

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 343 050**

21 Número de solicitud: 200803656

51 Int. Cl.:  
**C07C 215/64** (2006.01)  
**C07C 213/00** (2006.01)  
**A61K 31/138** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **16.12.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**21.07.2010**

71 Solicitante/s: **CHEMO IBÉRICA, S.A.**  
**Gran Vía Carlos III, 98 - 7º**  
**08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es: **Molina Ponce, Andrés y**  
**Gracia García, Jesús Ángel**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de desvenlafaxina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de desvenlafaxina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de desvenlafaxina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, basado en la desmetilación de venlafaxina mediante el empleo de compuestos de alquil aluminio o de hidruros de alquil aluminio, en particular TIBA y DIBAL.

ES 2 343 050 A1

## DESCRIPCIÓN

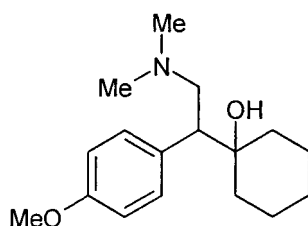
Procedimiento para la preparación de desvenlafaxina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de desvenlafaxina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

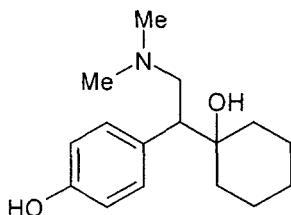
10 **Antecedentes de la invención**

Desvenlafaxina es conocida también como O-desmetil-venlafaxina siendo el metabolito principal de la venlafaxina ((±)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol).



venlafaxina

El compuesto desvenlafaxina actúa como inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina y está indicado para el tratamiento de la depresión. Su nombre químico es (±)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol y su estructura se muestra seguidamente:



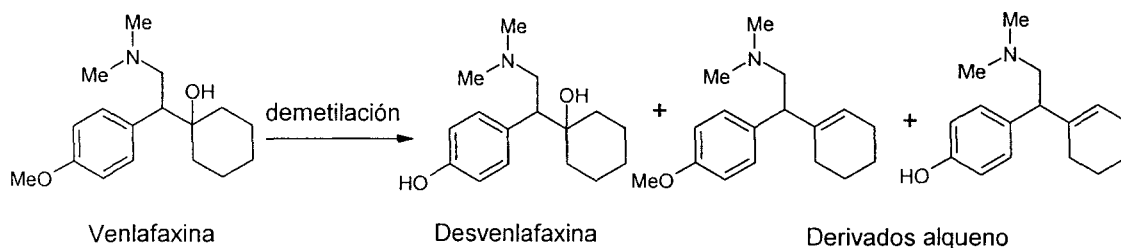
desvenlafaxina

Desvenlafaxina fue descrita por primera vez en la patente EP-B-112669 en forma de base libre y como sal fumarato. Otras sales de desvenlafaxina han sido descritas en la literatura tal como la sal succinato en la patente EP-B-1360169.

El compuesto desvenlafaxina difiere de la venlafaxina porque tiene desmetilado el grupo del sustituyente fenólico. Así, entre los procedimientos de preparación de desvenlafaxina conocidos en la literatura los más relevantes son aquellos que comprenden la desmetilación de venlafaxina.

La desmetilación aplicada a la desprotección de fenoles se basa en la ruptura de un grupo arilmetiléter. Este tipo de reacción se lleva a cabo normalmente mediante ácidos, incluyendo ácidos de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ), y bases. Sin embargo, estas condiciones no son compatibles con compuestos que presentan en su estructura grupos sensibles a medios ácidos o básicos.

El procedimiento de desmetilación para la obtención de desvenlafaxina requiere la ruptura de un grupo arilmetiléter en presencia de un grupo alcohol terciario, el cual es muy sensible a estos medios ácidos produciendo una reacción de deshidratación para rendir el correspondiente alqueno, que en algunos casos puede llegar a ser la reacción principal.



## ES 2 343 050 A1

Por ello, se han buscado nucleófilos efectivos que consigan la desprotección de arilmetiléteres en compuestos sensibles a estos medios. Así, las dificultades que se presentan en la desmetilación de venlafaxina quedan evidenciadas por las numerosas alternativas que se han descrito para llevar a cabo dicha reacción.

5 En las solicitudes de patente WO-A-200059851, WO-A-200032555 y WO-A-200032556 se describe un procedimiento para la obtención de desvenlafaxina que consiste en la desmetilación de venlafaxina por reacción con difenilfosfuro de litio en tetrahidrofurano como disolvente. Esta reacción requiere el empleo de grandes cantidades de disolvente. En primer lugar la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano con una concentración muy baja de venlafaxina, debido probablemente a la baja solubilidad de la sal de litio de venlafaxina formada durante la reacción y, en  
10 segundo lugar, durante el aislamiento del producto se debe utilizar mucha cantidad de disolvente ya que el producto se extrae a pH 6,8-6,9 en acetato de etilo donde la desvenlafaxina es bastante insoluble.

La solicitud WO-A-200264543 enseña un proceso de desmetilación de venlafaxina mediante el uso de una sal metálica de borohidruro de trialquilo (en particular L-selectride). La reacción requiere tiempos de reacción largos,  
15 19 horas, obteniendo un rendimiento del 90,7% y pureza del 98,8%. Sin embargo, tal y como comentan los autores, el empleo de trialquilborohidruros para desmetilar produce varios subproductos derivados de boro peligrosos. Así el uso de L-selectride resulta en la formación de tris(1-metilpropanil) borano y tris(1-metilpropil)boroxina que deben ser desactivados por oxidación o hidrólisis. Asimismo, L-selectride es un reactivo de alto coste.

20 La solicitud WO-A-2003048104 se refiere a un procedimiento que comprende la desmetilación de venlafaxina con dodecanotiol o bencenotiol en presencia de una solución metanólica de metanolato de sodio y polietilenglicol 400 como disolvente. En estas condiciones se obtienen rendimientos bajos como del 77,5% cuando se emplea dodecanotiol y del 19% en el caso de bencenotiol. Asimismo, tal y como han comprobado los autores de la solicitud WO 2007/120923, los productos obtenidos mediante estos procedimientos presentan una riqueza (74% ó 78%) y una  
25 pureza (73% ó 95%) bajas. En general, el proceso sufre por la necesidad de emplear altas temperaturas y además el disolvente empleado es difícil de reciclar.

El procedimiento de desmetilación descrito en la solicitud WO-A-20070714 04 comprende hacer reaccionar venlafaxina con un sulfuro metálico tal como hidrato de sulfuro de sodio en presencia, opcionalmente, de selenio y 1-  
30 metilpirrolidona como disolvente. Este proceso requiere de largos tiempos de reacción (16-30 horas) y temperaturas altas (145°C) obteniendo rendimientos que oscilan entre 60 y 75%.

La solicitud WO-A-2007120923 proporciona un procedimiento de desmetilación que comprende combinar a presión reducida venlafaxina, un reactivo seleccionado entre tiofenol, etanotiolato sódico o sulfuro sódico y un disolvente  
35 de alto punto de ebullición tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona o dimetilacetamida. Se emplean temperaturas de reacción altas entre 135-190°C. En los ejemplos descritos, cuando se emplea tiofenol o etanotiolato sódico, no aparecen descritos los rendimientos, si bien describen riquezas muy bajas, que oscilan entre el 52-93%, y purezas comprendidas entre el 95-99,8%. Si el reactivo utilizado es sulfuro sódico el rendimiento, la riqueza y la pureza del producto obtenido mejora notablemente alcanzando valores superiores al 90%. Además de requerir el empleo de altas  
40 temperaturas, los reactivos utilizados, al ser tioderivados, son tóxicos y fétidos, poco adecuados desde el punto de vista industrial.

WO-A-2008090465 describe el empleo de 2-(dietilamino)etanotiol o su clorhidrato, en presencia de metanolato de sodio y polietilenglicol para la desmetilación de venlafaxina. De nuevo se requiere calentar la mezcla a temperaturas  
45 altas (195°C) obteniendo rendimientos bajos (45%) y pureza moderada (96,8%).

En general, se ha observado que en los procedimientos conocidos se necesitan elevadas temperaturas y largos periodos de reacción que favorecen reacciones secundarias y, por consiguiente, la mayor formación de subproductos que dificultan el posterior aislamiento del producto final con la pureza adecuada. Además la mayoría de ellos requiere  
50 el empleo de aniones tiolato, lo cual es un gran inconveniente desde el punto de vista industrial, dado el mal olor que desprenden estos compuestos y su, en general, elevada toxicidad.

Existe pues la necesidad de disponer de un procedimiento mejorado para la obtención de desvenlafaxina a partir de venlafaxina que permita preparar el producto con un mejor rendimiento y con una pureza apropiada para ser empleado  
55 como principio activo en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

### Objeto de la invención

Los autores de esta invención han descubierto un nuevo procedimiento para preparar desvenlafaxina a escala industrial obteniendo el producto con buenos rendimientos y elevada pureza. Asimismo, cabe destacar el uso de reactivos  
60 económicos y asequibles comercialmente así como el grado alto de reproducibilidad del proceso, evitando el uso de reactivos tóxicos y de olor desagradable como los tiolatos.

Así pues, el objeto de la invención es un nuevo procedimiento para la preparación de desvenlafaxina.

65 Otro objeto de la invención es la formación de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la conversión de desvenlafaxina base en una sal con o sin aislamiento de dicha base.

También es objeto de la invención la utilización de compuestos de alquil aluminio o hidruros de alquil aluminio de fórmula  $AlR_1R_2R_3$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y son hidrógeno o grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, para la obtención de desvenlafaxina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con el objeto de la presente invención, se proporciona un nuevo procedimiento para la obtención de desvenlafaxina mediante desmetilación de venlafaxina o una sal de venlafaxina empleando compuestos de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio de fórmula  $AlR_1R_2R_3$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y son hidrógeno o grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

10

Así, en una realización más detallada de la invención, el procedimiento para la preparación de desvenlafaxina comprende:

15

- (i) Combinar venlafaxina o una sal de venlafaxina y un compuesto de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio de fórmula  $AlR_1R_2R_3$  en un disolvente inerte,
- (ii) Calentar la disolución obtenida el tiempo suficiente hasta que la mayoría de la venlafaxina haya sido desmetilada,
- (iii) Aislar la desvenlafaxina.

20

La venlafaxina que se emplea como producto de partida en el procedimiento de la presente invención se puede preparar según cualquiera de los procedimientos conocidos en la literatura tales como los descritos en la patente EP-B-112669. En el caso de que se emplee una sal de venlafaxina, preferiblemente es una sal no reducible tal como la sal clorhidrato.

25

Los compuestos de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio utilizados en el procedimiento de la presente invención de fórmula  $AlR_1R_2R_3$  son aquellos donde  $R_1$  y  $R_2$  son iguales y corresponden a un alquilo de 1-4 átomos de carbono y  $R_3$  es H o  $R_1$ , especialmente aquellos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son etilo, n-butilo o isobutilo, preferentemente aquellos donde  $R_1$  y  $R_2$  son isobutilo. Más preferentemente, son hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) o triisobutilaluminio (TIBA).

30

Dado que la venlafaxina presenta un grupo hidroxilo libre, un correspondiente exceso del compuesto de aluminio es requerido, ya que parte de este reactivo reacciona con el grupo hidroxilo, dando lugar a complejos de aluminio que se hidrolizan durante la elaboración de la reacción para regenerar el grupo hidroxilo.

35

La reacción entre venlafaxina y el compuesto de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte a los reactivos, en el cual la venlafaxina de partida es por lo menos parcialmente soluble. Ejemplos preferentes de estos disolventes orgánicos son los hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; hidrocarburos alifáticos como el hexano; hidrocarburos cíclicos como el ciclopentano y el ciclohexano y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente utilizado es tolueno.

40

El proceso de esta invención se lleva a cabo ventajosamente, mediante la adición controlada de una disolución de la venlafaxina en el disolvente inerte sobre la disolución del compuesto de aluminio en el disolvente inerte, siempre y cuando la venlafaxina sea totalmente soluble en dicho disolvente. En caso contrario será preferible adicionar la disolución del compuesto de aluminio sobre la suspensión de la venlafaxina en el disolvente en cuestión. Una vez obtenida la mezcla de venlafaxina y el compuesto de aluminio en el disolvente inerte, la mezcla se calienta, preferentemente a reflujo. La reacción se calienta hasta que la mayoría de la venlafaxina ha sido desmetilada, y preferiblemente hasta que un 80, 90, 95, o 99% de la venlafaxina ha sido desmetilada.

45

50

Una vez que la reacción ha terminado, la disolución se enfría a temperatura ambiente, entre 20°C y 30°C, y el exceso del compuesto de aluminio se hidroliza vertiendo la mezcla de reacción sobre agua.

55

Las reacciones que involucran reactivos de aluminio, como por ejemplo TIBA o DIBAL requieren, una vez hidrolizado el exceso de reactivo, eliminar del medio de reacción las sales de aluminio formadas para posteriormente poder aislar el producto de reacción. En general, cuando el producto es insoluble en agua, la mezcla de reacción se trata con una disolución acuosa diluida de un ácido, de esta forma las sales de aluminio se solubilizan en el agua y el producto se aísla por filtración o extracción con un disolvente orgánico. Sin embargo, si el producto es soluble en agua, la mezcla de reacción puede hidrolizarse solamente con agua, y si se desea con una disolución acuosa diluida de hidróxido sódico, de forma que ahora, las sales de aluminio precipitadas se eliminan por filtración.

60

En el caso que nos ocupa, aunque la desvenlafaxina es insoluble en agua en su forma neutra (punto isoeléctrico), es posible mediante la formación del clorhidrato de la misma u otra sal de desvenlafaxina, generar una especie soluble en agua que permite la eliminación, por filtración, de las sales de aluminio precipitadas. Ahora, el clorhidrato de desvenlafaxina puede convertirse en su base libre por métodos conocidos en el arte, tal como la neutralización con base (por ejemplo, hasta su punto isoeléctrico).

65

## ES 2 343 050 A1

Eventualmente, si lo que se desea es obtener una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, ésta puede obtenerse a partir de la disolución acuosa que contiene el clorhidrato de desvenlafaxina, sin necesidad de aislar la base libre, por tratamiento con la sal alcalina o alcalinotérrica del ácido en cuestión. Este procedimiento es adecuado, siempre y cuando la sal de adición objetivo sea insoluble en agua.

5

Asimismo, la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede obtenerse a partir de la desvenlafaxina base previamente aislada, según se describe anteriormente, mediante la adición del ácido correspondiente sobre la desvenlafaxina base en un disolvente de elección.

10

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” utilizado en la presente invención significa sales formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido fumárico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maléico. Preferiblemente, se selecciona para la presente invención la sal formada con ácido fumárico.

15

Así, de forma preferente se prepara la sal fumarato de desvenlafaxina o bien mediante adición de una disolución acuosa de fumarato disódico sobre la disolución acuosa del clorhidrato de desvenlafaxina, obtenida después de la desmetilación de venlafaxina y eliminación de las sales de aluminio, y subsecuente ajuste de pH aproximadamente 3,7 para transformar la sal sódica del fumarato de desvenlafaxina en su forma ácida o bien mediante adición de ácido fumárico sobre una suspensión de desvenlafaxina en etanol/acetona o etanol. El producto cristalino obtenido se separa por filtración.

20

La sal fumarato de desvenlafaxina, como se usa en la presente invención, significa cualquier sal de adición de ácido formada mediante reacción de desvenlafaxina con ácido fumárico. Preferiblemente, la sal formada es la sal fumarato de desvenlafaxina (1:1).

25

La molécula de desvenlafaxina tiene un centro quiral. La presente invención incluye las mezclas racémicas del compuesto así como las formas estereoquímicamente puras.

30

Con el procedimiento de la invención se logra obtener desvenlafaxina de elevada pureza (>99%) y riqueza (>99%), con rendimientos que superan el 85%. Todo ello con temperaturas y tiempos de reacción moderados, a la vez que se evita el empleo de reactivos mal olientes.

La pureza del producto obtenido se puede determinar cuantitativamente mediante HPLC, por ejemplo:

35

Columna: Symmetry C18, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m

Longitud de onda: 227 nm.

Flujo: 1,0 ml/min.

40

Temperatura: 30°C

Tampón: Solución acuosa 0,1% de Ácido Trifluoroacético.

45

Fase móvil: gradiente

50

Minutos transcurridos	0	25	25,5	30
% tampón	75	20	75	75
% acetonitrilo	25	80	25	25

55

Preparación de las muestras: 0,5 mg/ml disueltas en una mezcla (1:1) v/v de acetonitrilo/agua.

60

Tiempo de retención: Desvenlafaxina (4,03 min.); Venlafaxina (6,63 min.).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin que éstos sean limitativos de los objetos definidos en las reivindicaciones adjuntas.

65

**Ejemplos**

## Ejemplo 1

5 *Reacción de Venlafaxina con triisobutilaluminio (TIBA)*

Sobre una disolución 1,1 M de TIBA en tolueno (187,5 ml; 206,2 mmol) se añade, manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C, una disolución de Venlafaxina (19,07 g; 68,74 mmol) en tolueno 20 ml. La disolución obtenida se calienta a reflujo y se mantiene a estas condiciones hasta que queda menos del 1% de Venlafaxina (aprox. 20 horas).  
 10 La disolución obtenida se enfría a temperatura ambiente y se vierte poco a poco sobre agua (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30°C, obteniéndose un precipitado abundante. Sobre la suspensión obtenida se adiciona 35% HCl hasta alcanzar pH= 5,0. El sólido en suspensión se elimina por filtración y se lava con agua (40 ml). Los líquidos de filtrado y de lavado reunidos se decantan. La fase acuosa, previamente lavada con tolueno (50 ml), se ajusta a pH= 10,2 con 30% NaOH. El precipitado obtenido se aísla por filtración a vacío, se lava con agua (40 ml) y seca a vacío a 40-50°C rindiendo 16,21 g (Rdto.= 89,5%) de un sólido blanco (Pureza HPLC >99,5%; Valoración HCl= 100,1%).  
 15

<sup>1</sup>H RMN (500 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,09 (br s, 1H, OH); 6,95 (d, J= 8,4 Hz, 2H, Ar.); 6,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H, Ar.); 5,35 (br s, 1H, OH); 2,97 (dd, J= 12,5 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 2,69 (dd, J= 8,6 Hz, J= 6,4 Hz, 1H); 2,33 (dd, J= 12,5 Hz, J= 6,4 Hz, 1H); 2,12 (s, 6H, 2 Me); 1,55-0,85 (m, 10H, c-hex.)  
 20

HRMS (TOFMS, ion spray) *m/z* 264,1957 (264,1958 calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>, M+H).

## 25 Ejemplo 2

*Reacción de Venlafaxina con Disobutilaluminio (DIBAH ó DIBAL)*

Sobre una disolución 1,5 M de DIBA en tolueno (142 ml; 213,5 mmol), se añade, manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C, una disolución de Venlafaxina (19,75 g; 71,2 mmol) en tolueno (20 ml). La disolución obtenida se calienta a reflujo y se mantiene a estas condiciones hasta que queda menos del 1% de Venlafaxina (aprox. 7 horas). La disolución obtenida se enfría a temperatura ambiente y se vierte poco a poco sobre agua (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30°C, obteniéndose un precipitado abundante. Sobre la suspensión obtenida se adiciona 35% HCl hasta alcanzar pH= 5,0. El sólido en suspensión se elimina por filtración y se lava con agua (40 ml). Los líquidos de filtrado y de lavado reunidos se decantan. La fase acuosa, previamente lavada con tolueno (50 ml), se ajusta a pH= 10,2 con 30% NaOH. El precipitado obtenido se aísla por filtración a vacío, se lava con agua (40 ml) y seca a vacío a 40-50°C rindiendo 16,06 g (Rdto. = 85, 7%) de un sólido blanco (Pureza HPLC >99,5%; Valoración HCl= 99,2%).  
 30  
 35  
 40

## Ejemplo 3

*Formación de la sal fumarato de desvenlafaxina*45 3.1.- *A partir de Venlafaxina sin aislar Desvenlafaxina*

Sobre una disolución 1,1 M de TIBA en tolueno (187,5 ml; 206,2 mmol) se añade, manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C, una disolución de Venlafaxina (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol) (19,07 g; 68,74 mmol) en tolueno 20 ml. La disolución obtenida se calienta a reflujo y se mantiene a estas condiciones hasta que queda menos del 1% de Venlafaxina (aprox. 20 horas). La disolución obtenida se enfría a temperatura ambiente y se vierte poco a poco sobre agua (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30°C, obteniéndose un precipitado abundante. Sobre la suspensión obtenida se adiciona 35% HCl hasta alcanzar pH= 5,0 (aprox. 12,6 g). El sólido en suspensión se elimina por filtración y se lava con agua (40 ml). Los líquidos de filtrado y de lavado reunidos se decantan. Sobre la fase acuosa, previamente lavada con tolueno (50 ml), se añade una disolución acuosa de fumarato disódico compuesta por ácido fumárico (7,98 g; 68,74 mmmol), hidróxido sódico (5,5 g; 137 mmol) y agua (64 ml) y finalmente la mezcla se ajusta a pH= 3,7 mediante la adición de 35% HCl (aprox. 7,2 g). El precipitado obtenido se aísla por filtración a vacío, se lava con agua (40 ml) y seca a vacío a 40-50°C rindiendo 21,5 g (Rdto.= 78,7%) de un sólido blanco (K.F.= 4.59%).  
 50  
 55

<sup>1</sup>H RMN (500 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,2 (br s, 1H, OH); 7,01 (d, J= 8,6 Hz, 2H, Ar.); 6,54 (d, J=8,6 Hz, 2H, Ar.); 6,53 (s, 2H, C=CH); 3,20 (dd, J= 10,8 Hz, J= 4,65 Hz, 1H); 2,79-2,74 (m, 2H), 2,31 (s, 6H, 2 Me); 1,55-0,89 (m, 10H, c-hex.)  
 60

Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O: C, 60,44; H, 7,86; N, 3,52. Encontrado: C, 60,33; 7,45; 3,66.

65

## ES 2 343 050 A1

### 3.2.- A partir de Desvenlafaxina

#### 3.2.1.- En etanol/acetona

5 Sobre una suspensión de Desvenlafaxina (10 g; 38 mmol) en etanol/acetona (1:1) (100 ml), se añade ácido fumárico (4,41 g; 38 mmol). La mezcla obtenida se calienta a reflujo durante aprox. 15 minutos y a continuación se enfría a temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante aprox. 1 hora. El precipitado obtenido se aísla por filtración a vacío, se lava con etanol/acetona y seca a vacío a 40-50°C rindiendo 13,18 g (Rdto.= 87,3%) de un sólido blanco (K.F.= 4,81%).

10

#### 3.2.2.- En etanol

15 Sobre una suspensión de Desvenlafaxina (10 g; 38 mmol) en etanol (50 ml), se añade ácido fumárico (4,41 g; 38 mmol). La mezcla obtenida se calienta a reflujo durante aprox. 15 minutos y a continuación se enfría a temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante aprox. 1 hora. El precipitado obtenido se aísla por filtración a vacío, se lava con etanol y seca a vacío a 40-50°C rindiendo 12,2 g (Rdto.= 80,8%) de un sólido blanco (K.F.= 4,58%).

20

25

30

35

40

45

50

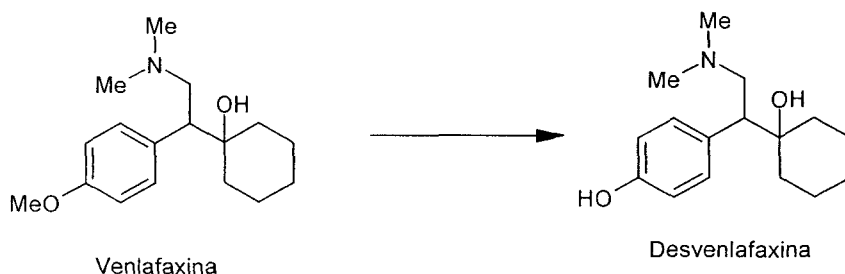
55

60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la obtención de desvenlafaxina que comprende desmetilar venlafaxina o una sal de venlafaxina con un compuesto de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio donde el grupo alquilo es de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y, opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.



25 2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio es aquél de fórmula  $AlR_1R_2R_3$  donde  $R_1$  y  $R_2$  son iguales y corresponden cada uno a un alquilo de 1-4 átomos de carbono y  $R_3$  es H o  $R_1$ , preferiblemente aquellos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales y son cada uno etilo, n-butilo o isobutilo, más preferiblemente aquellos donde  $R_1$  y  $R_2$  son isobutilo.

3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque el compuesto de alquil aluminio es triisobutilaluminio (TIBA).

30 4. El procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque el compuesto de hidruro de alquil aluminio es hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL).

35 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte seleccionado entre los hidrocarburos aromáticos, preferiblemente tolueno o xileno; los hidruros alifáticos, preferiblemente hexano; y los hidruros cíclicos, preferiblemente ciclopentano o ciclohexano y sus mezclas.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde dicho disolvente inerte es tolueno.

40 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** por el hecho de que la reacción de desmetilación transcurre a la temperatura de reflujo del disolvente.

45 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque una vez completada la reacción de desmetilación e hidrolizado el exceso de reactivo con agua, las sales de aluminio formadas se eliminan por filtración una vez ajustado el pH de la mezcla a 5,0.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque mediante la conversión de desvenlafaxina base en una sal, se prepara la sal fumarato.

50 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque la conversión de desvenlafaxina base en la sal fumarato se lleva a cabo sin aislamiento de la base.

55 11. El uso de un compuesto de alquil aluminio o de hidruro de alquil aluminio para llevar a cabo un procedimiento de desmetilación de venlafaxina.

55

60

65





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 343 050

② Nº de solicitud: 200803656

③ Fecha de presentación de la solicitud: 16.12.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2008/0234257 A1 (GANT, T. G. et al.) 25.09.2008. Ver página 45, ejemplo 20.	1-11
A	US WO2007/071404 A1 (POSPISILIK, K. & THIJS, L.) 28.06.2007. Ver página 8, ejemplo 1.	1-11
A	US WO2008/090465 A2 (MEDICHEM, S.A.) 31.07.2008. Ver página 6, ejemplo 1.	1-11
A	US 2005/0197392 A1 (JERUSSI, T.P.& SENANAYAKE,C.H.) 08.09.2005.Ver páginas 9-10, ejemplo 2.	1-11
A	US 2005/0096479 A1 (HADFIELD, A.F. et al.) 05.05.2005.Ver página 9, ejemplo 6.	1-11
A	LUO, X. et al. "Diisobutylaluminium hydride as a molecular scalpel: the regioselective stripping of four methyl groups from permethylated b-cyclodextrin". Comptes Rendus Chimie, 2004, Volumen 7, páginas 25-28. Ver resumen; página 26, Figura 1.	1-11

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la  
misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación  
de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha  
de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**

06.07.2010

**Examinador**

N. Martín Laso

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C 215/64** (2006.01)

**C07C 213/00** (2006.01)

**A61K 31/138** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.07.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-11	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-11	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión:**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2008/0234257 A1	25-09-2008
D02	US WO2007/071404 A1	28-06-2007
D03	US WO2008/090465 A2	31-07-2008
D04	US 2005/0197392 A1	08-09-2005
D05	US 2005/0096479 A1	05-05-2005
D06	Comptes Rendus Chimie, 2004, Volumen 7, páginas 25-28	23-06-2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de desvenlafaxina a partir de venlafaxina mediante reacción de desmetilación con un compuesto de alquil aluminio o un hidruro de alquil aluminio. Se refiere igualmente al uso de dichos compuestos de aluminio para llevar a cabo la desmetilación de venlafaxina.

El documento D01 divulga un procedimiento de obtención de desvenlafaxina mediante reacción de desmetilación de venlafaxina con tribromuro de boro. La reacción se lleva a cabo en diclorometano como disolvente, a una temperatura de 0°C (página 45, ejemplo 20).

El documento D02 divulga la obtención de desvenlafaxina mediante reacción de desmetilación de venlafaxina utilizando como reactivo un sulfuro metálico (sulfuro sódico) en 1-metilpirrolidona como disolvente y a una temperatura de 145°C durante 30 horas (página 8, ejemplo 1).

El documento D03 divulga la preparación de desvenlafaxina mediante reacción de desmetilación de venlafaxina con 2-(dietilamino)etanotil y metanolato sódico en polietilenglicol como disolvente, a 195°C, durante 4 horas (página 6, ejemplo 1).

El documento D04 divulga un procedimiento de obtención de desvenlafaxina mediante reacción de desmetilación de venlafaxina con L-selectride. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte con 1,2-dimetoxietano como disolvente a temperatura ambiente (páginas 9-10, ejemplo 6, párrafo 156).

El documento D05 divulga la obtención de desvenlafaxina mediante reacción de desmetilación de venlafaxina con difenilfosfina de litio. La reacción se lleva a cabo en THF, a 0°C, durante 15 minutos (página 9, ejemplo 2).

El documento D06 divulga un procedimiento de desmetilación de ciclodextrinas permetiladas que se lleva a cabo con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, a 50°C, durante 3 horas (resumen, página 26, Figura 1).

Los documentos anteriores divulgan distintos reactivos para llevar a cabo la desmetilación de venlafaxina o el uso de un hidruro de alquil aluminio para llevar a cabo la desmetilación de ciclodextrinas. Ninguno de dichos documentos, tomados solos o en combinación, divulga ni dirige al experto en la materia hacia un procedimiento de desmetilación de venlafaxina que se lleve a cabo con un compuesto de alquil aluminio o un hidruro de alquil aluminio.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-11 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).