



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89037 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07C 213/00
C07C 217/74 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

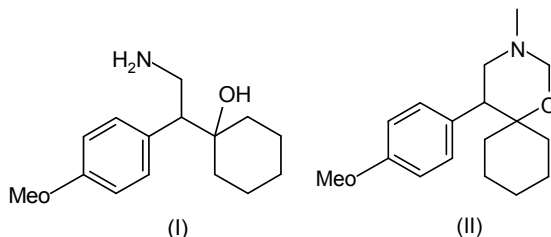
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КИСЛОТНО-АДИТИВНОЇ СОЛІ ВЕНЛАФАКСИНУ

1

(21) а200607938
(22) 10.12.2004
(24) 25.12.2009
(86) PCT/EP2004/014102, 10.12.2004
(31) 103 59 154.0
(32) 16.12.2003
(33) DE
(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.
(72) ЖУПАНЧИЧ СІЛВО, СІ
(73) КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д. НОВО МЕС-
ТО, СІ
(56) WO 0245658 A2, 13.06.2002
(57) 1. Спосіб одержання кислотно-адитивної солі венлафаксину, що включає
(а) перетворення попередників венлафаксину, вибраних із N,N-дидесметилвенлафаксину формули (I), його солі, спіровенлафаксину формули (II) і його солі



у венлафаксин, де зазначене перетворення проводять у присутності солі мурашиної кислоти, вибраної із солі з металом або амонієвої солі мурашиної кислоти, і формальдегіду, причому молярне

2

співвідношення солі мурашиної кислоти і попередника венлафаксину складає 0,3-10:1, і
(b) взаємодію утвореного венлафаксину з кислотою з одержанням кислотно-адитивної солі венлафаксину.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що молярне співвідношення солі мурашиної кислоти і попередника венлафаксину складає 0,5-3:1.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що сіль мурашиної кислоти з металом є сіллю мурашиної кислоти і лужного або лужноземельного металу.
4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що сіллю мурашиної кислоти і лужного металу є сіль Na, K або Li.
5. Спосіб за кожним із пп. 1-4, який відрізняється тим, що на стадії (а) N,N-дидесметилвенлафаксин (I) або його сіль перетворюють у венлафаксин у присутності формальдегіду і мурашиної кислоти, яку перетворюють у сіль.
6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що на стадії (а) N,N-дидесметилвенлафаксин (I) використовують у вигляді його адитивної солі з HCl.
7. Спосіб за п. 5 або 6, який відрізняється тим, що на стадії (а) сіль мурашиної кислоти утворюють in situ шляхом взаємодії мурашиної кислоти з гідроксидом лужного або лужноземельного металу або NH₄OH у достатній для цього кількості.
8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що гідроксидом лужного металу є NaOH, що утворює in situ форміат Na.

Даний винахід відноситься до області органічної хімії, а саме до способу одержання венлафаксину і поліморфної форми I венлафаксину гідрохлориду. Крім того, винахід відноситься до форми I венлафаксину гідрохлориду, яку одержують відповідно до даного способу.

Фахівцям в області фармацевтики відомо, що важливі властивості поліморфних модифікацій лікарського препарату, такі як швидкість розчинення, біодоступність і хімічна стійкість, можуть істотно розрізнятися. Крім того, із технологічних розу-

мінь, продукт повинен бути морфологічно однорідним і виходити відтвореним способом. Також необхідно, щоб спосіб одержання лікарського препарату був ефективним, наскільки це можливо, так що потреба в поліпшенні виходу відповідних способів існує завжди.

Відомі з попереднього рівня техніки способи одержання венлафаксину не забезпечують необхідного виходу. Більш того, найчастіше одержувана речовина виявляється забрудненою значною

(13) C2

(11) 89037

(19) UA

кількістю побічних продуктів, і до того ж для завершення реакції потрібен тривалий час.

Відомі з попереднього рівня техніки способи одержання форми I венлафаксину гідрохлориду володіють, зокрема, тим недоліком, що вони не дозволяють одержувати задовільну чистоту і прийнятний вихід продукту. Крім того, у них часто використовуються розчинники, неприйнятні з екологічних розумінь, і, отже, ці способи не можна в достатньому обсязі використовувати в промислових масштабах. Нарешті, при використанні цих способів найчастіше складно контролювати реакційні умови таким чином, щоб виходила тільки необхідна поліморфна модифікація I з високим ступенем очищення.

Таким чином, метою даного винаходу є розробка удосконалених способів одержання венлафаксину і форми I венлафаксину гідрохлориду, що не мають зазначених вище недоліків.

Дана мета досягається за допомогою способу одержання венлафаксину за кожним із пп. 1-9 і за допомогою способу одержання форми I венлафаксину гідрохлориду за кожним із пп. 10-24.

Крім того, винахід включає форму I венлафаксину гідрохлориду за кожним із пп. 25-26.

Венлафаксин є МНН 1-(2-диметиламіно-1-(4-метоксифеніл)етил)циклогексанолу. Його рацемічна сіль гідрохлорид входить до складу препарату, що надходить у продаж під торговим найменуванням Еффексор. Венлафаксин використовують у вигляді солі, оскільки це полегшує готування різних форм препаратів для перорального застосування, таких як таблетки, капсули, пастилки, порошки і т.д.

Венлафаксин уперше описаний у EP-A-112 669. Відповідно до цього документа, венлафаксин одержують N-метилуванням попередника N,N-дідесметилвенлафаксину за допомогою формальдегіду і мурашиної кислоти. Венлафаксин потім відокремлюють за допомогою хроматографії, видаляючи побічний продукт спіровенлафаксин, і потім перетворюють у венлафаксин гідрохлорид, використовуючи 4N розчин HCl в ізопропанолі. Однак при цьому способі досягається лише дуже невеликий вихід продукту.

У документі *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, vol.33, No.10 (2899-2905) розкритий синтез венлафаксину з п-метоксибензилціаніду, що включає N-метилування за модифікованим методом Ешвейлера-Кларка за допомогою формальдегіду і мурашиної кислоти. Розчин венлафаксину в егілацетаті обробляють розчином HCl у пропанолі-2, після чого отриманий венлафаксин гідрохлорид перекристалізують із суміші метанол/етилацетат при незазначених умовах. Розрахунковий вихід технічного продукту складає 80% у перерахуванні на N,N-дідесметил венлафаксин.

Про існування деяких поліморфних модифікацій венлафаксину гідрохлориду згадується в EP-A-797 991. У цьому документі описані дві поліморфні форми, при цьому вважається, що одна з них є кінетичним продуктом процесу кристалізації. Крім того, розкривається, що при нагріванні в розчиннику кристалізації одна із поліморфних модифікацій

трансформується в іншу поліморфну модифікацію. Однак у цьому документі не розкрито, який розчинник використовують для перекристалізації.

Пізніше був опублікований цілий ряд патентних заявок, що розкривають різні поліморфні модифікації рацемічного венлафаксину гідрохлориду, наприклад, позначені як форми I, II, III і IV і A, B, C і D, а також способи їхнього одержання.

У WO 02/45658 описується одержання кристалічного венлафаксину із N,N-дідесметилвенлафаксину гідрохлориду і способи одержання форм I, II, III і IV венлафаксину гідрохлориду у вигляді кристалів. Одержуваний цим способом продукт часто являє собою суміш поліморфних модифікацій, що свідчить про важливість того, при яких умовах виконується спосіб. Повідомляється, що форма I венлафаксину гідрохлориду може бути отримана шляхом реакції розчину венлафаксину в ізопропанолі і впливом на розчин газоподібним HCl. Реакційну суміш прохолоджують, фільтрують і сушать. Вихід продукту, однак, не вказується. Альтернативний спосіб одержання форми I венлафаксину гідрохлориду включає розчинення венлафаксину гідрохлориду в метанолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником і додавання осаджувача, обраного з етилацетата, ізопропілового ефіру або метил-трет-бутилового ефіру, і перетворення отриманої форми III у форму I шляхом сушіння при температурі близько 60°C.

У WO 02/36542 розкриваються також поліморфні модифікації венлафаксину гідрохлориду, позначені як форми A, B, C і D, а також способи їхнього одержання.

У WO 02/50017 розкривається N-метилування N,N-дідесметилвенлафаксину, що також може бути використаний у вигляді солі з мурашиною кислотою.

У WO 03/050074 описується спосіб одержання форми I венлафаксину гідрохлориду в результаті взаємодії венлафаксину з газоподібним хлороводнем у різних розчинниках, а саме, в етилацетаті, ацетонітрилі, ацетоні і метилізобутилкетоні. Розрахунковий вихід отриманого продукту складає всього 50% у перерахуванні на вихідний N,N-дідесметилвенлафаксин. Крім того, показано, що тип поліморфної утвореної модифікації та її чистота піддається впливу численних факторів.

З приведених вище документів видно, що більшість відомих поліморфних модифікацій венлафаксину гідрохлориду одержують, використовуючи розчин венлафаксину гідрохлориду в різних розчинниках і при різних реакційних умовах. Очевидно, ці параметри відіграють основну роль в утворенні різних поліморфних модифікацій, що володіють різною кристалічною структурою. Серед цих параметрів може бути наявність співрозчинників, температура, при якій відбувається утворення гідрохлориду, то ж, чи піддається реакційна суміш кип'ятінню зі зворотним холодильником після утворення гідрохлориду, а також температура, при якій гідрохлорид фільтрують.

Тому що венлафаксин гідрохлорид поставляють на ринок у вигляді рацемічної суміші, до поліморфізму варто відноситися дуже уважно, особливо через те, що форма, що є більш термо-

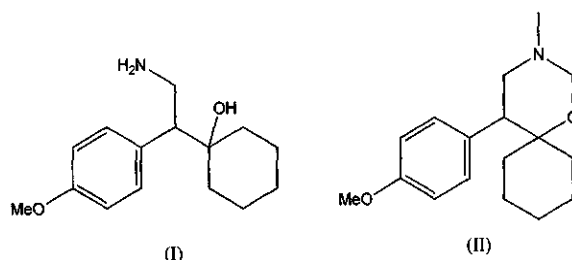
динамічно стабільною і виявляє необхідну біодоступність, більш краща в порівнянні з іншими формами у відношенні умов збереження й терміну придатності. Термодинамічно менш стабільні форми піддаються перетворенню в більш стабільні, і тому не підходять для використання у фармацевтиці, оскільки таке перетворення буде виявлятися при збереженні матеріалу.

Несподівано виявилось, що спосіб одержання форми I венлафаксину гідрохлориду відповідно до винаходу дозволяє легким і відтвореним чином одержувати даний продукт з високим виходом і, що особливо важливо, із досить високою поліморфною чистотою.

Крім того, встановлено, що спосіб одержання венлафаксину відповідно до винаходу не приводить до утворення значної кількості побічних продуктів і його проведення до завершення не вимагає великих витрат часу, і, таким чином, високий вихід венлафаксину може бути досягнутий економічно вигідним чином.

Відповідно до першого аспекту, винахід відноситься до способу одержання венлафаксину, що включає:

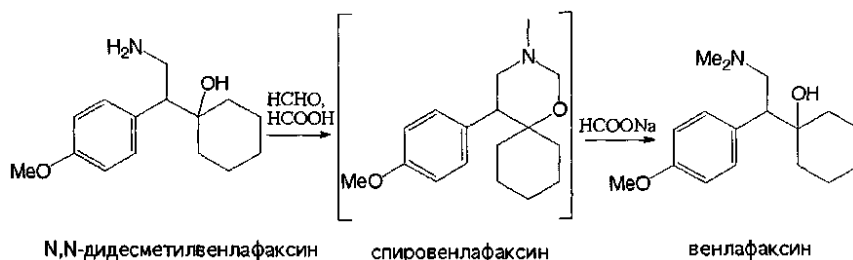
(а) перетворення попередника венлафаксину, обраного з N,N-дідесметилвенлафаксину формули (I), його солі, спіровенлафаксину формули (II) і його солі



у венлафаксин, де зазначене перетворення проводять у присутності солі мурашиної кислоти, обраної із солі металу або амонієвої солі мурашиної кислоти,

(b) необов'язково, взаємодія венлафаксину з кислотою з одержанням кислотно-адитивної солі венлафаксину.

Несподівано було встановлено, що присутність визначеної солі мурашиної кислоти дозволяє здійснювати N-метилування попередників не тільки з високою швидкістю, але також і з високим виходом, без утворення небажаних побічних продуктів. Передбачається, що це викликано тим, що сіль мурашиної кислоти прискорює перетворення спіровенлафаксину, що є ймовірним проміжним продуктом при N-метилуванні N,N-дідесметилвенлафаксину, що дуже повільно реагує до венлафаксину. Це проілюстровано наступною реакційною схемою, що відображає кращий варіант здійснення способу.



Переважно використовувати сіль мурашиної кислоти в такій кількості, щоб молярне відношення солі мурашиної кислоти до попередника венлафаксину складало 0,3-10 до 1, зокрема, 0,5-3 до 1. Це приводить до особливо плавного й повного протікання реакції.

Також переважно, щоб металева сіль мурашиної кислоти була сіллю мурашиної кислоти і лужного або лужноземельного металу. Прикладами найбільш кращих солей є солі Na, K або Li. Крім того, може бути використана також сіль NH_4 .

Сіль мурашиної кислоти можуть додавати в реакційну суміш. Однак сіль мурашиної кислоти також може утворюватися *in situ* у реакційній суміші.

При проведенні стадії (а) обраний попередник венлафаксину звичайно розчиняють у придатному розчиннику, такому як вода або інші полярні розчинники, наприклад ДМФА або ДМСО. Концентрація попередника венлафаксину в розчині переважно складає від 0,2 до 3 моль/л, зокрема, від 0,5 до 1,5 моль/л.

Перетворення на стадії (а) переважно проводять, використовуючи N,N-

дідесметилвенлафаксин або його сіль, наприклад, адитивну сіль із соляною кислотою. Крім того, переважно проводити реакцію в присутності формальдегіду і мурашиної кислоти. Дане перетворення може бути назване N-метилуванням. Кількість мурашиної кислоти звичайно складає від 2 до 20 еквівалентів стосовно попередника венлафаксину. Кількість формальдегіду звичайно складає від 2 до 15 еквівалентів стосовно попередника венлафаксину.

Також це перетворення дуже зручно проводити в присутності гідроксиду лужного або лужноземельного металу, або NH_4OH , узятих у такій кількості, щоб приводити до утворення *in situ* солі з мурашиною кислотою. Таким чином, зазначені гідроксиди металів або NH_4OH реагують із уже присутньою мурашиною кислотою з утворенням *in situ* відповідної солі мурашиної кислоти. При використанні кислотно-адитивної солі N,N-дідесметилвенлафаксину, наприклад, солі із соляною кислотою, варто враховувати, що дані гідроксиди також будуть реагувати з кислотою, що входить до складу адитивної солі. Отже, їхня кількість

повинна бути такою, щоб утворилася ще і необхідна кількість солі мурашиної кислоти.

Переважно, щоб гідроксидом лужного металу був NaOH, що утворить *in situ* формиат Na.

Крім того, переважно, щоб суміш попередника венлафаксину, формальдегіду і мурашиної кислоти в обраному розчиннику нагрівали зі зворотним холодильником протягом від 2 до 24 годин, переважно, протягом від 3 до 7 годин.

Після завершення реакції значення pH суміші звичайно доводять приблизно до 12 за допомогою, наприклад, NaOH. Відповідно до кращого альтернативного варіанта здійснення, значення pH суміші спочатку доводять приблизно до 1 за допомогою HCl, суміш екстрагують органічним розчинником, і потім значення її pH доводять приблизно до 12 за допомогою, наприклад, NaOH. Ця процедура дозволяє видалити домішку рожевого кольору, яка часто спостерігається.

Після цього венлафаксин може бути екстрагований органічним розчинником. Кращими є такі органічні розчинники, що можуть бути використані для азеотропного відгону води і не змішуються з водою, наприклад, ізопропілацетат, пропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат, трет-бутилацетат і циклогексан.

Після можливої додаткової обробки одержують венлафаксин, що має високу чистоту, переважно, більше 98%, обумовлену методом ВЕРХ.

Отриманий у такий спосіб венлафаксин на стадії (b) можуть піддавати взаємодії з кислотою для одержання кислотно-адитивної солі венлафаксину, але це не є обов'язковим.

Відповідно до другого аспекту, винахід відноситься до способу одержання форми I венлафаксину гідрохлориду, при якому форму I венлафаксину гідрохлориду кристалізують з розчину венлафаксину гідрохлориду в органічному розчиннику, при цьому розчинник містить ізопропілацетат і/або циклогексан.

Несподівано було встановлено, що використання розчинника, що містить ізопропілацетат і/або циклогексан, робить можливим легке і відворене одержання венлафаксину гідрохлориду високої поліморфної чистоти. Циклогексан дає додаткову перевагу, оскільки має високу стійкість до гідролізу.

Переважно, щоб розчинник складався з ізопропілацетата і/або циклогексану.

Відповідно до першого кращого варіанта здійснення даного другого аспекту винаходу, венлафаксину гідрохлорид одержують, піддаючи венлафаксин взаємодії із соляною кислотою. Кількість соляної кислоти звичайно складає від 0,85 до 1,5 еквівалентів, переважно, від 0,9 до 1,2 еквівалентів.

Крім того, відповідно до даного варіанту здійснення винаходу переважно, щоб після проходження цієї реакції вміст води в розчині венлафаксину гідрохлориду складав менше 3мас.%, переважно, менше 1,5мас.%, при визначенні за методом Карла-Фішера. Це переважно досягається азеотропною перегонкою розчину.

Крім того, було показано, що особливо гарні результати відповідно до даного варіанта здійс-

нення винаходу одержують при проведенні кристалізації при температурі розчину, меншій, ніж температура його кипіння, не більше ніж на 30 °C; переважно проводити кристалізацію приблизно при температурі кипіння розчину.

Крім того, відповідно до даного варіанта здійснення винаходу переважно перемішувати отриману суспензію при температурі дефлегмації, переважно протягом до трьох годин.

Отриманий продукт являє собою форму I венлафаксину гідрохлориду дуже високої чистоти (більше 99,5%; ВЕРХ). Цей продукт ідентичний кристалічній формі, для якої в Acta Crystallographica (2000) C56, 1009-1010, розкриті дані рентгеноструктурного дослідження.

Відповідно до другого кращого варіанта здійснення даного другого аспекту винаходу, розчин венлафаксину гідрохлориду одержують, піддаючи венлафаксин реакції з розчином HCl у спирті. Кращими спиртами є метанол, етанол і/або ізопропанол. Після додавання розчину HCl суміш переважно перемішують протягом до чотирьох годин.

Крім того, відповідно до даного варіанта здійснення винаходу до венлафаксину переважно додають форму I венлафаксину гідрохлориду, зокрема, у кількості до 10мас.% відносно венлафаксину, переважно, до 5мас.% відносно венлафаксину.

Переважно, його додають перед проведенням реакції венлафаксину з розчином HCl у спирті.

Крім того, відповідно до даного варіанта здійснення, кристалізацію переважно проводять при температурі розчину венлафаксину гідрохлориду, рівній приблизно 20°C.

До того ж даний варіант здійснення способу дозволяє одержувати форму I венлафаксину гідрохлориду, що має дуже високу чистоту (більше 99,5%; ВЕРХ).

Відповідно до третього аспекту, винахід відноситься до способу одержання форми I венлафаксину гідрохлориду, при якому

(a) розчин венлафаксину в органічному розчиннику взаємодіє із соляною кислотою,

(b) вміст води в отриманому розчині венлафаксину гідрохлориду доводять менше ніж до 3мас.%, переважно, менше ніж до 1,5мас.%, і

(c) кристалізують форму I венлафаксину гідрохлориду.

Вміст води на стадії (b) краще регулювати шляхом азеотропної перегонки розчину.

Таким чином, даний спосіб не вимагає обов'язкового застосування саме ізопропілацетата і/або циклогексану як розчинники, на відміну від способу відповідно до другого аспекту винаходу. Кращим органічним розчинником на стадії (a) є ізопропілацетат і/або циклогексан, але ним також може бути, наприклад, пропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат, трет-бутилацетат.

Кристалізацію на стадії (c) переважно виконують за методикою, приведеною вище для першого варіанта здійснення другого аспекту винаходу.

Способи відповідно до другого і третього аспектів винаходу переважно здійснюють, використовуючи венлафаксин, отриманий відповідно до спо-

соби, що складає перший аспект винаходу. Це приводить в результаті до задовільного виходу форми І венлафаксину гідрохлориду, що складає більше 85% у перерахуванні на кількість використаного попередника венлафаксину. Способи відповідно до попереднього рівня техніки дозволяли одержувати в даній реакційній послідовності вихід лише близько 50%.

Способи відповідно до другого і третього аспектів винаходу мають ще одну перевагу, що полягає в можливості одержання форми І венлафаксину гідрохлориду, що має середній розмір часток менше 50мкм, переважно розмір часток складає від 10 до 40мкм. Цей середній розмір часток визначають методом лазерної дифракції, наприклад, за допомогою апарата Mastersizer S фірми Malvern. Такий розмір часток є найкращим, оскільки полегшує включення форлли І венлафаксину гідрохлориду в цілий ряд різних фармацевтичних препаратів.

Відповідно до четвертого аспекту, винахід також відноситься до форми І венлафаксину гідрохлориду, що може бути отримана описаними вище способами. Переважно, щоб форма І венлафаксину гідрохлориду мала чистоту більше 99,5%, обумовлену ВЕРХ. Для визначення чистоти використовували метод ВЕРХ у градієнтному режимі з наступними устаткуванням/умовами:

Стовпчик:		Prontosil 300-5-C18-ace- EPS, 5мкм, 250×4,6мм
Температура стовпчика:		20°C
Детекція:		УФ детектор з довжиною хвилі 227нм
Потік:		1,2мл/хв.
Рухлива фаза:	Розчинника	0,05М розчин Na ₂ PO ₄ , рН6,5
	Розчинник В	ацетонітрил

Далі винахід додатково проілюстрований прикладами.

Приклади:

Приклад 1 - Одержання венлафаксину з N,N-дідесметилвенлафаксину гідрохлориду

50% водяний розчин NaOH (4мл, 74ммоль) додавали при перемішуванні до розчину N,N-

дідесметилвенлафаксину гідрохлориду (5,72г, 20ммоль) у воді (16мл) при кімнатній температурі. До отриманої суміші додавали мурашину кислоту (98%, 11,5мл, 305ммоль) і 37% водяний розчин формальдегіду (8,4мл, 113ммоль). Суміш перемішували при температурі дефлегмації, перетворення завершилося через 5 годин (98,67%; ВЕРХ). Потім розчин прохолоджували до кімнатної температури й обробляли 50% водяним розчином NaOH, доводячи значення рН до 12. Суміш двічі екстрагували за допомогою 66мл ізопропілацетату. Зібрані органічні фази тричі промивали водою (66мл). Відокремлений у такий спосіб розчин основи венлафаксину мав високу чистоту (98,9%; ВЕРХ).

Приклад 2 - Одержання форми І венлафаксину гідрохлориду з розчину основи венлафаксину в ізопропілацетаті

До розчину основи венлафаксину в ізопропілацетаті з Приклада 1 (66мл, 10ммоль) додавали 5мл 2М соляної кислоти. Суміш нагрівали і видаляли воду азеотропним відгоном, використовуючи пастку Діна-Старка. Після того як воду цілком видаляли із суміші, продукт починав повільно кристалізуватися. Отриману суспензію гріли при температурі дефлегмації протягом 1,5 годин, потім прохолоджували і фільтрували. Було отримано 2,75г (88% відносно N,N-дідесметилвенлафаксину гідрохлориду) чистої форми І венлафаксину гідрохлориду (99,65%; ВЕРХ).

Приклад 3 - Одержання форми І венлафаксину гідрохлориду з розчину основи венлафаксину в ізопропілацетаті

Розчин венлафаксину в ізопропілацетаті з Приклада 1 (66мл, 10ммоль) концентрували до половини об'єма. Потім до розчину додавали від 10 до 50мг форми І венлафаксину гідрохлориду. Після цього протягом 30 хвилин повільно додавали 4,0мл 2,5М розчину HCl в етанолі. Після додавання зазначеної кількості кислоти отриману суспензію перемішували протягом ще двох годин. Потім суміш фільтрували, продукт промивали ізопропілацетатом і сушили. Одержали 2,69г (86% відносно N,N-дідесметилвенлафаксину гідрохлориду) чистої форми І венлафаксину гідрохлориду (ВЕРХ: 99,65%).