

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.06.2007**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.12.2008**
(Věstník č. 52/2008)

(21) Číslo dokumentu:

2007-408

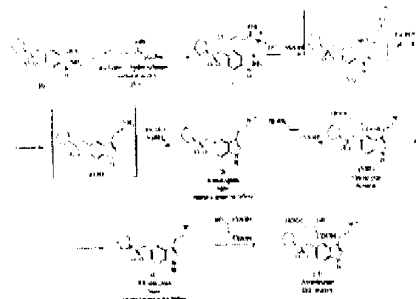
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)

(71) Přihlašovatel
Zentiva, a. s., Praha, CZ

(72) Puvodce
Řidvan Luděk, Praha 10 - Hostivař, CZ
Hrubý Petr, Praha 8 - Kobylisy, CZ
Stach Jan, Praha 9, CZ
Rádl Stanislav, Květnice, CZ
Voslář Michal, Praha - Kolovraty, CZ
Petříčková Hana, Praha 4 - Braník, CZ
Tisovská Lucie, Mělník, CZ
Zátěpková Monika, Ostrava - Hrabůvka, CZ

(74) Zástupce
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jírotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000



(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy almotriptanu o vysoké čistotě

(57) Anotace:

Způsob přípravy a čištění látky vzorce I, tj. 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1H-indolu, který zahrnuje
(a) převedení 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu vzorce II reakcí s organickou nebo anorganickou kyselinou na sůl nerozpustnou nebo málo rozpustnou ve vodě, která se převede na 3-(2-aminoethyl)-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)indol vzorce VII, jež se dále bez izolace převede na roztok báze almotriptanu, který s organickou nebo anorganickou kyselinou poskytne krystalickou sůl almotriptanu,
(b) převedení soli almotriptanu na almotriptan bázi, které z roztoku vypadává v krystalickém stavu,
(c) čištění báze almotriptanu její krystalizací z organického rozpouštědla.

ZPŮSOB PŘÍPRAVY ALMOTRIPTANU O VYSOKÉ ČISTOTĚ

Oblast techniky

Vynález se týká nového postupu přípravy a čištění 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1H-indolu vzorce (I)



známého pod generickým názvem almotriptan.

Dosavadní stav techniky

Almotriptan je selektivním agonistou 5-HT_{1B/1D} receptorů a je používán při léčbě migrény. Příprava almotriptanu ve formě hydrochloridu je popsána v patentu EP 0 605 697 (Schéma 1).

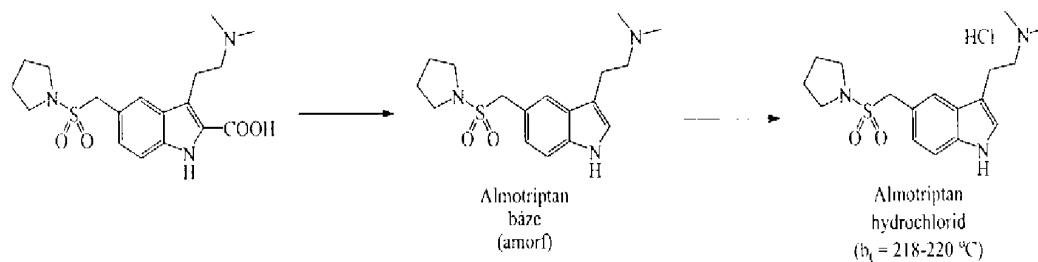


Schéma 1

Odlišným způsobem je almotriptan, ve formě amorfní surové báze a následně i D,L-malátu (jablečnanu), připraven v patentu ES 2 084 560 (Schéma 2). Stejný postup je uveden i v *Tetrahedron* 57, 1041-1048, 2001.

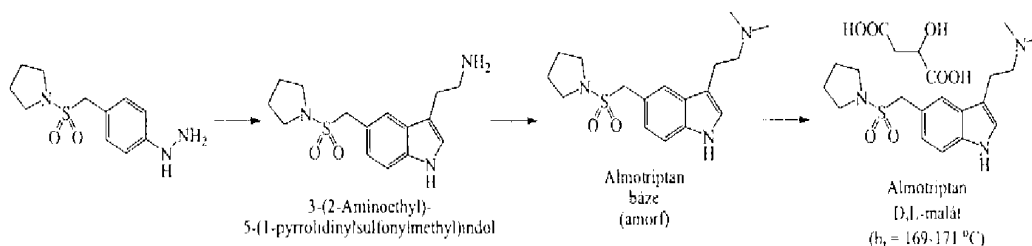


Schéma 2

Meziprodukt syntézy, tj. 3-(2-aminoethyl)-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)indol, je zde z reakční směsi izolován ve formě amorfů a po rozpuštění použit do závěrečného syntetického kroku (*N*-methylace).

Ve výše uvedené literatuře není uvedena ani komentována chemická čistota připraveného almotriptanu nebo jeho soli.

V patentové přihlášce WO 2007/013098 je surový almotriptan malát, připravený postupem dle Schématu 2, přečištěn převedením na sůl s kyselinou 2- nebo 4-hydroxybenzoovou, poté je uvolněna báze almotriptanu a ta je poté převedena na D,L-malát neboli D,L-jablečnan (Schéma 3).

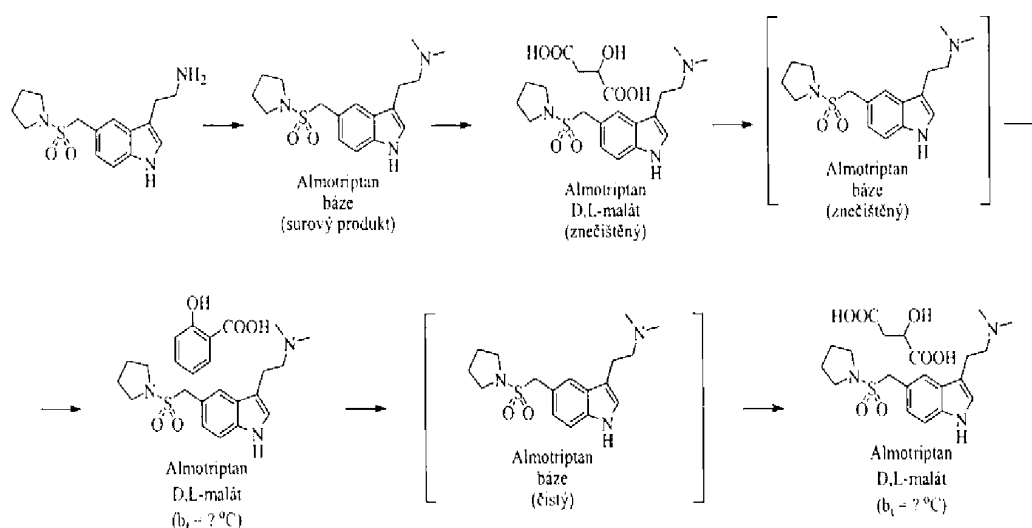


Schéma 3

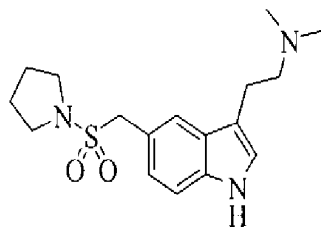
Autoři zde neuvádí žádné fyzikální údaje krystalických látek, pouze zmiňují výtěžek a HPLC čistotu. Vedle solí almotriptanu s kyselinou 2-hydroxybenzoovou a jablečnou autoři v příkladech popisují také přípravu oxalátu (šťávelanu).

Je zřejmé, že způsob čištění surového almotriptanu je velmi důležitý pro dosažení požadované kvality substance a také výtěžku.

Předkládaný vynález přináší výhodné řešení přípravy vysoce čistého almotriptanu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového způsobu přípravy a čištění látky vzorce (I), tj. 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1H-indolu,



(I)

který zahrnuje

- převedení 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu vzorce (III) reakcí s organickou nebo anorganickou kyselinou na sůl nerozpustnou nebo málo rozpustnou ve vodě, která se převede na 3-(2-aminoethyl)-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)indol vzorce (VII), jež se dále bez izolace převede na roztok báze almotriptanu, který s organickou nebo anorganickou kyselinou poskytne krystalickou sůl almotriptanu,
- převedení soli almotriptanu na almotriptan bázi, která z roztoku vypadává v krystalickém stavu,
- čištění báze almotriptanu její krystalizací z organického rozpouštědla.

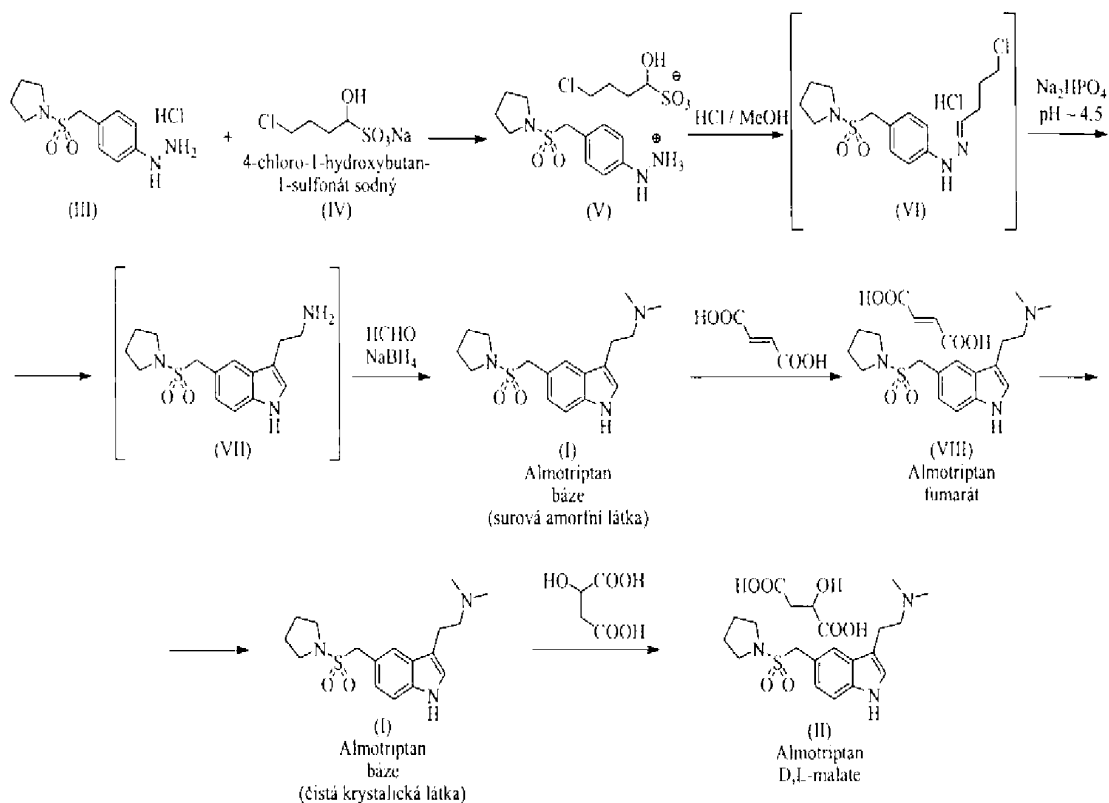


Schéma 4

Vynález se také týká přípravy polymorfních forem krystalické báze almotriptanu.

Detailní popis vynálezu

Ad (1) Výchozí 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin (III) (Schéma 4) reaguje v prvním kroku s 4-chlorbutanalem. Vzhledem k nestabilitě 4-chlorbutanalu je běžně používán derivát této látky s ochráněnou aldehydickou skupinou, např. acetal nebo adukt s NaHSO_3 .

Arylhidraziny se běžně připravují redukcí odpovídající diazoniové soli chloridem cínatým. Je známo, že takto připravené arylhydrazin hydrochloridy vykazují poměrně vysoký obsah soli cínu (viz např. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5854-5856, 1956). Hydrazin (III) připravený redukcí odpovídající diazoniové soli chloridem cínatým podle postupu uvedeného v *Tetrahedron* 57, 1041-1048, 2001 obsahuje 13 až 16 % cínu což odpovídá zhruba 16 až 22 % síranového popela. Použití takto znečištěného hydrazinu hydrochloridu (III) pro přípravu almotriptanu není vhodné, protože vysoký obsah solí cínu významně zvyšuje spotřebu Na_2HPO_4 při úpravě pH na optimální hodnotu pro konverzi hydrazinu (III) na indolový derivát (VII). Soli cínu při vyšším pH navíc nejsou rozpustné, jemná anorganická suspenze je hůře míchatelná a je také

velmi obtížně filtrovatelná.

Soli cínu lze ze surového hydrazinu hydrochloridu (III) odstranit uvolněním báze hydrazinu, jeho extrakcí do organického rozpouštědla a převedením na hydrochlorid. Tato operace je však časově i materiálově náročná.

Smícháním hydrochloridu hydrazinu (III) s 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonátem sodným (IV) ve vodě se překvapivě, a to velmi rychle a ve vysokém výtěžku vylučuje krystalická sůl, 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonát definovaný vzorcem (V), o vysoké chemické čistotě; anorganický podíl zůstává po utvoření soli (V) rozpuštěný ve vodě a snadno se tedy oddělí odfiltrováním produktu. Obdobná sůl se tvoří i s jinými organickými kyselinami, např. s kyselinou p-toluensulfonovou nebo benzensulfonovou.

Po rozpuštění soli (V) v organickém rozpouštědle, např. v methanolu, a přidáním silné kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové, se sůl (V) rozpadá, uvolňuje se 4-chlorbutanal, který spolu s hydrazinem (I) přechodně tvoří hydrazon (VI). Po úpravě pH a několikahodinovém refluxu vzniká indolový derivát (VII). V patentu ES 2 084 560, resp. v článku *Tetrahedron* 57, 1041-1048, 2001 popisují tento meziprodukt jako hnědou amorfni hmotu. Izolace je však pracná a náročná na čas i materiál (odpaření methanolu, extrakce do organického rozpouštědla a jeho následné odpaření). Navíc se do surového meziproduktu (VII) extrahuje i nezreagovaný 4-chlorbutanal, který může reagovat s meziproduktem (VII), což může snižovat výtěžek almotriptanu v následujícím kroku a zároveň zvyšovat obsah nečistot.

My jsme překvapivě zjistili, že pokud se meziprodukt (VII) neizoluje a do ochlazené reakční směsi se současně přikape roztok formaldehydu a tetrahydroboritanu sodného, získá se surový almotriptan ve vyšším výtěžku jako lehce nažloutlé sklo. Takto získaná báze almotriptanu se snadno převede na sůl s vhodnou kyselinou, např. D,L-jablečnan nebo dobře krystalující fumarát. HPLC čistota takto připravené soli je zhruba 92 %. Rekrystalizací těchto solí již nedochází k významnému zvyšování chemické čistoty.

Ad (2) Uvolnění báze almotriptanu z jeho soli se provádí ve vodném prostředí účinkem

vodného roztoku anorganické nebo organické báze, která je silnější než almotriptan, jako např. hydroxidy a uhličitany alkalických kovů nebo amoniak, popř. triethylamin. Báze almotriptanu se extrahuje do vhodného organického rozpouštědla, které je s vodou omezeně mísitelné. Je možno použít například ethylacetát, ethylmethylketon, isobutylmethylketon, toluen nebo jejich vzájemné směsi.

Báze almotriptanu uvolněná z fumarátu překvapivě snadno krystaluje z řady organických rozpouštědel. Detailním prozkoumáním krystalů jsme zjistili, že almotriptan báze krystaluje ve dvou krystalových modifikacích v závislosti na podmínkách krystalizace a použitém rozpouštědle (viz tabulka 1). Termodynamicky stabilnější polymorf označený A (viz RTG difraktogram na obr. 1 a DSC záznam na obr. 3) krystaluje ze stejné výchozí suroviny s vyšší čistotou než polymorf označený B (viz RTG difraktogram na obr. 2 a DSC záznam na obr. 4).

Tabulka 1 Vliv podmínek krystalizace báze almotriptanu na polymorfii a čistotu

Exp. číslo	Rozpouštědlo	Obsah almotriptanu	Kryst. forma	RRT* 0,41	RRT 0,79	RRT 1,2	RRT 1,3	RRT 1,5	Suma neč.
Výchozí materiál	Toluen	98,3 %	B	0,31 %	0,24 %	0,51 %	0,08 %	0,22 %	1,7 %
1	Toluen	99,3 %	B	0,06 %	0,26 %	0,16 %	0,06 %	0,06 %	0,68 %
2	EtOAc	99,0 %	B	0,12 %	0,23 %	0,33 %	0,08 %	0,08 %	1,0 %
3	2-propanol	99,4 %	B	0,10 %	0,21 %	0,16 %	0,07 %	0,05 %	0,60 %
4	Isobutyl-methylketon	99,2 %	B	0,07 %	0,24 %	0,17 %	0,05 %	0,05 %	0,78 %
5	Dioxan	99,7 %	A	-	0,12 %	0,05 %	-	-	0,27 %
6	Aceton	99,7 %	A	-	0,04 %	0,11 %	-	-	0,29 %
7	Butanon	99,5 %	A	-	0,16 %	0,18 %	-	-	0,40 %
8	Acetonitril	99,7 %	A	-	0,18 %	0,06 %	-	-	0,29 %
9	THF	99,8 %	A	-	0,14 %	-	-	-	0,21 %
10	EtOH	99,6 %	A	-	0,16 %	0,11 %	-	-	0,36 %

*RRT = relativní retenční čas vzhledem k almotriptanu při hodnocení HPLC čistoty

Tabulka 2 shrnuje charakteristické píky pro polymorfy A a B. Difrakční záznamy byly získány měřením na laboratorním RTG difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical v reflexním módu $\theta - \theta$ s měděnou rentgenkou CuK α ($\lambda=1.5402\text{\AA}$, 45kV/40mA), grafitovým monochromátorem, v rozsahu $2 - 40^\circ 2\theta$ s krokem $0,01^\circ 2\theta$.

Tabulka 2 Charakteristické píky odpovídající krystalové formě A a formě B almotriptanu báze

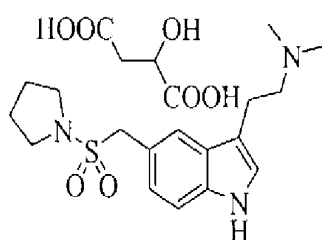
2theta	d	Irel
7,97	11,079	3,34
8,88	9,947	2,49
12,3	7,192	76,87
15,29	5,789	23,55
16,38	5,407	39,44
17,84	4,967	100
19,31	4,593	21,98
21,14	4,2	32,23
21,43	4,144	23,33
26,04	3,419	23,28
27,59	3,23	29,8

2theta	d	Irel
7,40	11,935	19,25
9,08	9,727	44,25
13,67	6,471	60,68
14,19	6,238	100
14,86	5,957	39,43
15,28	5,795	24,89
17,44	5,082	45,69
18,28	4,849	57,53
19,78	4,485	59,11
20,16	4,402	82,12
21,35	4,158	28,98
22,31	3,981	25,8
23,61	3,766	73,31
24,66	3,607	19,81
28,58	3,121	21,33

Charakteristické DSC záznamy odpovídající formě A a B jsou na obrázcích 3 a 4. DSC záznamy byly získány měřením na přístroji Perkin Elmer Pyris 1 DSC při rychlosti ohřevu 10 °C/min v proudu dusíku.

Jako vhodná rozpouštědla pro krystalizaci lze použít aromatické uhlovodíky (např. toluen), nižší ketony (např. aceton, butanon nebo isobutylmethylketon), nižší alkoholy C₁-C₄ (např. ethanol nebo 2-propanol), estery kyseliny octové (např. methyl-, ethyl- nebo isopropylester), cyklické ethery (např. tetrahydrofuran nebo dioxan), nebo acetonitril a jejich vzájemné směsi.

Vyčištěná báze almotriptanu je poté převedena na farmaceuticky akceptovatelnou sůl, s výhodou D,L-malát vzorce (II).



(II)

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje RTG záznam charakteristický pro krystalovou formu A almotriptanu báze.

Obrázek 2 představuje RTG záznam charakteristický pro krystalovou formu B almotriptanu báze.

Obrázek 3 představuje DSC záznam charakteristický pro krystalovou formu A almotriptanu báze.

Obrázek 4 představuje DSC záznam charakteristický pro krystalovou formu B almotriptanu báze.

Vynález je blíže osvětlen na následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonátu (V)

K roztoku 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu (III) (33 g, HPLC čistota 89 %, obsah cínu 13 %, síranový popel 20 %) ve vodě (80 ml) se přidá pevný 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonát sodný (IV) (21 g). Po 15 min míchání za laboratorní teploty se směs zchladí na 0 °C, vyloučená sůl (V) se odfiltruje a promyje ledovou vodou.

Výtěžek 31 g (89 % - počítáno na čistý hydrazin (III), HPLC čistota 96 %, síranový popel 4 %).

Příklad 2: Příprava 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin *p*-toluensulfonátu (IX)

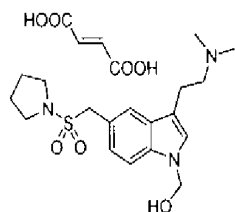
K roztoku 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu (III) (100 g, HPLC čistota 89 %, obsah cínu 13 %, síranový popel 20 %) ve vodě (200 ml) se přidá pevná kyselina *p*-toluensulfonová (51 g). Po 15 min míchání za laboratorní teploty se směs zchladí na 0 °C, vyloučená sůl se odfiltruje a promyje ledovou vodou.

Výtěžek 93 g (91 % - počítáno na čistý hydrazin (III), HPLC čistota 95 %, síranový popel 6 %).

Příklad 3: Příprava fumarátu almotriptanu (VIII)

K roztoku 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonátu (V) (31 g) v MeOH (300 ml) se při teplotě 20-25 °C přikape koncentrovaná kyselina chlorovodíková a roztok se míchá 30 min. Přídavkem roztoku Na₂HPO₄ (30 g v 90 ml vody) se pH upraví na hodnotu 4,6 až 4,9 a směs se 4 h refluxuje. Po ochlazení se přidá karborafin a směs se zfiltruje přes křemelinu. Přídavkem 10% vodného Na₂CO₃ (zhruba 70 ml) se upraví pH na hodnotu 7,0 až 7,5. K reakční směsi se při teplotě 10-15 °C během 1 hodiny současně přikape roztok 35 % vodného formaldehydu (70 ml v 70 ml methanolu a tetrahydroboritanu sodného (10 g v 140 ml vody). Směs se míchá ještě 20 až 30 min při teplotě 10-15 °C. Reakční směs se okyslíl přikapáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové na pH 5,0 až 5,5. Přidá se 1 g karborafinu a po 10 min se směs zfiltruje přes křemelinu. Pak se pH roztoku upraví na hodnotu 8 až 9 přídavkem 35% vodného čpavku. Pak se oddestiluje MeOH a produkt se extrahuje do ethylacetátu (3 x 100 ml). Roztok surového almotriptanu se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 2-propanolu (20 ml) a přikape se k roztoku kyseliny fumarové (4 g) v 2-propanolu (100 ml) vyhřátému na 45-50 °C. Směs se během 1h zchladí na 30 °C a míchá 1 hodinu při této teplotě. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí 2-propanolem.

Výtěžek 11,5 g (38 %), HPLC čistota 91,8 %, bt = 206-210 °C.

Příklad 4: Příprava fumarátu 1-hydroxymethyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indolu (X)

(X)

K roztoku 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonátu (V) (31 g) v MeOH (300 ml) se při teplotě 20-25 °C přikape koncentrovaná kyselina chlorovodíková a roztok se míchá 30 min. Přídavkem roztoku Na₂HPO₄ (30 g v 90 ml vody) se pH upraví na hodnotu 4,6 až 4,9 a směs se 4 h refluxuje. Po ochlazení se přidá karborafin a směs se zfiltruje přes křemelinu. Přídavkem 10% vodného Na₂CO₃ (zhruba 70 ml) se upraví pH na hodnotu 7,0 až 7,5. K reakční směsi se při teplotě 10-15 °C během 1 hodiny současně přikape roztok 35 % vodného formaldehydu (140 ml v 70 ml methanolu a tetrahydroboritanu

sodného (10 g v 140 ml vody). Směs se míchá ještě 6 hodin při teplotě 30 °C. Přidá se 1 g karborafinu a po 10 min se směs zfiltruje přes křemelinu. Pak se pH roztoku upraví na hodnotu zhruba 9 přidávkem 10% vodného Na₂CO₃. Pak se oddestiluje MeOH a produkt se extrahuje do ethylacetátu (3 x 100 ml). Roztok surového produktu se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethanolu (20 ml) a přikape se k roztoku kyseliny fumarové (4 g) v ethanolu (80 ml). Směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí ethanolem.

Výtěžek 14 g (30 %), HPLC čistota 93,4 %, bt = 72-80 °C.

Rekrytalizací z methanolu se získá sůl s poměrem báze:kyselina 2:1, bt = 186-193 °C.

Příklad 5: Příprava fumarátu almotriptanu (VIII)

Fumarát 1-hydroxymethyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indolu (10 g) se rozmíchá v 10% vodném Na₂CO₃ (100 ml) a volná báze se extrahuje do ethylacetátu. Extrakt se vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v methanolu (60 ml), k roztoku se přidá 30% roztok amoniaku (20 ml) a směs se míchá 8 hodin při laboratorní teplotě. Methanol se odpaří, volná báze almotriptanu se extrahuje do ethylacetátu. Roztok produktu se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethanolu (10 ml) a přikape se k roztoku kyseliny fumarové (2,4 g) v ethanolu (40 ml). Směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí ethanolem.

Výtěžek 7,4 g (80 %), HPLC čistota 91,7 %, bt = 207-211 °C.

Příklad 4: Příprava krystalické báze almotriptanu (I) - polymorf A

Almotriptan fumarát (22 g, HPLC čistota 91,6 %) se rozmíchá ve směsi 10% vodného Na₂CO₃ (150 ml) a ethylacetátu (100 ml). Organická fáze se oddělí, vysuší a zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v acetonu (15 ml). Po naočkování se směs míchá 2 hodiny při teplotě 10 °C. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí vychlazeným acetonem.

Výtěžek 10,5 g (66 %), HPLC čistota 99,2 %, bt = 109-110 °C.

Příklad 5: Příprava krystalické báze almotriptanu (I) - polymorf A

Almotriptan báze (10 g, HPLC čistota 99,2 %) se rozpustí v butanonu (20 ml) při teplotě 80 °C. Roztok se zchladí na teplotu 40 až 50 °C, naočkuje a nechá pozvolna zchladnout na teplotu 20 °C. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí vychlazeným butanonem.

Výtěžek 7,5 g (75 %), HPLC čistota 99,7 %, bt = 109-111 °C.

Příklad 6: Příprava krystalické báze almotriptanu (I) - polymorf B

Almotriptan fumarát (22 g, HPLC čistota 91,6 %) se rozmíchá ve směsi 10% vodného Na₂CO₃ (150 ml) a ethylacetátu (100 ml). Organická fáze se oddělí, vysuší a zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v toluenu (30 ml). Po naočkování se směs míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí toluenem.

Výtěžek 13,1 g (81 %), HPLC čistota 97,6 %, bt = 104-106 °C.

Příklad 7: Příprava krystalické báze almotriptanu (I) - polymorf A

Almotriptan fumarát (22 g, HPLC čistota 91,6 %) se rozmíchá ve směsi 10% vodného Na₂CO₃ (150 ml) a ethylacetátu (100 ml). Organická fáze se oddělí, vysuší a zahustí odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethanolu (20 ml). Po naočkování se směs míchá 2 hodiny při teplotě 10 °C. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí vychlazeným ethanolom.

Výtěžek 11,7 g (72 %), HPLC čistota 99,6 %, bt = 110-111 °C.

Příklad 8: Příprava D,L-malátu almotriptanu (II)

Báze almotriptanu (10 g, HPLC čistota 99,7 %) se rozpustí v MeOH (15 ml) při teplotě 40 °C a přikape se k roztoku kyseliny D,L-jablečné (4 g) v MeOH (30 ml) zahřátému na 40 °C. Směs se nechá zvolna zchladnout na 20 °C a míchá se ještě 1 hodinu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí MeOH.

Výtěžek 13 g (93 %), HPLC čistota 99,9 %, bt = 169-171 °C.

Hodnocení chemické čistoty

Kolona: Gemini C18 110A (150 x 4,6 cm, 3 µm)

Teplota kolony: 30 °C

Mobilní fáze: A: 0,01M fosfátový pufr (pH 10); B: methanol

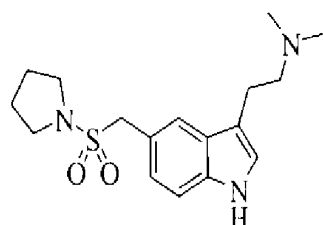
Eluce:

Time	A	B
0	80	20
2	80	20
25	30	70
35	30	70
36	80	20
40	80	20

Průtok: 1,0 ml/min
Detekce: UV 227 nm
Detekční limit: 0,01 %

PATENTOVÉ NÁROKY

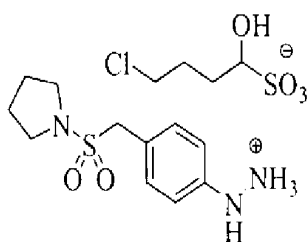
1. Způsob přípravy a čištění 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indolu vzorce (I)



(I)

vyznačující se tím, že

- (a) 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin se převede reakcí s organickou nebo anorganickou kyselinou na sůl nerozpustnou nebo málo rozpustnou ve vodě, která se převede na 3-(2-aminoethyl)-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)indol, jenž se dále bez izolace převede na roztok báze almotriptanu, který s organickou nebo anorganickou kyselinou poskytne krystalickou sůl almotriptanu,
 - (b) sůl almotriptanu se převede na almotriptan bázi, která z roztoku vypadává v krystalickém stavu,
 - (c) báze almotriptanu se čistí její krystalizací z organického rozpouštědla.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni (a) surová báze almotriptanu připraví reakcí 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu nebo jeho soli s organickou nebo anorganickou kyselinou s alkalickou solí funkčního derivátu 4-chlorbutanal, přechodně vzniklá hydrazoniová sůl vzorce (VI) se převede na 3-(2-aminoethyl)-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)indol, který se bez předchozí izolace v posledním kroku methyduje působením roztoku formaldehydu a NaBH₄ za vzniku almotriptanu.
3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že se izoluje sůl vzorce (V)

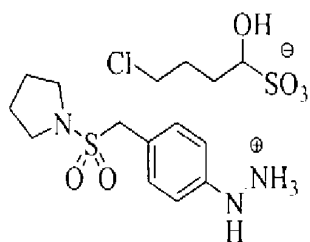


(V)

vzniklá smícháním hydrochloridu 4-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazinu a 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonátu sodného nebo draselného.

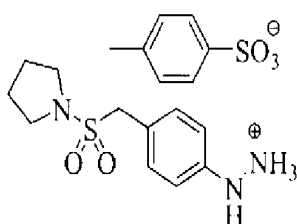
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni (a) surová báze almotriptanu převede působením kyseliny fumarové na sůl v organickém rozpouštědle.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že je rozpouštědlo zvoleno z methanolu, ethanolu, n-butanolu nebo 2-propanolu.
6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni (b) na sůl almotriptanu podle nároku 1 působí vodným roztokem báze, silnější než almotriptan, načež se almotriptan báze extrahuje do organického rozpouštědla.
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se uvolnění almotriptanu báze provádí působením vodného roztoku KOH, NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃ nebo amoniaku a že se jako organické rozpouštědlo pro extrakci látky (I) použije ethylacetát, ethylmethylketon, isobutylmethylketon, toluen nebo jejich vzájemné směsi.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se almotriptan báze z organického rozpouštědla krystalizuje.
9. Způsob nároku 8, vyznačující se tím, že se krystalizace provádí zahuštěním, ochlazením roztoku nebo kombinací obou procesů.
10. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni (b) báze almotriptanu vzorce (I) překrystaluje z rozpouštědla ze skupiny aromatických uhlovodíků, ketonů, alkoholů, etherů nebo esterů či nitrilu kyseliny octové.

11. Způsob podle nároku 10, vyznačující se tím, že se pro krystalizaci báze almotriptanu vzorce (I) použije jako rozpouštědlo toluen, aceton, butanon, isobutylmethyleketon, acetonitril, methanol, ethanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahydrofuran, dioxan, methyl-, ethyl- nebo isopropylester kyseliny octové.
12. Krystalický 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indol vzorce (I).
13. Krystalický 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indol vzorce (I) podle nároku 12, mající hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ v RTG difraktogramu 12,30; 16,38; 17,84; 21,14 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, tj. polymorf A.
14. Krystalický 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indol vzorce (I) podle nároku 12, mající hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ v RTG difraktogramu 7,40; 9,08; 14,19; 20,16; 23,61 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, tj. polymorf B.
15. Krystalický 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indol vzorce (I) podle nároku 12, mající v termogramu získaném diferenční skenovací kalorimetrií DSC pík fázové přeměny při $109,5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (peak) při rychlosti ohřevu 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ v proudě dusíku, tj. polymorf A.
16. Krystalický 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1-pyrrolidinylsulfonylmethyl)-1*H*-indol vzorce (I) podle nároku 12, mající v termogramu získaném diferenční skenovací kalorimetrií DSC majoritní pík fázové přeměny při $105,5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (peak) a minoritní pík fázové přeměny při $115,2 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (peak) při rychlosti ohřevu 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ v proudě dusíku, tj. polymorf B.
17. 4-(1-Pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin 4-chlor-1-hydroxybutan-1-sulfonát definovaný vzorcem (V)



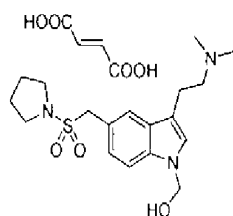
(V)

18. 4-(1-Pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin p-toluensulfonát definovaný vzorcem (IX)

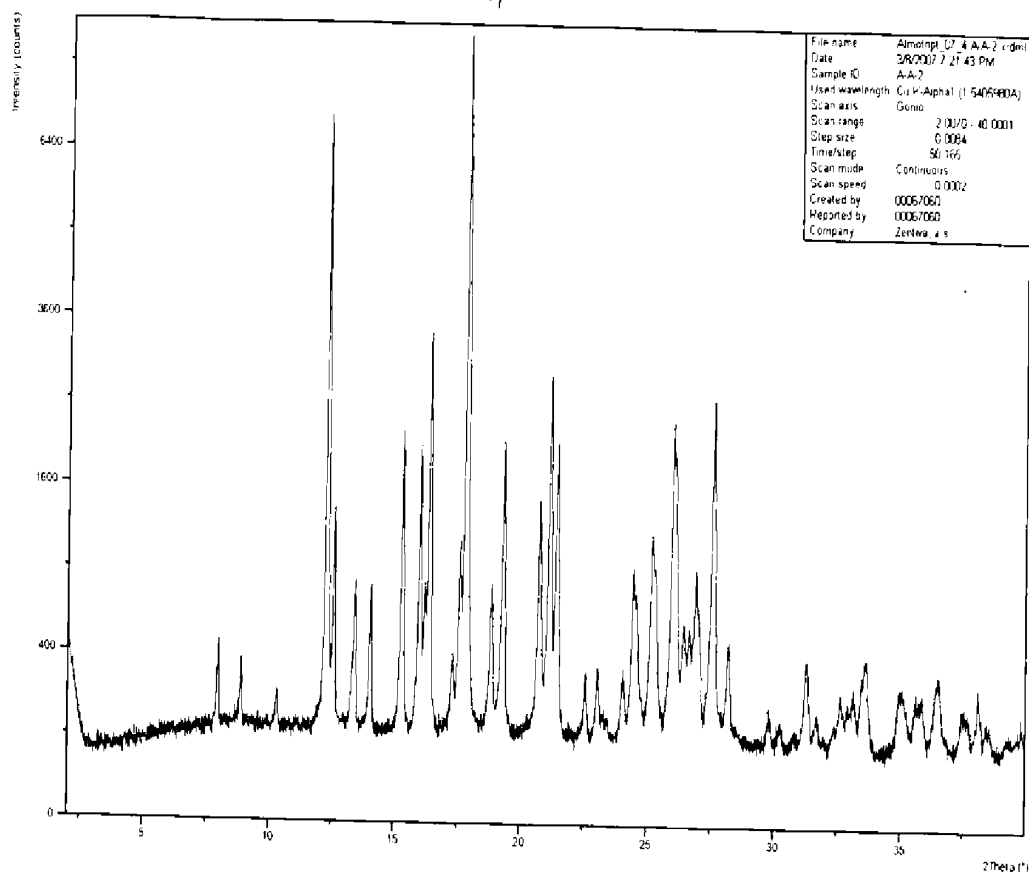


(IX)

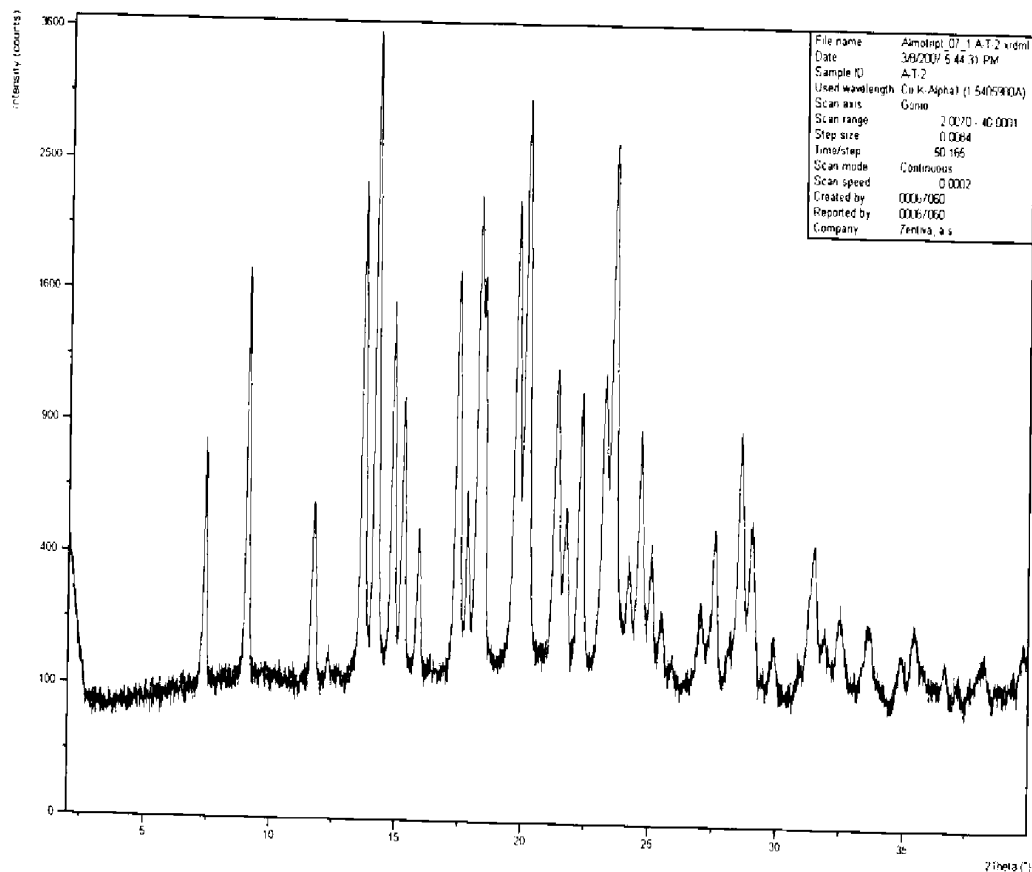
19. 4-(1-Pyrrolidinylsulfonylmethyl)fenylhydrazin benzensulfonát definovaný vzorcem (X)



(X)



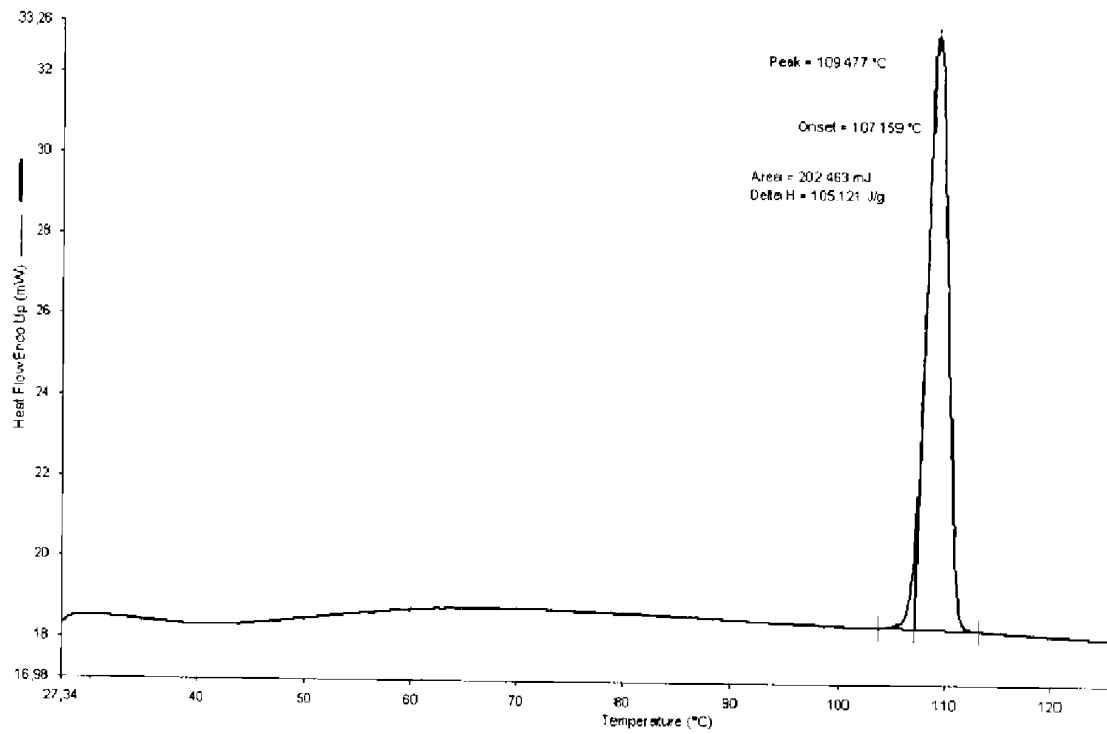
Obr. 1



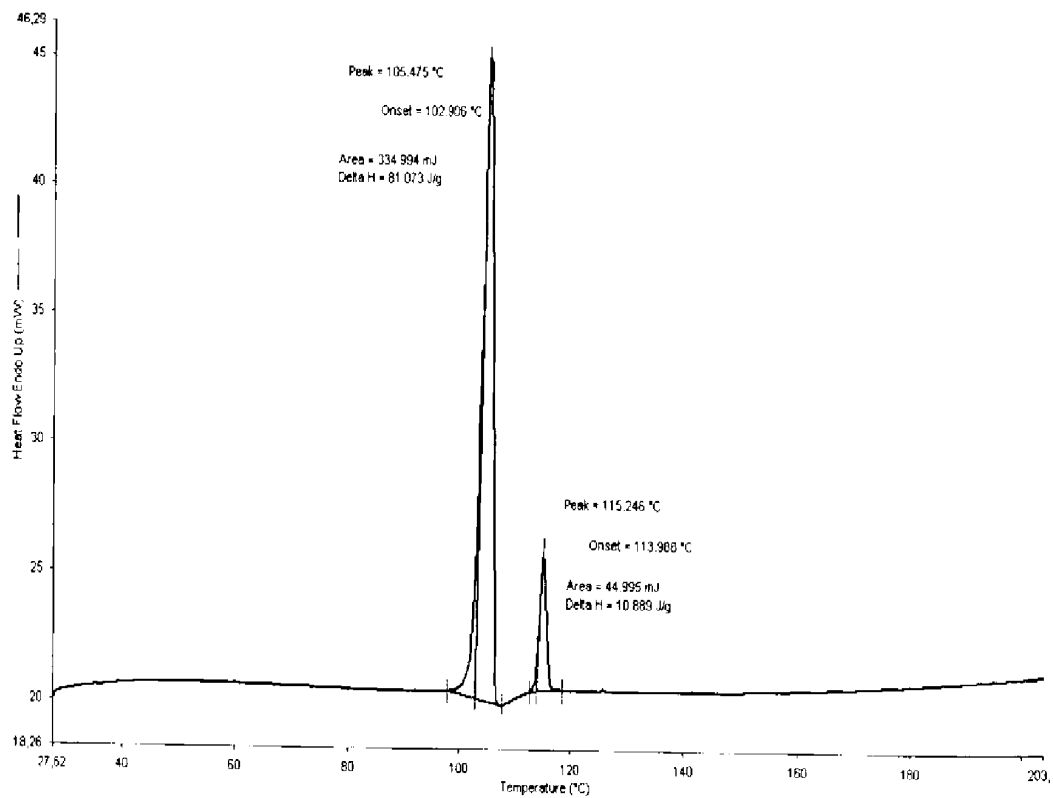
Obr. 2

20
2/2

13.08.07



Obr. 3



Obr. 4