



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80543 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
C07C 213/00  
C07C 215/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ О-ДЕЗМЕТИЛВЕНЛАФАКСИНУ

1

(21) 20040705306  
(22) 03.12.2002  
(24) 10.10.2007  
(86) PCT/US02/38403, 03.12.2002  
(31) 60/334,953  
(32) 04.12.2001  
(33) US  
(72) ВЕБЕР БІТ ТЕОДОР  
(73) УАЙТ  
(56) WO 00 59851, A, 12.10.2000  
US 4535186, A, 13.08.1985  
WO 00 76955, A, 21.12.2000  
Wildes Julia W. et al.: J. Org. Chem., v.36, no. 5, 1971. P. 721-723  
DE 3526695, A, 27.02.1986  
(57) 1. Спосіб одержання О-дезметилвенлафаксину, який включає деметилування венлафаксину аніоном тіолату високомолекулярного алкану, арилалкілу або арену в спиртовому або простому ефірному розчиннику, або їх суміші.  
2. Спосіб за п. 1, який проводять в спирті, етиленгліколі, простому ефірі етиленгліколю або їх суміші.  
3. Спосіб за п. 1, де розчинником є моноетиловий ефір етиленгліколю, диметильовий ефір триетиленгліколю або поліетиленгліколь.  
4. Спосіб за п. 1, де розчинником є поліетиленгліколь 400.  
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де реакцію проводять при від близько 150 до близько 220 °С.  
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де реакцію проводять при від близько 170 до близько 220 °С.  
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де реакцію проводять при від близько 180 до близько 200 °С.  
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де реакцію проводять від близько 2 до близько 5 годин.

2

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де аніон тіолату є аніоном тіолату лінійного або розгалуженого алкану, що містить від 8 до 20 атомів вуглецю.  
10. Спосіб за п. 9, де аніон тіолату алкану є додекантіолатом.  
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де тіолатом є аніон тіолату арену, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю.  
12. Спосіб за п.11, де аніоном тіолату арену є тіолат бензолу.  
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4 або 12, де аніон тіолату одержують в присутності алкоксиду.  
14. Спосіб за п. 13, де алкоксидом є метоксид.  
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, 12 або 14, який проводять при стехіометричному надлишку тіолат:венлафаксин аж до близько 3,0:1,0.  
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, 12 або 14, де молярне співвідношення тіолат:венлафаксин складає від близько 1,15:1,0 до близько 2,5:1,0.  
17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, 12 або 14, який додатково передбачає нейтралізацію продукту до ізоелектричної точки в присутності спирту, що містить алکیلну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, з від 1 до 6 атомами вуглецю.  
18. Спосіб за п. 17, де спиртом є ізопропанол.  
19. Спосіб за п. 18, де реакційну суміш охолоджують до температури від близько 65 до близько 75 °С перед додаванням спирту.  
20. Спосіб за п. 18, де ізоелектрична точка лежить в інтервалі рН від близько 9,5 до близько 10.  
21. Спосіб одержання О-дезметилвенлафаксину, який включає стадії деметилування венлафаксину додецилтіолатом і поліетиленгліколем 400 в присутності метилату натрію в метанолі при від близько 180 до близько 200 °С протягом від близько 2 до близько 5 годин, і нейтралізації продукту до близько рН 9,5 у присутності ізопропанолу.

Даний винахід відноситься до способів одержання О-дезметилвенлафаксину.

О-дезметилвенлафаксин є основним метаболітом венлафаксину. [Способи одержання О-дезметилвенлафаксину описані в патенті U.S.

№4535186]. Вказаний спосіб використовує бензильні блокуючі групи, що приводить до відносно низького перетворення.

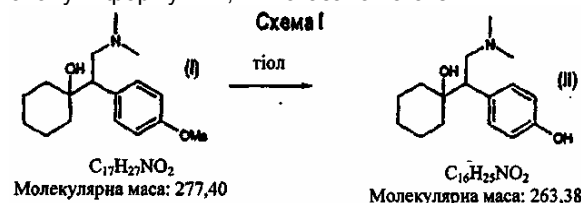
[Спосіб одержання О-дезметилвенлафаксину описаний також в патенті WO 00/59851], в якому

(19) UA (11) 80543 (13) C2

венлафаксин вводили в реакцію з дифенілфосфідом в ТГФ (утвореним доданням н-бутиллітію в ТГФ до дифенілфосфіну в ТГФ при температурі нижче 0°C) при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Описаний вихід становив 73,8%. Крім того, спосіб включав стадію екстракції з великими об'ємами розчинника.

Даний винахід пропонує спосіб одержання О-дезметилвенлафаксину, ефективний з точки зору як часу, так і матеріалу.

Відповідно до даного винаходу запропонований спосіб одержання О-дезметилвенлафаксину, що включає стадії деметилування сполуки формули I з утворенням сполуки формули II, як показано на схемі I.



Як показано на схемі I, вихідну речовину, венлафаксин (формула I), деметилують. Венлафаксин може бути одержаний у відповідності до способів, відомих в рівні техніки, таких, [як описані в патенті U.S. №4535186].

Відповідно до даного винаходу деметилування здійснюють із застосуванням аніону тіолату високомолекулярного алкану, арену або арилалкілу, такого як аніони тіолату алкану з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 8 до 20 атомів вуглецю, аніони тіолату моно- або біциклічного арену, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, або аніони тіолату моно- або біциклічного арилалкілу, що містить від 7 до 12 атомів вуглецю, в присутності протонного або апротонного розчинника. Для утворення аніону тіолату необов'язково може бути присутньою основа, така як алкоксид, що містить пряму або розгалужену алкілну групу з від 1 до 6 атомами вуглецю.

Переважаю аліфатичний тіол містить від 10 до 20 атомів вуглецю і найбільш переважно аліфатичним тіолом є додекантіол. Ароматичним тіолом переважно є бензолтіол. Аніоном арилалкілтіолату переважно є α-толуолтіол або нафтилметантіол.

У випадку присутності, алкоксид переважно є нижчим алкоксидом, наприклад з від 1 до 6 атомами вуглецю (наприклад, метоксид, етоксид і подібні), таким як метоксид натрію (метилат натрію, метанолат натрію).

Розчинником переважно є гідроксильний або простий ефірний розчинник або їх суміш і більш переважно спирт, етиленгліколь або простий ефір етиленгліколю. Простий ефір етиленгліколю включає, але не обмежується ними, моноетиловий ефір етиленгліколю, диметильовий ефір триетиленгліколю і поліетиленгліколь. Переважаю розчинник є інертним, полярним, висококиплячим простим ефіром етиленгліколю, таким як поліетиленгліколь, і найбільш переважно ПЕГ 400 (поліетиленгліколь з молекулярною масою в інтервалі приблизно 380-420).

Реакцію проводять при температурі від близько 150°C до близько 220°C, більш переважно від близько 170°C до близько 220°C і найбільш переважно від близько 180°C до близько 200°C. Звичайно реакцію проводять доти, поки, ідеально, залишається не більше за 1% венлафаксину. У деяких аспектах винаходу реакцію закінчують за від близько 2 годин до близько 5 годин і більш переважно за від близько 2 годин до близько 3,5 годин.

Аніон тіолату може бути одержаний окремо або *in situ*. У деяких переважних виконаннях даного винаходу основу венлафаксину розчиняють в поліетиленгліколі 400, що містить додекантіол і метилат натрію у вигляді розчину в метанолі, при підвищенні температури до від близько 180°C до близько 200°C при перемішуванні протягом від близько 2 до близько 3,5 годин. В інших переважних виконаннях даного винаходу основу венлафаксину розчиняють в поліетиленгліколі, що містить додекантіолат і перемішують від близько 2 до близько 3,5 годин при температурі від близько 180°C до близько 200°C при перемішуванні.

Звичайно процес може бути проведений при молярному надлишку тіолату, переважно молярне відношення тіолату до венлафаксину складає до 3,0:1, наприклад, в інтервалі від близько 1,05:1 до близько 2,8:1, переважно від близько 1,15:1 до близько 2,5:1.

Після цього реакційна суміш може бути охолоджена до температур від близько 65°C до близько 75°C і як розріджувач може бути доданий спирт перед нейтралізацією до ізоелектричної точки (від близько pH 9,5 до близько pH 10,0) відповідним агентом нейтралізації, таким як соляна кислота. Спиртове середовище може також допомогти в кристалізації продукту, як тільки нейтралізація ініційована.

Переважаю спирт містить пряму або розгалужену алкілну групу з від 1 до 6 атомами вуглецю, такий як метанол, етанол, ізопропанол, бутанол і подібні і їх суміші. У деяких переважних варіантах винаходу спирт є ізопропанолом.

Виходи даного винаходу складають більше приблизно 75% і звичайно від приблизно 85% до більше 90%.

Наступні приклади ілюструють, але не обмежують даний винахід.

#### Приклад 1

Додекантіол (122г), венлафаксин (111г), метанольний розчин метанолату натрію (30%, 90г) і ПЕГ 400 нагрівають до 190°C. Метанол відганяють і розчин перемішують 2 год. при 190°C. Потім температуру знижують, додають 2-пропанол (450г) і доводять pH до 9,5 водної HCl. Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням і фільтрувальну пастилку промивають 2-пропанолом, толуолом, 2-пропанолом і водою. Вологий О-дезметилвенлафаксин сушать у вакуумі.

Вихід: 87г.

<sup>1</sup>H ЯМР (Gemini 200, Varian, 200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, ушир., 1H OH), 6,98 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 6,65 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 5,32

(с, ушир., 1H; OH), 3,00 (дд, J=12,3 і 8,5, 1H), 2,73 (дд, J=8,5 і 6,3, 1H), 2,36 (дд, J=12,3 і 6,3, 1H), 2,15 (с, 6H, 2×Me), 1,7-0,8 (м, 10H, циклогексан).

#### Приклад 2

Венлафаксин (5,6г) і натрієву сіль тіофенолу (6,9г) завантажують в ПЕГ 400 (25г). Реакційну суміш нагрівають при 160°C 5год. Потім температуру знижують і додають воду (60г). Доводять рН до 3,5 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Побічний органічний продукт видаляють екстракцією гептаном (25г). Потім рН водного шару доводять до 9,5 водним аміаком. Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, ресуспендують у воді (100г), відділяють фільтруванням з відсмоктуванням і сушать у вакуумі.

Вихід: 1г.

<sup>1</sup>H ЯМР (Gemini 200, Varian, 200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, ушир., 1H; OH), 6,98 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 6,65 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 5,32 (с, ушир., 1H; OH), 3,00 (дд, J=12,3 і 8,5, 1H), 2,73 (дд, J=8,5 і 6,3, 1H), 2,36 (дд, J=12,3 і 6,3, 1H), 2,15 (с, 6H, 2×Me), 1,7-0,8 (м, 10H, циклогексан).

#### Приклад 3

Додекантіол (69г), венлафаксин (55г) і етанольний розчин етаноліату натрію (21%, 82г) завантажують в автоклав. Температуру підвищують до 150°C і реакційну суміш перемішують 2 дні. Потім температуру знижують і розчин фільтрують. Водним хлористим воднем доводять рН фільтрату до 9,5. Кристали збирають фільтруванням з відсмоктуванням. Фільтрувальну пастилку промивають етанолом і сушать у вакуумі.

Вихід: 42г.

<sup>1</sup>H ЯМР (Gemini 200, Varian, 200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, ушир., 1H; OH), 6,98 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 6,65 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 5,32 (с, ушир., 1H; OH), 3,00 (дд, J=12,3 і 8,5, 1H), 2,73 (дд, J=8,5 і 6,3, 1H), 2,36 (дд, J=12,3 і 6,3, 1H), 2,15 (с, 6H, 2×Me), 1,7-0,8 (м, 10H, циклогексан).

#### Приклад 4

Стадія а - утворення реагенту додекантіолату натрію

Додекантіол (246г) і метилат натрію в метанолі 30% (216г) завантажують в роторний випарник. Включають вакуум і розчинник повністю видаляють при температурі бані до 90°C. Додекантіолат натрію (272г), що залишився, використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія б - деметилювання

Суміш додекантіолату натрію (272г), венлафаксину (256г) і ПЕГ 400 (185г) перемішують 3год. при 190°C. Потім температуру знижують, додають 2-пропанол (915г) і доводять рН до 9,5 водною HCl. Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням і фільтрувальну пастилку промивають 2-пропанолом і водою. Вологий О-дезметилвенлафаксин сушать у вакуумі.

Вихід: 200г.

<sup>1</sup>H ЯМР (Gemini 200, Varian, 200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, ушир., 1H; OH), 6,98 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 6,65 (д, ушир., J=8,4, 2H; аром.), 5,32 (с, ушир., 1H; OH), 3,00 (дд, J=12,3 і 8,5, 1H), 2,73 (дд, J=8,5 і 6,3, 1H), 2,36 (дд, J=12,3 і 6,3, 1H), 2,15 (с, 6H, 2×Me), 1,7-0,8 (м, 10H, циклогексан).