



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2135870 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.07.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.04.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08722032.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.12.23
(30)	Prioritet	2007.03.22 JP 2007075573
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Sumitomo Chemical Company, Limited, 27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku, Tokyo 104-8260, Japan
(72)	Oppfinner	MAEDA, Chiharu, 1-22-24 Hishiyanishi, Higashiosaka-shi Osaka 577-0807, Japan MAEDA, Takuma, 1-3-21 Fujiidera, Fujiidera-shi Osaka 583-0024, Japan
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin
(56)	Anførte publikasjoner	JP-A- 2004 500 324 B1, WO-A1-01/38329 B1, WO-A1-01/38330 B1, WO-A1-2005/005410 B1

Tittel: FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV MIRTAZAPIN**Beskrivelse****Teknisk område**

5 Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin, som er nyttig som et antidepressivt middel. Oppfinnelsen angår nærmere bestemt en fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin ved syklisering av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre.

10 **Bakgrunnsteknikk**

Mirtazapin er en nyttig antidepressivforbindelse, og det kan syntetiseres ved syklisering av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre. Kjente fremgangsmåter for isolasjon av mirtazapin inkluderer en fremgangsmåte hvor den sykliserte reaksjonsblandingen fortynnes med vann og deretter alkaliseres, og det fremstilte presipitatet separeres og ekstraheres deretter med metylenklorid og konsentreres for å oppnå ubehandlet mirtazapin (patentdokument 1), en fremgangsmåte hvor den sykliserte reaksjonsblandingen fortynnes med vann og deretter alkaliseres og ekstraheres under nærvær av toluen, konsentreres og krystalliseres i et toluen-heptan-system (patentdokument 2), og en fremgangsmåte hvor den sykliserte reaksjonsblandingen fortynnes med vann og deretter alkaliseres, det fremstilte presipitatet separeres, moderluten konsentreres, og begge de oppnådde restene kombineres og suspenderes i isopropanol, hvorefter ekstraksjon og konsentrasjon utføres for å oppnå ubehandlet mirtazapin (se

15

20

25

[Patentdokument 1] Utlagt japansk patentpublikasjon nr. 2004-500324

[Patentdokument 2] Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/038330

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemer som skal løses ved oppfinnelsen

5 I de konvensjonelle fremgangsmåtene er det imidlertid nødvendig å separere presipitatet etter at det er fremstilt når den sykliserte reaksjonsblandingen er alkalisert, og presipitatet ekstraheres deretter med metylenklorid, eller reaksjonsblandingen alkaliseres under nærvær av toluen og ekstraheres. Det oppnådde mirtazapinets renhet etter konsentrasjon er imidlertid ikke tilfredsstillende, og rekrystallisering har derfor vært nødvendig.

10 Ifølge Guideline for Residual Solvents fra International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (heretter kalt "ICH-retningslinjene") er for øvrig metylenklorid og toluen klasse 2-løsemidler hvis rester i farmasøytiske produkter skal begrenses, og det er foretrukket å unngå anvendelse av slike løsemidler i
15 sluttfasene av legemiddelfremstilling.

Det er et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin som en praktisk fremgangsmåte for oppnåelse av mirtazapin fra en reaksjonsblanding oppnådd ved syklisering av
20 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre, ved høy renhet og egnet til sikker anvendelse som legemiddel.

Midler til løsning av problemene

Som følge av omfattende forskning på ovennevnte problemer har de foreliggende oppfinnere fullført denne oppfinnelsen etter å ha oppdaget at
25 propanol, som er blant klasse 3-løsemidlene med lav toksisitet ifølge ICH-retningslinjene og er blandbar med vann, uventet kan ekstrahere mirtazapin fra vannfortynnede reaksjonsblandinger under alkaliske betingelser.

Oppfinnelsen er spesifikt følgende:

30 [1] en fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin, karakterisert ved at en reaksjonsblanding oppnådd ved syklisering av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre fortynnes med vann,

fortynningen alkaliseres under nærvær av propanol, mirtazapinet ekstraheres med propanol og mirtazapinet krystalliseres fra ekstraktet,

5 [2] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge [1] ovenfor, hvor mengden av anvendt propanol er 130–500 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol,

[3] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge [1] eller [2] ovenfor, hvor heptan tilsettes etter at fortynningen er alkalisert,

10 [4] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge [3] ovenfor, hvor mengden av anvendt heptan er 10–70 vekt-% med hensyn til summen av propanol og heptan,

15 [5] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av [1] til [4] ovenfor, hvor den konsentrerte svovelsyren er anvendt ved 300–400 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanolet til syklisering, og den oppnådde reaksjonsblandingen fortynnes med vann ved 100–400 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler reaksjonsblanding,

[6] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av [1] til [5] ovenfor, hvor et alkalimetallhydroksid anvendes til alkaliseringen,

20 [7] en fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av [1] til [6] ovenfor, hvor reaksjonsblandingen som er fortynnet med vann, avfarges ved pH 3 eller lavere.

Oppfinnelsens virkning

25 Ifølge oppfinnelsen blir ekstraksjonen fra reaksjonsblandingen som er fortynnet med vann, utført med propanol, som er et klasse 3-løsemiddel med lav toksisitet ifølge ICH-retningslinjene, og derfor kan det oppnådde mirtazapinet sikkert anvendes som legemiddel.

Ekstraksjon med propanol gir også krystaller med høyere renhet enn ekstraksjon

med metylenklorid eller toluen, hvilket således eliminerer behovet for rekrystallisering.

5 Siden reaksjonsblandingen som er fortynnet med vann, ekstraheres direkte med propanol under alkaliske betingelser, er det i tillegg intet behov for et ekstraksjonstrinn etter at det fremstilte mirtazapinpresipitatet er isolert, og derfor blir fremgangsmåten svært forenklet.

10 Alkalisering etter tilsetning av propanol til den vannfortynnede reaksjonsblandingen letter dessuten oppløsning av mirtazapinpresipitatet også.

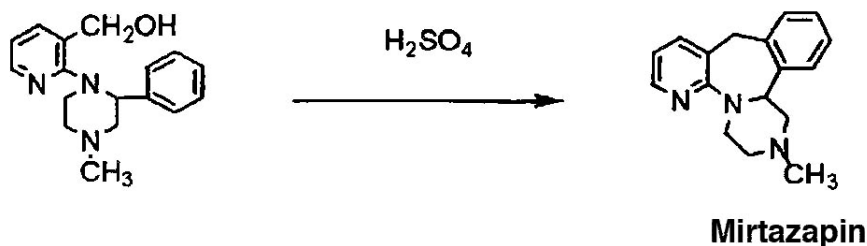
Beste fremgangsmåte for utførelse av oppfinnelsen

2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol anvendt som utgangsmateriale ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres ved fremgangsmåten beskrevet i for eksempel WO01/23345 eller WO01/042240.

15

Mirtazapin (1,2,3,4,10,14b-heksahydro-2-metylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepin; CAS-nr.: 85650-52-8) syntetiseres ved syklisering av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre, som representert ved følgende formel:

[Kjemisk formel 1]



20

Den anvendte konsentrerte svovelsyren er fortrinnsvis 97–99 % konsentrert svovelsyre.

25

Mengden av anvendt konsentrert svovelsyre vil normalt være 300–400 vektdeler og er fortrinnsvis 340–380 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

Reaksjonen utføres ved tilsetning av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol til den konsentrerte svovelsyren. Reaksjonsblandingens temperatur

under tilsetning er vanligvis 0–50 °C og fortrinnsvis 5–40 °C for å redusere varmeutslipp og begrense fremstillingen av tjærelignende urenheter.

Tilsetningen av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol utføres fortrinnsvis i porsjoner (f.eks. 10–30 porsjoner) for effektivt å fremme reaksjonen.

Etter tilsetning av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanolet utføres omrøring i 3–10 timer vanligvis ved cirka 20–50 °C og fortrinnsvis ved cirka 30–40 °C for å akselerere reaksjonen.

Fullførelse av sykliseringsreaksjonen kan bekreftes ved HPLC (høyytelsesvæskeskromatografi, eng.: "high performance liquid chromatography").

Ved fullførelse av reaksjonen senkes reaksjonsblandingens konsentrasjon av svovelsyre vanligvis ved en fremgangsmåte slik som dråpevis tilsetning til vann.

Med hensyn til håndterbarhet er mengden av anvendt vann fortrinnsvis 100–400 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler reaksjonsblanding. Fortynningsmiddelets væsketemperatur holdes fortrinnsvis ved cirka 0–30 °C for å redusere varmeutslipp og begrense fremstillingen av urenheter (tjære).

Dette er fortrinnsvis etterfulgt av avfarging for å forbedre fargetonen og øke renheten. Avfargingsmiddelet kan være avfargingskarbon eller lignende, og avfargingen kan utføres ved 5–35 °C i 10–60 minutter. Avfargingsmiddelet filtreres deretter ut og vaskes med vanligvis 500–600 vektdeler vann med hensyn til 100 vektdeler avfargingsmiddel.

Med hensyn til sikkerhet utføres avfargingen fortrinnsvis etter justering av fortynningsmiddelets pH. pH-en vil vanligvis være høyst 3, og er fortrinnsvis 1–2. De foreliggende oppfinnere har overraskende nok funnet at det er viktig, for å øke renheten, at avfargingen utføres ved høyst pH 3.

pH-justeringen oppnås med et alkali. Som eksempler på alkalier kan nevnes alkalimetallhydroksider slik som natriumhydroksid og kaliumhydroksid, der natriumhydroksid er foretrukket. Alkaliet tilsettes fortrinnsvis dråpevis som en vandig løsning, til en konsentrasjon på 20–50 vekt-% og fortrinnsvis 20–30 vekt-% med hensyn til håndterbarhet. pH-justeringen vil vanligvis være i området 5–50 °C og fortrinnsvis 10–35 °C.

Propanol tilsettes deretter til filtratet, og blandingen alkaliseres for ekstraksjon av mirtazapin.

5 Det er et trekk ved oppfinnelsen at mirtazapin ekstraheres fra en vandig løsning ved hjelp av propanol, som er et løsemiddel i klasse 3 med lav toksisitet ifølge ICH-retningslinjene, og som normalt er blandbar med vann i ethvert forhold, og dette gjør det mulig å oppnå mirtazapin ved høyere renhet og i en sikrere form for anvendelse som legemiddel enn når ekstraksjonen utføres med metylenklorid eller toluen.

10 Det er et annet trekk ved oppfinnelsen at det for alkalisering og ekstraksjon av mirtazapin tilsettes propanol på forhånd for å oppnå direkte og enklere ekstraksjon av mirtazapinet fra den vandige løsningen, hvilket følgelig letter oppløsning av mirtazapinpresipitatet og eliminerer behovet for et ekstraksjonstrinn etter isolasjon av mirtazapinpresipitatet.

15 Ekstraksjonen med propanol er mulig fordi den vandige løsningen inneholder en stor mengde av uorganisk salt på grunn av den konsentrerte svovelsyren og alkaliet.

Den anvendte propanolen kan være enten 1-propanol eller 2-propanol.

20 Mengden av anvendt propanol er fortrinnsvis 130–500 vektdeler, mer foretrukket 130–300 vektdeler og mest foretrukket 130–200 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol. Hvis mengden av anvendt propanol er mindre enn 130 vektdeler, vil ikke mirtazapinet bli oppløst etter alkalisering av reaksjonsblanding, hvilket følgelig
25 forhindrer væskeseparering, samtidig som hvis den er større enn 500 vektdeler, kan ekstraktet inneholde urenheter (f.eks. uorganisk salt av den konsentrerte svovelsyren og alkali).

30 Tilsetning av propanolen etterfølges av alkalisering. pH-en vil normalt være 8 eller høyere og er fortrinnsvis 10–12. Alkaliet anvendt til dette trinnet kan være det samme alkaliet som anvendt til ovennevnte pH-justering, og det tilsettes fortrinnsvis dråpevis i form av en vandig løsning, ved en konsentrasjon på 20–50 vekt-% og fortrinnsvis 20–30 vekt-% med hensyn til håndterbarhet. Reaksjonsblandingens temperatur under pH-justering vil vanligvis være 20–
35 50 °C.

5 Ifølge oppfinnelsen tilsettes heptan fortrinnsvis etter alkalisering, for ekstraksjon med et propanol/heptan-blandet løsemiddel. Dette kan begrense innføring av vann til det organiske sjiktet og er derfor fordelaktig for å oppnå et anhydrat av mirtazapin, samtidig som den nødvendige tiden for å destillere løsemiddelet også forkortes.

Mengden av anvendt heptan er fortrinnsvis 10–70 vekt-% og mer foretrukket 50–70 vekt-% basert på den samlede vekten av propanol og heptan.

10 Ekstraksjonen utføres under oppvarming av løsningen ved 70–80 °C, hvorefter væskeparasjon utføres for å fjerne det vandige sjiktet.

Propanol eller et propanol/heptan-blandet løsemiddel kan deretter tilsettes til det organiske sjiktet.

15 Når propanol tilsettes, vil mengden normalt være 350–1000 vektdeler og fortrinnsvis 600–950 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

Når et propanol/heptan-blandet løsemiddel tilsettes, er mengden av heptan 10–60 vekt-% med hensyn til summen av propanol og heptan, og mengden av det blandede løsemiddelet er vanligvis 350–1000 vektdeler og fortrinnsvis 350–700 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

25 Løsningen kan underkastes dehydreringsbehandling, og et dehydreringsmiddel slik som vannfritt magnesiumsulfat, vannfritt natriumsulfat eller molekylsikker kan for eksempel anvendes.

Mengden av anvendt dehydreringsmiddel vil normalt være 10–20 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

30 Dette kan etterfølges av nok en avfargingsbehandling om nødvendig for å forbedre fargetonen eller øke renheten.

Som avfargingsmidler kan nevnes aktivt alumina, avfargingskarbon og lignende. Alumina A-11 (produkt fra Sumitomo Chemical Co., Ltd.) kan nevnes som et aktivt aluminaprodukt. Mengden av anvendt aktivt alumina vil normalt være 5–30 vektdeler og fortrinnsvis 10–20 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

35

Shirasagi A (produkt fra Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) kan nevnes som et avfargingskarbonprodukt. Mengden av anvendt avfargingskarbon vil normalt være 2–10 vektdeler og fortrinnsvis 4–6 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

5 Aluminaet og avfargingskarbonet kan anvendes alene eller i kombinasjon. Temperaturen for avfarging vil normalt være 15–40 °C og fortrinnsvis 20–35 °C. Den nødvendige tiden for avfarging er vanligvis cirka 15–30 minutter. Avfargingsmiddelet filtreres deretter og vaskes med propanol. Mengden av propanol anvendt til vasking vil vanligvis være 200–250 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler som totalt avfargingsmiddel.

15 Propanolen eller det propanol/heptan-blandede løsemiddelet avdestilleres deretter. Løsemiddelet kan avdestilleres ved atmosfærisk trykk eller under redusert trykk. Graden av redusert trykk kan være 0,6–40 kPa og fortrinnsvis 4–30 kPa for å forbedre destillasjonshastigheten.

20 Løsemiddelet avdestilleres til den nødvendige graden av krystallisering finner sted. Når 2-propanol anvendes, avdestilleres løsemiddelet til 2-propanolen forblir i konsentratet ved 40–100 vektdeler og fortrinnsvis 40–80 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol. Når 1-propanol anvendes, avdestilleres løsemiddelet til 1-propanolen forblir i konsentratet ved 40–100 vektdeler og fortrinnsvis 40–60 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

25 Krystallisering kan utføres direkte fra det oppnådde konsentratet, eller mirtazapin kan i stedet krystalliseres fra et løsemiddel i klasse 3 ifølge ICH-retningslinjene, vann eller en blanding derav. Med hensyn til omrøring og for å forbedre utbyttet tilsettes fortrinnsvis heptan for krystalliseringen. Mengden av heptan vil normalt være 10–100 vektdeler og fortrinnsvis 40–80 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol. For 30 å sikre stabil kvalitet er temperaturen under heptantilsetningen fortrinnsvis 55–70 °C, hvilket ikke vil forårsake avsetning av krystallene. Heptanet tilsettes fortrinnsvis dråpevis.

35 Kimkrystaller tilsettes fortrinnsvis slik at den oppnådde løsningen har en jevn krystallstørrelse. De vil vanligvis bli tilsatt ved 48–55 °C. Mengden av anvendte

kimkrystaller vil normalt være 0,005–0,1 vektdel med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

Krystallene modnes deretter ved 48–55 °C i cirka 1–2 timer og kjøles. Kjølingen er fortrinnsvis gradvis kjøling, f.eks. ved 0–10 °C i 1–10 timer og fortrinnsvis 5–8 timer.

Mirtazapinkrystallene isoleres ved filtrering og vaskes med heptan eller lignende. Mengden av anvendt heptan kan være 30–100 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.

De isolerte krystallene kan tørkes under redusert trykk ved en temperatur på 45–65 °C.

Denne praktiske fremgangsmåten gir mulighet for fremstilling av mirtazapin ved høy renhet og i sikker form for anvendelse som legemiddel.

Eksempler

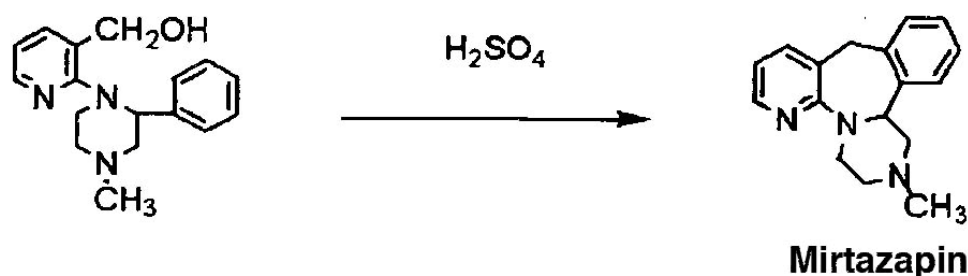
Oppfinnelsen vil nå bli forklart mer inngående ved eksempler, idet det er underforstått at oppfinnelsen ikke er begrenset bare til disse eksemplene.

[Tabell 1]

HPLC-betingelser:

	Kolonne	Mobil fase	Strømnings-hastighet	Detektor (UV)
Betingelser	ODS (4,6 × 250 mm)	Fosfatbuffer (pH=4) / acetonitril Gradientbetingelser: 90/10 → 18/82	1,0 ml/min	220 nm

Eksempel 1

[Kjemisk formel 2]

Til 530 g (5,4 mol) 98 % svovelsyre ble det tilsatt 147,4 g (0,52 mol) 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol i porsjoner over en periode på
 5 cirka 3 timer, under en nitrogenatmosfære ved 30–40 °C. Blandingen ble deretter omrørt ved 30–40 °C i cirka 6 timer. Ved bekreftelse av bortfall av utgangsmaterialet ved HPLC ble det oppnådd en mengde av 677 g reaksjonsblanding. En 260 g porsjon av reaksjonsblandingen ble tilsatt dråpevis i 408 g vann ved 5–26 °C for fortynning. Beholderen inneholdende
 10 reaksjonsblandingen ble vasket med 25,5 g 98 % svovelsyre og tilsatt fortynningsmiddelet. pH-en ble justert til 1,5 ved dråpevis tilsetning av 635,8 g av en vandig løsning av 25 % natriumhydroksid i fortynningsmiddelet ved 13–30 °C. Etter at 21 g avfargingskarbon deretter ble tilsatt og omrørt ved 30–33 °C i 45 minutter, ble blandingen filtrert og vasket med 108 g vann, og
 15 filtratet ble separert i 2 deler.

Til 699 g separert filtrat ble det tilsatt 51 g 2-propanol, og deretter ble en vandig løsning av 25 % natriumhydroksid tilsatt dråpevis ved 30–33 °C til pH 11,2 (53,4 g av anvendt løsning). Væskeseparasjonen ble utført ved en temperatur på cirka 76 °C. Etter at 255 g 2-propanol deretter ble tilsatt det organiske sjiktet, ble det tilsatt 4,8 g alumina A-11 (produkt fra Sumitomo Chemical Co., Ltd.); blandingen ble omrørt ved cirka 28 °C i 15 minutter, deretter ble 1,4 g avfargingskarbon tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Avfargingsmiddelet ble deretter filtrert ut og vasket med 14,2 g 2-propanol. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og 2-propanolen ble avdestillert til
 20 en konsentrert rest på 38,5 g. Etter at 7,5 g 2-propanol deretter ble tilsatt og oppvarmet til 66 °C, ble det tilsatt 15 g heptan. En liten mengde av mirtazapinkimkrystaller ble tilsatt ved cirka 53 °C, modnet ved 50 °C i 1 time og deretter kjølt til 1 °C over en periode på 6 timer. Krystallene ble filtrert ut og

vasket med 14 g heptan. De ble deretter tørket under redusert trykk ved cirka 60 °C for å oppnå 21,2 g mirtazapin som hvite krystaller. Utbyttet var 80 %, og HPLC-renheten var 99,98 %.

Eksempel 2

5 Til 699 g av det gjenværende filtratet som var blitt separert i to deler i eksempel 1, ble det tilsatt 51 g 1-propanol, og deretter ble det dråpevis tilsatt en vandig løsning av 25 % natriumhydroksid ved 22–30 °C til pH 11,8 (54,1 g av anvendt løsning). Væskeseparasjonen ble utført ved en temperatur på cirka 76 °C. Etter at 170 g 1-propanol deretter ble tilsatt det organiske sjiktet og kjølt
10 til cirka 27 °C, ble det tilsatt 4,8 g alumina A-11 (produkt fra Sumitomo Chemical Co., Ltd.); blandingen ble omrørt ved cirka 23 °C i 15 minutter, 1,4 g avfargingskarbon ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Etter filtrering ble avfargingsmiddelet vasket med 14,2 g 1-propanol. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk ved cirka 70 °C, og 1-propanolen ble
15 avdestillert til en konsentrert rest på 37,1 g. Etter at 1,9 g 1-propanol deretter ble tilsatt og oppvarmet, ble det tilsatt 16 g heptan. En liten mengde av mirtazapinkimkrystaller ble tilsatt ved cirka 48 °C og modnet ved cirka 50 °C i 1 time, og deretter kjølt til 1 °C over en periode på 6 timer. Krystallene ble filtrert ut og vasket med 14 g heptan. De ble deretter tørket under redusert trykk ved
20 cirka 60 °C i 1 time for å oppnå 19,6 g mirtazapin som hvite krystaller. Utbyttet var 73,9 %, og HPLC-renheten var 99,97 %.

Eksempel 3

Til 102 g (1,04 mol) 98 % svovelsyre ble det tilsatt 28,3 g (0,1 mol) 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol i porsjoner over en periode på cirka 4
25 timer, under en nitrogenatmosfære ved cirka 40 °C. Blandingen ble deretter omrørt ved cirka 40 °C i 5 timer. Bortfall av utgangsmaterialet ble bekreftet ved HPLC. Reaksjonsblanding ble tilsatt dråpevis i 204 g vann for fortynning. Beholderen inneholdende reaksjonsblanding ble vasket med 13 g 98 % svovelsyre og tilsatt fortynningsmiddelet. pH-en ble justert til 1–2 ved dråpevis
30 tilsetning av en vandig løsning av 25 % natriumhydroksid i fortynningsmiddelet ved 13–30 °C. Etter at 10 g avfargingskarbon deretter ble tilsatt og omrørt ved 30–31 °C i 40 minutter, ble blandingen filtrert og vasket med 54 g vann. Til filtratet ble det tilsatt 37 g 2-propanol, og deretter ble en vandig løsning av

25 % natriumhydroksid tilsatt dråpevis ved 25–35 °C til pH 11 (62 g av anvendt løsning). Etter at 57 g heptan deretter ble tilsatt, ble væske-separasjon utført ved en temperatur på cirka 70 °C. Til det organiske sjiktet ble det tilsatt 99 g 2-propanol og 15 g heptan, og deretter ble det tilsatt 5 g alumina A-11 (produkt fra Sumitomo Chemical Co., Ltd.); 1,4 g avfargingskarbon ble videre tilsatt, og blandingen ble omrørt ved cirka 30 °C i 15 minutter. Avfargingsmiddelet ble deretter filtrert ut og vasket med 14 g 2-propanol. Filtratet ble konsentrert under atmosfærisk trykk til en konsentrert rest på 38,2 g. En liten mengde av mirtazapinkimkrystaller ble tilsatt ved cirka 53 °C og modnet i 2 timer, og deretter kjølt til cirka 1 °C. Krystallene ble filtrert ut og vasket med 14 g heptan. De ble deretter tørket under redusert trykk ved cirka 60 °C for å oppnå 21,2 g mirtazapin som hvite krystaller. Utbyttet var 80 %, og HPLC-renheten var 99,98 %.

Industriell anvendbarhet

Ifølge oppfinnelsen er det mulig praktisk å fremstille mirtazapin fra en reaksjonsblanding oppnådd ved syklisering av 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre, ved høy renhet og i en form egnet til sikker anvendelse som legemiddel.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av mirtazapin, k a r a k t e r i s e r t
v e d at en reaksjonsblanding oppnådd ved syklisering av 2-(4-metyl-2-
5 fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol med konsentrert svovelsyre fortynnes med
vann, fortynningen alkaliseres under nærvær av propanol, mirtazapinet
ekstraheres med propanol og mirtazapinet krystalliseres fra ekstraktet.
2. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 1, hvor mengden av anvendt
10 propanol er 130–500 vektdeler med hensyn til 100 vektdeler 2-(4-metyl-2-
fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol.
3. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 1 eller 2, hvor heptan tilsettes
etter at fortynningen er alkalisert.
15
4. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 3, hvor mengden av anvendt
heptan er 10–70 vekt-% med hensyn til summen av propanol og heptan.
5. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor
20 den konsentrerte svovelsyren er anvendt ved 300–400 vektdeler med hensyn til
100 vektdeler 2-(4-metyl-2-fenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-metanol til syklisering,
og den oppnådde reaksjonsblanding fortynnes med vann ved 100–400
vektdeler med hensyn til 100 vektdeler reaksjonsblanding.
6. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, hvor
25 et alkalimetallhydroksid anvendes til alkaliseringen.
7. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor
30 reaksjonsblanding som er fortynnet med vann, avfarges ved pH 3 eller lavere.