



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83666 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕНАНТІОМЕРНО ЧИСТОГО МІРТАЗАПІНУ

1

2

(21) а200600274

(22) 05.07.2004

(24) 11.08.2008

(86) РСТ/ЕР2004/051357, 05.07.2004

(31) 03102095.1

(32) 10.07.2003

(33) ЕР

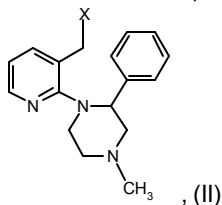
(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) ВСРІНҐА ЙОГАННЕС ГУБЕРТУС, ВАН ДЕ
ВЕН АДРІАНУС АНТОНІУС МАРТІНУС, КЕМПЕР-
МАН ҐЕРАДУС ЙОГАННЕС

(73) Н.В. ОРГАНОН

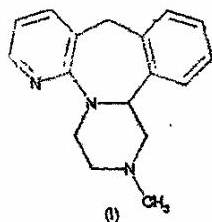
(56) US 4 062 848, А, 13.12.1977

WO 0062782, А, 20.10.2000

(57) 1. Спосіб одержання міртазапіну, що має ена-
нтіомерний надлишок близько 90 %, що включає
етап замикання циклу сполуки формули (II)

Заявлений винахід стосується способу отри-
мання енантіомерно чистого міртазапіну, що має
етап замикання циклу кислотою.

Міртазапін, 1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-метил-
піразино[2,1-а]піrido[2,3-с][2]бензазепін є тетра-
циклічною сполукою, що має формулу I:



де Х - відщеплювана група, при обробці її кисло-
тою, який **відрізняється** тим, що міртазапін з ена-
нтіомерним надлишком утворюють замиканням
циклу R- або S-енантіомеру сполуки формули (II),
шляхом обробки кислотою або комбінацією кисло-
та/розчинник, вибраними з переліку, який включає:
а) поліфосфатну кислоту,

б) пентоксид фосфору в присутності розчинника N-
метилпіролідінону або диметилформаміду (ДМФ).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що мір-
тазапін з енантіомерним надлишком утворюють
шляхом обробки енантіомеру сполуки формули (II)
поліфосфатною кислотою в присутності розчинни-
ка.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що роз-
чинником є N-метилпіролідінон або ДМФ.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ма-
сове співвідношення між поліфосфатною кисло-
тою та сполукою формули II є меншим 5:1.

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ма-
сове співвідношення між поліфосфатною кисло-
тою та сполукою формули II є меншим 2,5:1.

Сполука є хіральною рацемічною сумішшю,
що знаходить широке застосування як медикамент
для лікування депресії. Інші медичні застосування
міртазапіну розкрито також, наприклад, [WO
99/25356 та WO 01/58453] розкривають його за-
стосування у лікуванні розладів сну та апное. До-
слідження біологічної дії енантіомерів міртазапіну
[наприклад, O'Connor та Leonard,
Neuropharmacology, 1986, vol. 25, pp. 267-270;
Kooyman et al., 1994, vol. 33, pp. 501-507; De Boer
et al., Neuropharmacology, 1988, vol. 27, pp. 399-
408; Gower et al., 1988, vol. 291, pp 185-201] спри-
яють застосуванню сполуки у її чистій енантіомер-
ній формі, що відкриває необхідність ефективного
отримання великої кількості енантіомерно чистого

(13) C2

(11) 83666

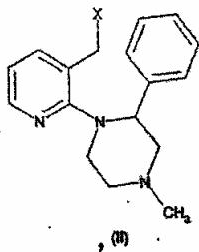
(19) UA

міртазапіну. Заявлений винахід стосується розвитку такого способу отримання.

Різні способи відомі у рівні техніки отримання міртазапіну. [US 4062848] описує варіації чотирьох-етапної схеми синтезу, котрою синтез міртазапіну можна досягти, починаючи з 2-заміщеного нікотинітрилу. Наступні модифікації різних етапів цього шляху описано у [WO 00/62782, WO 01/23345 та US 6,376,668].

Отримання енантімерно чистого міртазапіну описано у [US 4062848, WO 00/62782 та Selditz et al., 1808 (J. Chromatography, 1998, vol 803, pp 169-177)]. Способом, розкритим у US 4062848, енантімерно чистий міртазапін отримують фракційною кристалізацією діас-тереомерних солей, утворених реакцією рацемічного міртазапіну з енантімерно чистою дибензоїлвинною кислотою в етанолі, а потім регенерацією вільної основи обробкою водним аміаком. Інші способи утворення чистого міртазапіну перекристалізацією сирого міртазапіну розкриті у [WO 00/62782. Selditz et al.] описують хроматографічний спосіб розділення енантіомери. У цих способах розділення відбувається на кінці шляху синтезу, призводячи до створення рацемічної суміші міртазапіну. Це відбувається тому, що загальний вихід кожної отриманої енантімерно чистої сполуки є відносно низьким та не може ніколи бути більше 50%. Краще було б мати більш економічний спосіб, котрим енантімерно чистий міртазапін можна було б отримувати з загальним поліпшеним виходом.

Способом, описаним у US 4062848 міртазапін можна отримувати замиканням циклу сполуки формули (II),



де X може бути відщеплюваною групою, як-то гідроксил, естерифікований або етерифікований гідроксил або галоген, застосуванням різних реагентів замикання циклу. Приклади таких реагентів охоплюють кислоти як-то сульфатна кислота, концентрована гідро-хлоридна кислота, пікринова кислота, трифлуороцтова кислота, фосфатна кислота, полі-фосфатна кислота (ПФК), фосфор оксихлорид, фосфор триоксид, фосфор пентоксид та кислоти Льюїса як-то алюміній хлорид, ферум(III) хлорид, цинк хлорид, станум хлорид, титан хлорид, бор трифлуорид, стибій пентахлорид та цирконій тетрахлорид. У [US 4062848] отримання міртазапіну досягнуто замиканням циклу застосуванням концентрованої сульфатної кислоти. У [WO 00/62782] показано, що концентрована сульфатна кислота є найкращою. У [US 4062848] зауважено, що чисті енантіомери міртазапіну можна отримувати синтетично застосуванням енантімерно чистого вихідного матеріалу для останнього етапу замикання циклу. Однак, спосіб, описаний

у [WO 00/62782] з концентрованою сульфатною кислотою не достатньо зберігає оптичну чистоту. Ймовірно, ці умови реакції дають надлишкову рацемізацію.

Зараз несподівано виявлено, що для синтезу енантімерно чистого міртазапіну замиканням циклу енантімерно чистої сполуки формули (II) стереохімічну незайманість у вихідному матеріалі можна, однак, зберігати специфічним вибором вищезазначених реагентів замикання циклу.

Заявлений винахід тому стосується способу, що полягає у замиканні циклу сполуки формули (II), де X - відщеплювана група, вказаний етап полягає в обробці з утворенням міртазапіну з енантімерним надлишком замиканням циклу сполуки формули (II) з енантімерним надлишком придатною кислотою у відсутності розчинника або придатною комбінацією кислоти та органічного розчиннику. Спирт формули II переважно застосовують як кристалічну сіль або сольват, як-то оксалат (S) або (R) 1-(3-гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин. Як варіант, дикаліт додають до реакційної суміші для попередження утворення грук.

Термін міртазапін застосовують тут у його загальному значенні, звичайно застосованому для позначення хімічної сполуки як основи та, залежно від контексту, її солі та сольвату та доповнено префіксами (R) або (S) та/або (+) або (-) для енантіомерів сполуки. (S) конфігурація викликає позитивне оптичне обертання у звичайних розчинниках.

Термін енантімерний надлишок у сполуці стосується різниці між кількістю кожного з енантіомерів, присутніх у суміші, відносно загальної кількості сполуки у суміші, виражений у процентах. Наприклад, у 10г суміші 9г міртазапіну (90%), у котрій 4г (R)-міртазапіну та 5г (S)-міртазапіну, енантімерний надлишок (S)-енантіомеру складає приблизно 11%. Коротше, термін міртазапін або сполука з енантімерним надлишком стосується суміші міртазапіну або сполуки з енантімерним надлишком.

Винахід може забезпечити енантімерно чистий міртазапін якщо застосовують енантімерно чистий вихідний матеріал, а замикання циклу здійснюють обробкою придатною кислотою у відсутності розчинника або придатної комбінації кислоти та органічного розчиннику.

Енантімерно чиста сполука є сполукою, що містить менше 20% інших енантіомерів, з енантімерним надлишком 80%. Залежно від конкретних умов способом винаходу можна також отримувати енантімерно чисту сполуку, що має менше 10% інших енантіомерів або менше 1% інших енантіомерів. Вихід енантімерно чистого міртазапіну звичайно не менше 50%, але можна також отримувати вихід не менше 70%.

Відщеплювана група є реакційною функціональною групою на молекулі, котра відщеплюється від молекул при утворенні нового зв'язку, яка є звичайно відомою у рівні техніки. Конкретніше, відщеплювана група може бути гідроксильною, її активованою естерною, як-то карбоксилат, сульфонат або фосфонат або галоген. Групи з цією функціональною групою звичайно відомі у рівні

техніки і знайдені у звичайних довідниках з органічного синтезу.

Придатною кислотою для способу заявленого винаходу є кислота комбінація кислота/розчинник, як-то вищезгадані, або кислота комбінація кислота/розчинник, як-то не згадані вище, але котрі отримують тестом на перетворення як придатні. Тест проводять стосовно замикання циклу з кислотою-кандидатом, та вихідним матеріалом, котрим є сполука II, визначена вище або її сіль або сольват з попередньо визначеною енантіомерною чистотою, та визначають після реакції енантіомерний надлишок утвореного міртазапіну. Кількісний ступінь втрати енантіомерної чистоти можна визначити простим підрахунком та виразити як різницю між енантіомерним надлишком у вихідному матеріалі перед реакцією та енантіомерним надлишком отриманого міртазапіну після реакції. Якщо втрата менше 40%, кислота або комбінація кислота/розчинник є придатними. Більш жорсткий критерій придатності кислоти або комбінації кислота/розчинник можна застосовувати вибором того, що викликає втрату менше 0% - 40%, як-то 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1 %, 0,5% та 0,3%. вибору кислоти або комбінації кислота/розчинник, придатних для стереоспецифічного замикання, що дає енантіомерно чистий міртазапін. Спосіб полягає у реакції замикання циклу енантіомерно чистої сполуки формули II або її солі чи сольвату, при значенні X, визначеному вище, з будь-якою кислотою-кандидатом або будь-якою комбінацією-кандидатом кислота/розчинник та визначенні втрати енантіомерного надлишку реакцією та ідентифікації кислоти або комбінації кислота/розчинник, які придатні, якщо призводять до втрати менше 40%. Як варіант, жорсткіший критерій, як вищезгаданий, можна застосовувати для більш придатних кислот або комбінацій кислота/розчинник.

Придатною кислотою, застосованою у відсутності розчиннику, може бути протонна кислот або похідне протонної кислоти, як-то ангідрид протонної кислоти. Концентрована сульфатна кислота, краща у способі попереднього рівня техніки отримання рацемічного міртазапіну, або алюміній трихлорид є непридатними.

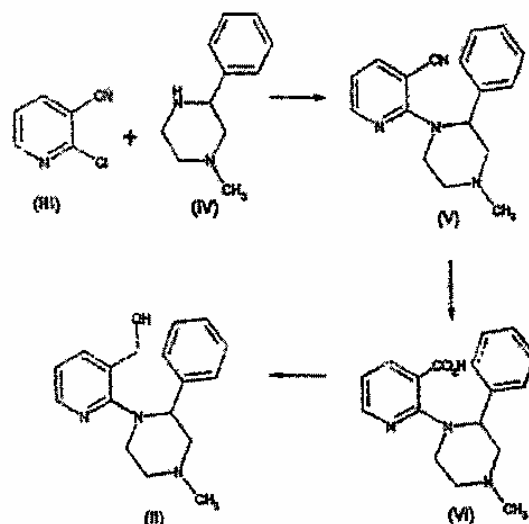
Для замикання циклу застосуванням придатної кислоти у відсутності розчиннику, застосування поліфосфатної кислоти або фосфор пентоксиду у фосфатній кислоті є особливо кращим, рекомендовано застосування поліфосфатної кислоти або фосфор пентоксиду у фосфатній кислоті у кількості малого надлишку стосовно вихідного спирту, визначеного як сполука II вище. Реакція дасть вищий вихід та краще збереження енантіомерного надлишку, якщо співвідношення (за масою) поліфосфатної кислоти стосовно спирту (маси основи сполуки II) є менше 10:1 (за масою), або краще 5:1, ще краще, якщо менше 2,5:1. Коли поліфосфатну кислоту вводять у кількості пентоксиду та поліфосфатної кислоти (можливо у мас-співвідношенні пентоксиду стосовно фосфатної кислоти 1:1-1:9) маси фосфор пентоксиду та фосфатної додають, виражаючи як загальну кількість поліфосфатної кислоти.

Придатна комбінація кислоти та органічного розчиннику може бути комбінацією протонної кислоти або похідного протонної кислоти, як-то ангідрид протонної кислоти або мінеральної кислоти та полярного координаційного розчиннику, як-то етанол або вищі спирти, ДМФ, ДМА або N-метилпіролідінон. Кращим є застосування комбінації похідного протонної кислоти та N-метилпіролідінону або ДМФ. Поліфосфатна кислота та N-метилпіролідінон або ДМФ є особливо кращими.

Комбінації кислота/розчинник фосфор пентоксид або поліфосфатна кислот чи сульфатна кислота та ксилол; фосфор пентоксид або поліфосфатна кислота та хлорбензол; фосфор пентоксид або поліфосфатна кислота та толуол, та сульфатна кислота і дихлор-метан є не придатними.

Коли реакція замикання циклу може відбуватися при кімнатній температурі, реакцію можна також полегшувати додатковим нагріванням. Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано замикання циклу способами заявленого винаходу, охоплюючи додаткове нагрівання.

Сполуку формули (II) можна отримувати шляхом синтезу, показаним у схемі I, котра описана у [US 4062848].



Scheme 1

Відтак, сполуку (V) можна отримувати реакцією сполуки (IV) з хлорнікотинітрилом (III) в органічному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або диметилформамід, у присутності еквіваленту основи, як-то калій флуорид. Сполуку (VI) можна тоді отримувати гідролізом сполуки (V) застосуванням водної основи, як-то калій гідроксид, у спирті, як-то етанол, звичайно при кипінні під зворотним холодильником. У [WO 00/62782], описано, що молярне співвідношення застосованої основи для здійснення гідролізу нітрилу можна зменшити від 25 молей основи (як розкрито у способі з US 4062848) до приблизно 12 молей основи. Кінцево сполуку (II) можна отримувати відновленням сполуки (VI) застосуванням знов гідриду металу, як-то літій алюміній гідрид, в органічному розчиннику, як-то тетрагідрофуран. Перетворення спиртової функціональної групи в інші відщеплювані групи,

як-то карбоксилатні та сульфонатні естери та у галогени можна легко досягти способами, котрі добре відомі у рівні техніки. Отримання енантіомерно чистої сполуки (II) можна тоді досягти застосуванням способів, добре відомих у рівні техніки. Наприклад, способи асиметричного синтезу, наприклад, синтез з хіральним введенням, фракційна кристалізація діастереоізомерних солей, утворених реакцією з хіральною кислотою, або відокремлювальною хроматографією на хіральному носії нормальною чи зворотно-фазовою хроматографією. Так способи, наприклад, описані у [Chirality in industry' edited AN. Collins, G.N. Sheldrake та J. Crosby, 1992; John Wiley]

Винахід також охоплює енантіомерно чистий міртазапін, отриманий способом заявленого винаходу, та фармацевтичні композиції його для застосування у терапії. Такі композиції можуть містити терапевтично ефективну кількість енантіомерно чистого міртазапіну у комбінації з фармацевтично прийнятними носіями та ексципієнтами, котрі добре відомі у рівні техніки.

Винахід ілюстровано наступними прикладами:

Приклад 1а

Отримання (S)-міртазапіну

(S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин (0,23г, 1,03ммоль) розчиняли у N-метилпіролідоні (10мл), утворений розчин додавали краплями до поліфосфатної кислоти (1,46г) у N-метилпіролідоні (5мл) з перемішуванням при 81°C. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 72 годин. Це далі розбавляли розчином натрій гідроксиду та діетиловим етером. Органічний шар відокремлювали та промивали двічі водою. Магній сульфат додавали, видаляли фільтруванням та фільтрат випарювали. Заголовну сполуку (0,19г, 88%) отримували як маслянистий продукт. Енантіомерний надлишок (е.н.) продуктів був 99,2%.

Приклад 1б

До суміші поліфосфатної кислоти (41,8г) та N-метилпіролідину (10,5мл) додавали розчин (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (7,02г, 24,7ммоль) у N-метилпіролідоні (10мл). Реакційну суміш нагрівали до 130°C протягом 1 години. У реакційну суміш додавали воду (152мл), дикаліт (8,8г), толуол (76мл), та 33% розчин натрій гідроксиду (128мл). Водний шар відокремлювали та екстрагували двічі толуолом (76мл). Поєднані толуольні шари промивали тричі водою (76мл), сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало 4,63г (S)-міртазапіну (70%) з е.н. 99%.

Приклад 2

Отримання (S)-міртазапіну

(S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин (0,30г, 1,0587ммоль) розчиняли у 18,75мл диметилформаміду. До розчину додавали 0,75г дикаліту та 1,5г поліфосфатної кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом доби при 100°C. Це далі розбавляли натрій гідроксидом та екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали двічі водою, сушили магній сульфатом, фільтрували та фільтрат випарювали. Заголовну

сполуку (0,19г, 88%) отримували як маслянистий продукт. Е.н. продуктів був 99,2%.

Приклад 3

Отримання (S)-міртазапіну

(S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин (0,50г, 1,78ммоль) розчиняли у N-метилпіролідоні (7,5мл) та нагрівали, до 100°C. До цієї додавали суміші дикаліт (0,62г) та фосфор пентоксид (1,26г). Після 86 годин реакція завершувалася. Воду додавали до реакційної суміші, а тоді фільтрували. рН доводили до 14 додаванням 4 Н розчину натрій гідроксиду. Водний розчин екстрагували діетиловим етером. Органічний шар сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (0,24г, 5,1%) з е.н. 99,7%.

Приклад 4

Отримання (S)-міртазапіну

До (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (0,5г, 1,77ммоль) додавали поліфосфатну кислоту (9,6г). Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (6,5мл) та рН доводили до 8 додаванням 4 Н розчину натрій гідроксиду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (0,29г, 62%) з е.н. 76%.

Приклад 5

До (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (1,0г, 3,53ммоль) додавали поліфосфатну кислоту (2г). Реакційну суміш нагрівали до 130°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (8,5мл) та рН доводили до 8 додаванням 4 Н розчину натрій гідроксиду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (0,71г, 78%) з е.н. 98%.

Приклад 6

Розчин (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (10г, 3,53ммоль) у дихлорметані додавали до поліфосфатної кислоти, отриманої з 85% фосфатної кислоти (2,8г) та фосфор пентоксиду (1,3г). Реакційну суміш нагрівали до 130°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (6,5мл) та рН доводили до 8 додаванням 4 Н розчину натрій гідроксиду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (0,79г, 84%) з е.н. 83%.

Приклад 7

До поліфосфатної кислоти (20г) додавали (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин оксалат (13,2г, 35,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 18 годин. У реакційну суміш додавали воду (220мл), етилацетат (220мл) та 33% розчин натрій гідроксиду (65мл). Водний шар відокремлювали та екстрагували двічі етилацетатом (220мл). Поєднані органічні фракції промивали тричі водою (220мл) та випарювали. Це дало 7,9г (S)-міртазапіну (84%) з е.н. 99,2%.

Приклад 8

До поліфосфатної кислоти (4г) додавали (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазин оксалат (1,32г, 3,53ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 18 годин. У реакційну суміш додавали воду (22мл), етилацетат (22мл), та 33% розчин натрій гідроксиду (6,5мл). Водний шар відокремлювали та екстрагували двічі етилацетатом (22мл). Поєднані органічні фракції промивали тричі водою (22мл), сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало 0,79г (S)-міртазапіну (84%) з е.н. 83%.

Приклад 9

Отримання (S)-міртазапіну

До сульфатної кислоти (30,36мл) при температур 48°C додавали розчин (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (15,18г, 51,05ммоль) в етанолі (30мл). Після 1 ночі додавали додаткову кількість сульфатної кислоти (30мл). Через 4 години реакція завершувалася. Воду (195мл) додавали, а потім розчин натрій гідроксиду (8,3М) до утворення осаду. Водний шар

екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно розчином натрій гідроксиду, тоді розчин натрій хлориду, сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (7,97г, 59%) з е.н. 62%.

Приклад 9

Запропоновано для порівняння з непридатною комбінацією кислота/розчинник

Отримання (S)-міртазапіну

Концентровану сульфатну кислоту (2,2мл) додавали до (S)-1-(3-Гідроксиметил-2-піридил)-4-метил-2-фенілпіперазину (0,129г, 1,03ммоль). Дихлорметан додавали для утворення прозорого розчину. Дихлорметан випарювали під зменшеним тиском при 40°C. Реакційну суміш перемішували при 48°C. Через 4 години реакція завершувалася. Розчин натрій гідроксиду (4 Н) додавали до утворення емульсії. Водний шар екстрагували діетиловим етером. Діетиловий етер промивали водою, сушили магній сульфатом та випарювали. Це дало заголовну сполуку (0,17г, 62%) з е.н. 36%.