純度、少なくとも98%の純度、少なくとも99%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.9%の純度である。最も好ましくは、生成されるODV塩基は、少なくとも99.99%の純度である。好ましくは、純度はHPLCで分析する。

【0045】

本発明の第一又は第二の態様に係る方法は、好ましくは、ODV又は製薬学的に許容されるその塩が25%以上の収率、好ましくは30%以上の収率、好ましくは50%以上の収率、好ましくは60%以上の収率、好ましくは70%以上の収率、好ましくは80%以上の収率、好ましくは85%以上の収率で得られるように実施される。

10

【0046】

好ましくは、前記チオール試薬がオリゴ-若しくはポリチオール又はそのアニオン、例えば、ジチオール又はその塩若しくはアニオンである場合は、本発明に係る方法は、ODV又は製薬学的に許容されるその塩が、50%以上の収率、好ましくは60%以上の収率、好ましくは70%以上の収率、好ましくは80%以上の収率、好ましくは85%以上の収率で得られる。

【0047】

好ましくは、前記チオール試薬がアミノチオール又はアミノチオレートイオンである場合は、本発明に係る方法は、ODV又はその製薬学的に許容される塩が、30%以上、好ましくは50%以上、好ましくは60%以上、好ましくは70%以上、好ましくは80%以上、好ましくは85%以上の収率で得られる。

20

【0048】

好ましくは、本発明に係る第一又は第二の態様に係る方法は、工業規模で実施され、好ましくは、100g、500g、1kg、5kg、10kg、50kg、100kg、又はそれ以上のODV又は製薬学的に許容されるその塩のバッチが得られる。

【0049】

本発明の第三の態様では、本発明の第一又は第二の態様に係る方法によって調製される、ODV又はその製薬学的に許容される塩を提供する。本発明の第三の態様の好ましい塩は、コハク酸塩又はフマル酸塩である。好ましくは、ODV又は製薬学的に許容されるその塩は、医薬、好ましくは、鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための使用に適切である。

30

【0050】

本発明の第四の態様では、本発明の第一又は第二の態様に係る方法によって調製されるODV又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。好ましくは、本発明の第四の態様に係る医薬組成物は、ODVコハク酸塩又はODVフマル酸塩を含む。

【0051】

本発明の第五の態様では、鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための医薬の調製のための、本発明の第四の態様に係る医薬組成物の使用を提供する。

40

【0052】

本発明の第六の態様では、本発明の第三の態様に係るODV又はその製薬学的に許容される塩の治療上又は予防上の有効量を必要な患者に投与する工程を含む、鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食

50

症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0053】

ODV塩基及びその塩はエナンチオマーとして存在し、本発明はラセミ混合物及びその純粋な立体異性体を含む。本明細書で使用する用語「ODV」は、他に示さない限り、ODVのラセミ混合物及び純粋な立体異性体を意味する。用語「純粋な立体異性体」は、所望の異性体を、他方の光学異性体よりも大きい割合で含む化合物を意味する。純粋な光学異性体としてのODV遊離塩基は、一般的に、ODV遊離塩基の100%の全重量に対して、少なくとも90%の所望の異性体から構成される。

10

【0054】

本発明の1つの利点は、市販のためのスケールで扱うのに安全且つ簡便である、市販されており容易に利用可能なチオール試薬、例えば、1,2-エタンジチオールの使用である。このタイプのチオール試薬の使用は、市販サイズのバッチを提供するための本発明の方法のスケールアップに大きな影響を有し、従来方法よりも収率及び純度における改善をもたらす。

【0055】

上述のように、本発明は、質及び量において高度に一貫性を有する市販製品に容易に適用可能な高純度のODV遊離塩基の製造のための新規な方法を提供する。本発明によって調製されるODV塩基は、続いて、最終的な剤形の調製のために、製薬学的に許容される塩、例えば、コハク酸塩又はフマル酸塩に変換されてよい。

20

【0056】

本発明の更なる利点は、脱メチル化を実施するのに使用するのと同じの溶媒におけるチオレートアニオンの調製のための改善された方法である。これによって、全体の流れで一つの溶媒を使用することによる顕著な利点が得られる。逆に、US6689912に開示のベンラファキシンの脱メチル化方法では、ドデカンチオレートのナトリウム塩をメタノール中で調製し、次いで、ポリエチレングリコール400中のベンラファキシンで処理する。反応を完了させるために、メタノールは蒸発させる必要がある。本発明では、この煩わしい工程を避けることが可能である。

30

【0057】

さらに、本発明は、市販のためのスケールで容易に達成され、且つ、より少ない不純物で最終生成物が得られる、130 から 135 の間の温度で反応が実施される、ODV塩基の製造方法を提供する。

【0058】

本発明の好ましい態様の更なる他の利点は、高い収率、約85%のモル収率、不純物プロファイルのICHガイドラインに一致する高い純度でODV塩基を製造、単離、及び精製するための改善された方法である。本発明の方法は、製造規模にかかわらず、化学的な純度が一定のODV塩基を提供することが可能である。

【0059】

加えて、本発明は、工程不純物を含む汚染が最小であり、改善された収率及び質の単純な完成工程を提供する。したがって、本発明の方法は、反応条件を容易に調節可能であり、大規模スケールの生産に向いている。また、本明細書に開示の方法に従って得られる生成物は容易に濾過され、容易に乾燥される。

40

【0060】

本発明は、ジチオール、アミノチオール、又は無水ナトリウムチオールのいずれかのアニオンを、ベンラファキシン塩基又はベンラファキシンの塩と、従来技術の同様の方法で報告されているよりも非常に低い温度で適切な溶媒中において反応させることによる、ODV塩基の製造方法を更に提供する。

【0061】

50

本発明の更なる利点は、脱メチル化反応をベンラファキシン塩酸及びベンラファキシン遊離塩基で実施し得ることにある。

【0062】

好ましくは、本発明の方法は、プロトン性又は非プロトン性溶媒の存在下で実施され、且つ、任意にアルコキシドなどの塩基を使用して、チオレートアニオンを生成する。本明細書で使用する用語「アルコキシド」は、アルキル-O⁻を意味する。アルコキシドは、好ましくは、直鎖若しくは分枝鎖の1から6の炭素原子のアルキル基を含み、置換されているか又は非置換であってよく、金属、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムの塩、又はアンモニア若しくはアルキルアンモニアの塩である。アルコキシド塩基は、最も好ましくは、カリウムt-ブトキシド又はナトリウムメトキシドであり、好ましくは、カリウムt-ブトキシドである。好ましくは、チオレートアニオンは、前記反応を実施するために使用されるのと同じ溶媒中で*in situ*で調製される。

10

【0063】

前記反応混合物中で使用される溶媒は、好ましくは、アルコール又はエーテル溶媒、より好ましくは、アルコール、例えば、1-ブタノール、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、又はポリエチレングリコールである。好ましくは、前記溶媒は、不活性であり、極性を有し、且つ、高い沸点を有し、最も好ましくは、前記溶媒はポリエチレングリコール400である。

20

【0064】

好ましくは、粗ODV塩基の精製は、メタノール中の粗ODVの懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加し、ICHガイドラインに見合う高純度のODV塩基を得ることによって実施する。

【0065】

本発明の好ましい実施態様では、

(a) ポリエチレングリコール400中において、チオール試薬を適当なアルコキシドと反応させて、チオレート又はジチオレートアニオン（好ましくはジチオレートアニオン）を形成する工程；

(b) チオレート又はジチオレートアニオンをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール400中において130 から135 の範囲の温度で反応させる工程；

30

(c) pH > 9.5で粗ODV塩基を単離する工程；

(d) 粗ODV塩基をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；並びに

(e) メタノール中で粗ODVの懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋なODV塩基を得る工程

を含む、ODV塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

【0066】

本発明の好ましい実施態様では、

(a) ポリエチレングリコール400中において、チオール試薬を適当なアルコキシドと反応させて、チオレート又はジチオレートアニオン（好ましくはジチオレートアニオン）を形成する工程；

40

(b) チオレート又はジチオレートアニオンをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール400中において130 から135 の範囲の温度で反応させる工程；

(c) 水で反応混合物を急冷する工程；

(d) 前記反応混合物をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；

(e) pH > 9.5で粗ODV塩基を単離する工程；並びに

(f) メタノール中で粗ODVの懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋なODV塩基を得る工程

を含む、ODV塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

50

【 0 0 6 7 】

上記 2 つの好ましい実施態様のいずれかにおいて使用するチオール試薬は、最も好ましくは、1, 2 - エタンジチオールであり、アルコキシドは、好ましくは、カリウム *t* - ブトキシドである。この試薬の組み合わせの使用は、市販のためのスケールにおいて、非常に安全且つ効率的である。1, 2 - エタンジチオールは、エタンチオールなどの他のチオールよりも非常に毒性が低い。驚くべきことに、この試薬の組み合わせによって、高い収率で非常に純度の高い生成物が得られる。

【 0 0 6 8 】

本発明の代替的な好ましい実施態様では、

- (a) ポリエチレングリコール 4 0 0 中において、塩酸塩のアミノチオールを適当なアルコキシドと反応させて、アミノチオレートアニオンを形成する工程；
 - (b) アミノチオレートアニオンをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール 4 0 0 中において 1 5 0 から 1 5 5 の範囲の温度で反応させる工程；
 - (c) $pH > 9.5$ で粗 O D V 塩基を単離する工程；
 - (d) 粗 O D V 塩基をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；並びに
 - (e) メタノール中で粗 O D V の懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋な O D V 塩基を得る工程
- を含む、O D V 塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

10

【 0 0 6 9 】

本発明の他の代替的な好ましい実施態様では、

- (a) ポリエチレングリコール 4 0 0 中において、塩酸塩のアミノチオールを適当なアルコキシドと反応させて、アミノチオレートアニオンを形成する工程；
 - (b) アミノチオレートアニオンをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール 4 0 0 中において 1 7 0 から 1 7 5 の範囲の温度で反応させる工程；
 - (c) 反応混合物を水で急冷する工程；
 - (d) 反応混合物をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；
 - (e) $pH > 9.5$ で粗 O D V 塩基を単離する工程；並びに
 - (f) メタノール中で粗 O D V の懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋な O D V 塩基を得る工程
- を含む、O D V 塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

20

30

【 0 0 7 0 】

本発明の更に好ましい実施態様では、

- (a) 無水ナトリウムチオールをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール 4 0 0 中において 1 9 0 から 1 9 5 の範囲の温度で反応させる工程；
 - (b) $pH > 9.5$ で粗 O D V 塩基を単離する工程；
 - (c) 粗 O D V 塩基をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；並びに
 - (d) メタノール中で粗 O D V の懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋な O D V 塩基を得る工程
- を含む、O D V 塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

40

【 0 0 7 1 】

本発明の更に好ましい実施態様では、

- (a) 無水ナトリウムチオールをベンラファキシン遊離塩基又はベンラファキシンの塩、例えば、ベンラファキシン塩酸と、ポリエチレングリコール 4 0 0 中において 1 5 0 から 1 5 5 の範囲の温度で反応させる工程；
- (b) 反応混合物を水で急冷する工程；
- (c) 反応混合物をジクロロメタンで洗浄して、不純物を除去する工程；
- (d) $pH > 9.5$ で粗 O D V 塩基を単離する工程；並びに

50

(e) メタノール中で粗ODVの懸濁物を形成し、塩酸水溶液、続いてアンモニア水を添加して、純粋なODV塩基を得る工程を含む、ODV塩基又はその製薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

【0072】

本発明は、本発明の第一又は第二の態様に従って調製される、ODV又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛、広場恐怖症、注意欠陥障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性拒食症、神経性大食症、血管運動フラッシング、コカイン若しくはアルコール依存症、性的機能不全、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、又はパーキンソン病の治療又は予防のための医薬の調製のための、前記医薬組成物の使用も提供する。

10

【0073】

剤形は溶液又は懸濁物であってよいが、好ましくは固体であり、1つ又は複数の従来の製薬学的に許容される賦形剤を含む。本発明に係る好ましい剤形は、錠剤及びカプセル剤などを含む。錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、及び乾式造粒を含む従来技術によって調製されてよい。カプセル剤は、ゼラチン物質から一般的に形成され、本発明に従って、従来どおりに調製された賦形剤の顆粒及び付加物又は溶媒を含んでよい。

【0074】

誤解を避けるために、本発明の所定の態様の任意の実施態様が、実施可能な限りにおいて、本発明の同じ態様の任意の他の実施態様と組み合わせられてよい。加えて、実施可能な限りにおいて、本発明の任意の態様の任意の好ましい又は任意の実施態様が、本発明の任意の他の態様の好ましい又は任意の実施態様として解されてもよいはずであると解されるべきである。

20

【0075】

本発明の詳細、その主題、及び利点を、以下の限定するものではない実施例においてより詳細に説明する。

【実施例】

【0076】

(実施例1)

1, 2 - エタンジチオールを使用するベンラファキシン塩基からのODV塩基の調製
1, 2 - エタンジチオール (10.17 g、0.11 mol) を、25 から 30 で、カリウム t - ブトキシド (30.29 g、0.27 mol) のポリエチレングリコール 400 (125 mL) 中の懸濁物に添加した。攪拌した当該懸濁物に、ベンラファキシン塩基 (25 g、0.09 mol) を添加し、その反応混合物を 130 から 135 に 24 から 28 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 25 から 30 まで冷却し、水 (500 mL) を添加し、引き続いて濃塩酸 (35 から 37 % w/v、30 mL) を添加した。その溶液をトルエン (2 x 50 mL) で抽出した。その水溶液に、25 % w/v アンモニア水 (35 mL) を添加して、溶液の pH を 9.5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 ODV 塩基を得た。得られた固体を更にメタノール (125 mL) に懸濁し、濃塩酸 (35 から 37 % w/v、15 mL) を懸濁物に添加して固体を溶解し、引き続き 25 % w/v アンモニア水 (17 mL) を添加してオフホワイトの固体として ODV を沈殿させた。化合物の構造を ¹H - NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 20 g、モル収率は 84 %、純度 (HPLC) は 99.5 % 超であった。

30

40

【0077】

(実施例2)

1, 2 - エタンジチオールを使用するベンラファキシン塩酸からのODV塩基の調製
1, 2 - エタンジチオール (10.17 g、0.11 mol) を、25 から 30 で、カリウム t - ブトキシド (30.29 g、0.27 mol) のポリエチレングリコール 400 (125 mL) 中の懸濁物に添加した。攪拌した当該懸濁物に、ベンラファキシン塩酸 (28 g、0.09 mol) を添加し、その反応混合物を 130 から 135 に 24

50

から 28 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 25 から 30 まで冷却し、水 (500 mL) を添加し、引き続いて濃塩酸 (35 から 37 % w / v、20 mL) を添加した。その溶液をトルエン (2 x 50 mL) で抽出した。その水溶液に、25 % w / v アンモニア水 (25 mL) を添加して、溶液の pH を 9.5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 ODV 塩基を得た。得られた固体を更にメタノール (140 mL) に懸濁し、濃塩酸 (35 から 37 % w / v、17 mL) を懸濁物に添加して固体を溶解し、引き続き 25 % w / v アンモニア水 (20 mL) を添加してオフホワイトの固体として ODV を沈殿させた。化合物の構造を ¹H - NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 19.8 g、モル収率は 84 %、純度 (HPLC) は 99.5 % 超であった。

【0078】

(実施例 3)

2 - ジエチルアミノエタンチオールを使用するベンラファキシン塩基からの ODV 塩基の調製

2 - ジエチルアミノエタンチオール塩酸 (3.06 g、0.018 mol) を、25 から 30 で、ナトリウムメトキシド (2.9 g、0.054 mol) のポリエチレングリコール 400 (50 mL) 中の懸濁物に添加した。攪拌した当該懸濁物に、ベンラファキシン塩基 (2.5 g、0.009 mol) を添加し、その反応混合物を 170 から 175 に 24 から 28 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 25 から 30 まで冷却し、水 (200 mL) を添加し、引き続いて濃塩酸 (35 から 37 % w / v、5 mL) を添加した。その溶液をトルエン (2 x 50 mL) で抽出した。その水溶液に、25 % w / v アンモニア水 (7 mL) を添加して、溶液の pH を 9.5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 ODV 塩基を得た。得られた固体を更にメタノール (12.5 mL) に懸濁し、濃塩酸 (35 から 37 % w / v、7.5 mL) を懸濁物に添加して固体を溶解し、引き続き 25 % w / v アンモニア水 (10 mL) を添加してオフホワイトの固体として ODV を沈殿させた。化合物の構造を ¹H - NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 0.875 g、モル収率は 37 %、純度 (HPLC) は 99.5 % 超であった。

【0079】

(実施例 4)

2 - ジエチルアミノエタンチオールを使用するベンラファキシン塩酸からの ODV 塩基の調製

2 - ジエチルアミノエタンチオール塩酸 (3.06 g、0.018 mol) を、25 から 30 で、ナトリウムメトキシド (2.9 g、0.054 mol) のポリエチレングリコール 400 (50 mL) 中の懸濁物に添加した。攪拌した当該懸濁物に、ベンラファキシン塩酸 (2.8 g、0.009 mol) を添加し、その反応混合物を 170 から 175 に 24 から 28 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 25 から 30 まで冷却し、水 (200 mL) を添加し、引き続いて濃塩酸 (35 から 37 % w / v、10 mL) を添加した。その溶液をトルエン (2 x 25 mL) で抽出した。その水溶液に、25 % w / v アンモニア水 (10 mL) を添加して、溶液の pH を 9.5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 ODV 塩基を得た。それを更にメタノール (14 mL) に懸濁し、濃塩酸 (35 から 37 % w / v、7.2 mL) を懸濁物に添加して固体を溶解し、引き続き 25 % w / v アンモニア水 (10 mL) を添加してオフホワイトの固体として ODV を沈殿させた。化合物の構造を ¹H - NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 0.75 g、モル収率は 32 %、純度 (HPLC) は 99.5 % 超であった。

【0080】

(実施例 5)

脱メチル化試薬としてナトリウムチオールを使用するベンラファキシン塩基からの ODV 塩基の調製

無水ナトリウムチオール (13 g、0.23 mol) を、ナトリウムチオール水和物からの水の共沸除去によって調製した。25 から 30 のポリエチレングリコール 400

10

20

30

40

50

(5 0 m L) の無水ナトリウムチオールを攪拌した懸濁物に、ベンラファキシリン塩基 (1 0 g 、 0 . 0 3 6 m o l) を添加し、その反応混合物を 1 5 0 から 1 5 5 に 2 4 から 2 8 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 2 5 から 3 0 まで冷却し、水 (2 0 0 m L) を添加し、引き続いて濃塩酸 (3 5 から 3 7 % w / v 、 2 5 m L) を添加した。その溶液をトルエン (2 × 5 0 m L) で抽出した。その水溶液に、 2 5 % w / v アンモニア水 (3 0 m L) を添加して、溶液の p H を 9 . 5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 O D V 塩基を得た。それを更にメタノール (5 0 m L) に懸濁した。その懸濁物に濃塩酸 (3 5 から 3 7 % w / v 、 1 2 . 5 m L) を添加して固体を溶解し、引き続き 2 5 % w / v アンモニア水 (1 7 . 5 m L) を添加してオフホワイトの固体として O D V を沈殿させた。化合物の構造を ^1H -NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 3 g 、 w / w 収率は 3 2 % 、純度 (H P L C) は 9 9 . 5 % 超であった。

10

【 0 0 8 1 】

(実施例 6)

脱メチル化試薬としてナトリウムチオールを使用するベンラファキシリン塩酸からの O D V 塩基の調製

無水ナトリウムチオール (1 3 g 、 0 . 2 3 m o l) を、ナトリウムチオール水和物からの水の共沸除去によって調製した。 2 5 から 3 0 のポリエチレングリコール 4 0 0 (5 0 m L) の無水ナトリウムチオールの攪拌した懸濁物に、ベンラファキシリン塩酸 (1 1 . 3 2 g 、 0 . 0 3 6 m o l) を添加し、その反応混合物を 1 5 0 から 1 5 5 に 2 4 から 2 8 時間に亘って加熱した。反応の完了後に、その反応混合物を 2 5 から 3 0 まで冷却し、水 (2 0 0 m L) を添加し、引き続いて濃塩酸 (3 5 から 3 7 % w / v 、 3 0 m L) を添加した。その溶液をトルエン (2 × 5 0 m L) で抽出した。その水溶液に、 2 5 % w / v アンモニア水 (3 5 m L) を添加して、溶液の p H を 9 . 5 超に調節した。固体が沈殿し、濾過して、粗 O D V 塩基を得た。それを更にメタノール (5 6 . 5 m L) に懸濁した。その懸濁物に濃塩酸 (3 5 から 3 7 % w / v 、 1 3 . 5 m L) を添加して固体を溶解し、引き続き 2 5 % w / v アンモニア水 (1 5 . 5 m L) を添加してオフホワイトの固体として O D V を沈殿させた。化合物の構造を ^1H -NMR に基づいて確認した。生成物の重量は 2 . 5 g 、 w / w 収率は 2 6 % 、純度 (H P L C) は 9 9 . 5 % 超であった。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2008/050962									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C213/00 C07C213/10 C07C215/64 A61K31/137 A61P25/24											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K A61P											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 03/048104 A (WYETH CORP [US]) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application page 2, line 5 - page 3, line 25 examples 1-4 claim 1</td> <td>1-57</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/064543 A (WYETH CORP [US]) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application claims 1,25,37 examples 3-5 page 32, lines 5-22 page 16, line 10 - page 17, line 26 page 1, line 15 ----- -/--</td> <td>1-57</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 03/048104 A (WYETH CORP [US]) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application page 2, line 5 - page 3, line 25 examples 1-4 claim 1	1-57	X	WO 02/064543 A (WYETH CORP [US]) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application claims 1,25,37 examples 3-5 page 32, lines 5-22 page 16, line 10 - page 17, line 26 page 1, line 15 ----- -/--	1-57
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 03/048104 A (WYETH CORP [US]) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application page 2, line 5 - page 3, line 25 examples 1-4 claim 1	1-57									
X	WO 02/064543 A (WYETH CORP [US]) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application claims 1,25,37 examples 3-5 page 32, lines 5-22 page 16, line 10 - page 17, line 26 page 1, line 15 ----- -/--	1-57									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 26 January 2009		Date of mailing of the international search report 03/02/2009									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, Wolfgang									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050962

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/120925 A (TEVA PHARMECEUTICAL IND LTD [IL]; TEVA PHARMACEUTICAL USA INC [US]; LE) 25 October 2007 (2007-10-25) example 1 claims 1,26,38	33-57
X	WO 2007/071404 A (SYNTHON BV [NL]; POSPISILIK KAREL [CZ]; THIJS LAMBERTUS [NL]) 28 June 2007 (2007-06-28) cited in the application page 2, lines 3-10 examples 1-3 claims 1,2 page 4, line 17 - page 5, line 13	1-32, 43-57
X	WO 00/76955 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 21 December 2000 (2000-12-21) cited in the application example 4 claims 1-6 page 13, line 6 - page 18, line 10 page 4, lines 1-8	1-32, 43-57
X	WO 2007/120923 A (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; NIDDAM-HILDESHEIM VALERIE [IL]) 25 October 2007 (2007-10-25) examples 1-6,9-11 paragraphs [0033], [0055], [0074], [0097]	1-32, 43-57
P,X	WO 2008/090465 A (MEDICHEM SA [ES]; BOSCH I LLADO JORDI [ES]) 31 July 2008 (2008-07-31) claim 1 example 1	1-32, 43-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050962

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03048104 A	12-06-2003	AT 403641 T	15-08-2008
		AU 2002357049 A1	17-06-2003
		BR 0214701 A	31-08-2004
		CA 2466779 A1	12-06-2003
		CN 1625546 A	08-06-2005
		DK 1451143 T3	10-11-2008
		EP 1451143 A1	01-09-2004
		HU 0402269 A2	28-02-2005
		JP 2005511681 T	28-04-2005
		KR 20050044671 A	12-05-2005
		MX PA04005309 A	13-09-2004
		NZ 533316 A	23-12-2005
		RU 2317286 C2	20-02-2008
		SI 1451143 T1	31-12-2008
		TW 260982 B	01-09-2006
		UA 80543 C2	10-10-2007
		ZA 200405250 A	03-10-2005
WO 02064543 A	22-08-2002	AR 032671 A1	19-11-2003
		AT 369330 T	15-08-2007
		BR 0207157 A	17-02-2004
		CA 2436668 A1	22-08-2002
		CN 1501909 A	02-06-2004
		DE 60221642 T2	21-05-2008
		DK 1360169 T3	26-11-2007
		EP 1360169 A2	12-11-2003
		ES 2290281 T3	16-02-2008
		HK 1057885 A1	02-11-2007
		HU 0303128 A2	29-12-2003
		JP 2004529877 T	30-09-2004
		MX PA03007043 A	18-11-2003
		NO 20033538 A	11-08-2003
		NZ 539791 A	30-11-2006
		PA 8539901 A1	10-05-2005
		PL 364605 A1	13-12-2004
		UY 27175 A1	30-09-2002
WO 2007120925 A	25-10-2007	EP 2007709 A2	31-12-2008
		JP 2008546719 T	25-12-2008
		KR 20080032031 A	14-04-2008
		KR 20080032032 A	14-04-2008
		US 2008015259 A1	17-01-2008
		US 2008033051 A1	07-02-2008
WO 2007071404 A	28-06-2007	AR 058579 A1	13-02-2008
		EP 1973866 A1	01-10-2008
		US 2007299283 A1	27-12-2007
WO 0076955 A	21-12-2000	AU 5738700 A	02-01-2001
WO 2007120923 A	25-10-2007	EP 2007708 A1	31-12-2008
		JP 2008546718 T	25-12-2008
WO 2008090465 A	31-07-2008	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)		A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)		A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)		A 6 1 K 31/138	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヴィナヤク・ジー・ゴア

インド・4 1 0 2 0 8・マハラシュトラ・ディストリクト・ライガド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステイト・プロット・1・A / 2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 ヴィカス・エス・クルカルニ

インド・4 1 0 2 0 8・マハラシュトラ・ディストリクト・ライガド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステイト・プロット・1・A / 2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 エム・パティル

インド・4 1 0 2 0 8・マハラシュトラ・ディストリクト・ライガド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステイト・プロット・1・A / 2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA14 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA12
ZA15 ZA18 ZA70 ZA81 ZA94 ZC39
4H006 AA02 AB21 AC41 AD30 BB14 BB15 BC10 BC19 BE01 BE03
BE10 BE12 BE14 BJ10 BJ50 BN20 BN30