PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2004-65

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :
C 07 D 307/87
A 61 K 31/343

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.02.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/0204607**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/003832**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/072565**

(71) Přihlašovatel:
MATRIX LABORATORIES LIMITED, Secunderabad, IN

(72) Původce:
Chunchu Venkata Ramana Rao, Hyderabad, IN
Chava Satyanarayana, Hyderabad, IN
Bodepudi Hari Babu, Hyderabad, IN
Abbineni Jyothi Basu, Hyderabad, IN

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha 4, 14000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby citalopramu

(57) Anotace:
Toto řešení se týká způsobu výroby solí citalopramu ve vysoké čistotě. pečlivým výběrem rozpouštědel a pečlivou regulací hodnoty pH lze isolovat soli citalopramu bez přítomnosti 5-chlor-citalopramu, 5-brom-citalopramu, desmethyl-citalopramu a 5-karboxamidu citalopramu.

CZ 2004 - 65 A3

14.01.04
PV 2004-65

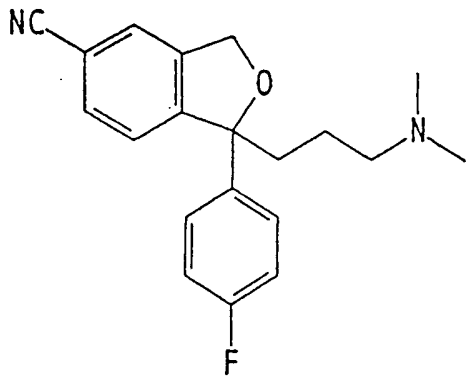
Způsob výroby citalopramu

Oblast techniky

Tento vynález se týká citalopramu, zvláště solí citalopramu a způsobu výroby uvedených solí ve velmi vysoké čistotě.

Dosavadní stav techniky

Citalopram je dobře známé antidepresivní léčivo, které je na trhu dlouhou dobu. Má následující strukturu



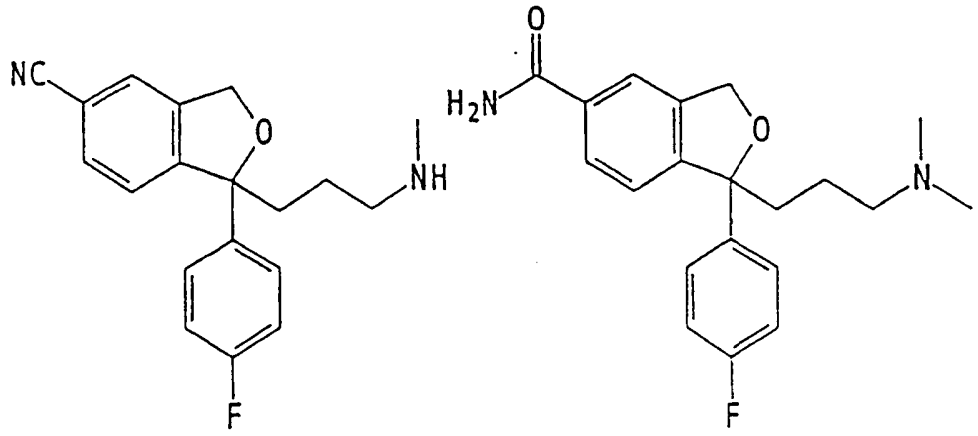
Citalopram je selektivní, centrálně působící inhibitor vychytávání serotoninu (5-hydroxytryptamin: 5-HT) a tedy mající antidepresivní aktivitu. Antidepresivní aktivita této sloučeniny byla popsána v četných publikacích. Citalopram je dále popsán jako látka, která vykazuje potenciál při léčení demence a cerebrovaskulárních poruch.

Citalopram byl poprvé popsán v USA patentu č. 4 136 193, který popisuje četné způsoby jeho přípravy. Jakmile se jednou vyrobí, citalopramová báze se obvykle převede na sůl konvenčními způsoby, i když se může používat jako volná báze. Zvláště výhodné jsou hydrobromidové soli, jelikož jsou orálně dostupné.

Od publikování shora uvedeného USA patentu byly navrženy četné další způsoby výroby citalopramu. V mnoha z nich, stejně jako ve shora uvedeném USA patentu, poslední stupeň tohoto způsobu zahrnuje konverzi skupiny jiné než je kyanová skupina v poloze 5 ftalamového kruhu na 5-kyanovou skupinu. S výhodou se tato konverze provádí z bromového analogu.

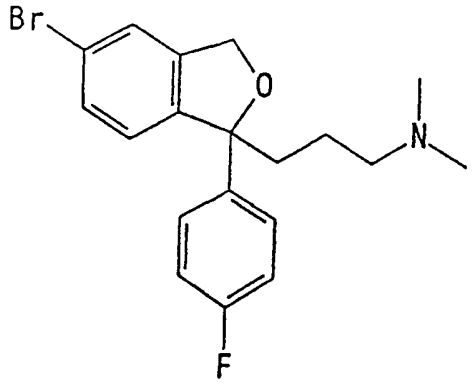
Jak je však dobře známo, během kyanační reakce se nevyhnutelně tvoří nečistoty. Tyto nečistoty se obtížně oddělují od žádaného konečného produktu. Nečistoty přetrvávají také z časných stadií syntézy a jsou proto potřebné intenzivní způsoby čištění.

Jestliže konečné stadium výroby citalopramu zahrnuje kyanaci 5-bromového analogu na odpovídající nitril, hlavní nečistoty, se kterými se setkáváme, jsou

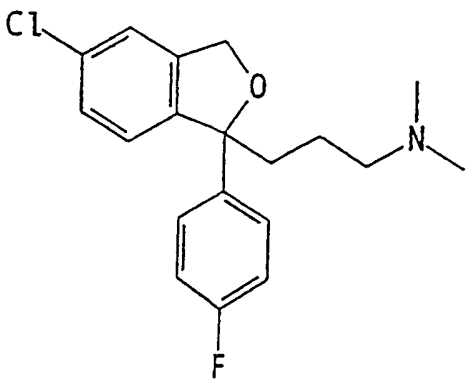


5-brom-citalopram

5-chlor-citalopram



desmethyl-citalopram



5-karboxamid citalopramu

V oblasti techniky jsou již známy různé způsoby čištění surové citalopramové směsi vyrobené takovou kyanační reakcí. Například britský spis č. 2 356 199 popisuje, že se nečistoty mohou odstranit použitím konvenční techniky filmové destilace. Surová báze se jednoduše destiluje použitím například zařízení pro tenkou filmovou destilaci. Získá se tak čistší citalopramový materiál. Produkt báze se pak může převést na sůl. Britský patentový spis č. 2 357 762 popisuje alternativní způsob, při němž se surová volná báze jednoduše před konverzí na sůl překrystaluje.

Stále však existuje potřeba zajistit účinné a ekonomičtější způsoby čištění, zvláště pro použití v průmyslovém měřítku, kdy může být například použití destilační aparatury prohibičně drahé.

Autoři předloženého vynálezu nyní nalezli alternativní a rychlý způsob isolování čistších citalopramových solí v podstatě bez přítomnosti shora uvedených nečistot bez použití krystalizačních technik spotřebovávajících čas nebo drahých zařízení pro filmovou destilaci. Autoři předloženého vynálezu zjistili, že pečlivým výběrem rozpouštědel a pečlivou manipulací pH se mohou citalopramové soli isolovat ve velmi vysoké čistotě v nepřítomnosti hlavních nečistot, 5-chlor-citalopramu, 5-brom-citalopramu, desmethyl-citalopramu a 5-karboxamidu citalopramu.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu tohoto vynálezu se získává způsob výroby soli citalopramu, podle kterého se:

A) citalopram rozpustí v rozpouštědle, které je vybráno z acetonu, alkoholu, toluenu nebo jejich směsí, a přidá se kyselina šťavelová,

B) oddělí se vysrážený šťavelan citalopramu, např. filtrací,

C) uvedený šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze v takovém množství, které je postačující pro to, aby se uvolnil citalopram, např. na pH 9 až 10,

D) uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří,

popřípadě se zopakují stupně ad A) až ad D),

zopakují se stupně ad A) a ad B) a následně

E) uvedený šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze na pH 6 až 7,

F) přidá se rozpouštědlo vybrané z toluenu, cyklohexanu, hexanu, heptanu, isopropyletheru, xylenu nebo jejich směsí a isoluje se vodná fáze,

G) k uvedené vodné fázi se přidá báze v dostatečném množství pro to, aby se uvolnil citalopram, uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří, a

H) uvedený citalopram se rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, přidá se kyselina a oddělí se vysrážená citalopramová sůl.

Podle jiného aspektu tento vynález zahrnuje způsob oddělení desmethyl-citalopramu ze surové směsi s citalopramovou bází, podle kterého

A) citalopram se rozpustí v rozpouštědle vybraném z acetonu, alkoholu, toluenu nebo jejich směsí a přidá se kyselina šťavelová,

B) oddělí se vysrážený šťavelan citalopramu,

C) uvedený šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze v takovém množství, aby se uvolnil citalopram, např. na pH 9 až 10,

D) uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří, a

popřípadě se zopakují stupně ad A) až ad D).

Podle ještě dalšího aspektu tohoto vynálezu se získává způsob oddělení 5--chlor-citalopramu a 5-brom-citalopramu ze surové směsi šťavelanu citalopramu, podle kterého

E) šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze na pH 6 až 7, a

F) přidá se rozpouštědlo vybrané z toluenu, cyklohexanu, hexanu, heptanu, isopropyletheru, xylenu nebo jejich směsí a isoluje se vodná fáze.

Podle jiného aspektu předloženého vynálezu se získává způsob oddělení 5--karboxyamidu ze surové směsi citalopramu, podle kterého

H) citalopram se rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, přidá se kyselina a oddělí se vysrážená citalopramová sůl, např. filtrací.

Podle ještě jiného aspektu tento vynález poskytuje citalopram nebo jeho soli získané způsoby podle vynálezu. stejně jako jejich použití v lékařství a farmaceutické soli, které je obsahují.

Pojem "citalopram", jak je zde používán, znamená volnou bázi citalopramu.

V části ad A) způsobu podle vynálezu by se surová citalopramová báze měla s výhodou rozpustit v acetonu. Bez omezení teorií se předpokládá, že desmethyl--citalopram se odstraňuje v rozpouštědle promýváním ve stupni ad B), když se isoluje sůl šťavelanu citalopramu. Bylo zjištěno, že k nejúčinnějšímu odstranění desmethyl-citalopramu dochází tehdy, když se jako rozpouštědlo použije aceton.

Isolace vyčištěného šťavelanu citalopramu ve stupni ad B) se může provádět tak, že se například provede filtrace nebo odstřeďování nebo jiná konvenční technika oddělení pevné látky od kapaliny. Šťavelan citalopramu se vysráží (je nerozpustný v použitém organickém rozpouštědle). Isolace by se neměla provádět odpařením organické fáze, protože desmethyl-citalopram by se, ovšem, tímto způsobem neodstranil.

Báze použitá pro uvolnění citalopramu z jeho šťavelanu ve stupni ad C) může znamenat jakoukoliv konvenční bázi, která je slučitelná s citalopramem. Mezi vhodné báze patří NaOH, KOH a různé organické báze. Jako báze je však výhodné používat amoniak. pH roztoku ve stupni ad C) by mělo být zvýšeno na takovou hodnotu, která by byla dostatečná pro zajištění toho, aby se báze citalopramu uvolnila. Potřebné pH bude snadno zjistitelné zručným chemikem. Je však výhodné, aby pH bylo upraveno na hodnotu mezi 8,5 a 10, zvláště mezi 9,0 a 9,5, nejvýhodněji 9,0 až 9,2. Hodnotu pH lze ovšem sledovat použitím standardních indikátorů nebo jiným zařízením pro měření pH.

Uvolněná volná báze citalopramu může být extrahována z vodného roztoku standardním organickým rozpouštědlem (stupeň D). Nejvýhodnějším v tomto stupni je toluen, i když by se se stejným úspěchem mohla použít jiná uhlovodíková rozpou-

štědla, jako je xylen, hexan, heptan atd. Vytvořená organická fáze by měla být oddělena jednoduše způsobem oddělení vrstev. Rozpouštědlo může být potom oddestilováno jednoduchou destilací nebo za sníženého tlaku. Konvenčně se však rozpouštědlo odstraňuje za atmosférického tlaku tak, aby se uvolněný citalopram uchoval jako olej. Tím, že se použije odpaření za atmosférického tlaku, pravděpodobně zůstanou nějaké stopy rozpouštědla (možná až 10 %), čímž se uvolněný citalopram uchová ve formě oleje.

Aby se odstranily jakékoliv zbývající stopy desmethyl-citalopramu, může být nutné opakovat tvorbu šťavelanu a následné stupně uvolnění báze (ad A) až ad D)).

Bez ohledu na teorii se předpokládá, že další hlavní nečistoty, brom/chlor--citalopram, lze odstranit pečlivým regulováním pH a následujícím promytím v příslušných rozpouštědlech.

Aby se tyto nečistoty podle vynálezu odstranily, je nutné přidat šťavelan citalopramu do vody a upravit pH tohoto roztoku na hodnotu 6 až 7, s výhodou na 6,2 až 7 (stupeň E). A opět bází může být jakákoliv báze vhodná pro tento úkol, např. jak je shora popsáno u stupně ad C), výhodnou bází je však amoniak.

Autoři vynálezu překvapivě zjistili, že při tomto pH šťavelan citalopramu zůstává v podstatě ve formě soli, ale soli chlor- a brom-meziproduktů mají tendenci přecházet zpět na odpovídající báze. Organickým promytím (stupeň F) byla překvapivě prokázána možnost odstranit tyto nečistoty v organických promytích, přičemž se žádaný produkt udržuje ve vodné fázi. Organické promývací rozpouštědlo s výhodou znamená konvenčně toluen, cyklohexan, hexan, heptan, isopropylether, xylen nebo jejich směsi. Ve výhodném povedení toto rozpouštědlo znamená toluen, cyklohexan nebo jejich směs.

Po odstranění nečistot v organické fázi se potom vodná vrstva může zcela zalkalizovat a volná báze citalopramu se extrahuje organickým rozpouštědlem pro následující převedení na žádanou sůl citalopramu (stupeň G). Rozpouštědlem, které se používá pro extrahování uvolněného citalopramu, může opět být jakékoliv

rozpouštědlo vhodné pro tento úkol, např. ta rozpouštědla, která jsou shora popsána u stupně ad D).

Nejvýhodnějším je v tomto případě opět toluen, i když se stejně úspěšně mohou použít jiná uhlovodíková rozpouštědla, jako je xylen, hexan, heptan atd. Rozpouštědlo se pak může odpařit jednoduchou destilací nebo za sníženého tlaku. Konvenčně se však rozpouštědlo odstraní za atmosférického tlaku tak, aby se uvolněný citalopram uchoval jako olej. Tím, že se použije odpaření za atmosférického tlaku, pravděpodobně zůstanou nějaké stopy rozpouštědla (možná až 10 %), čímž se uvolněný citalopram uchová ve formě oleje.

Autoři vynálezu předpokládají, že se během konečného stupně, tj. převedení na žádanou sůl, mohou odstranit nečistoty 5-karboxyamidu citalopramu.

Toto se dosáhne tak, že se citalopram rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, zvláště v isopropylalkoholu nebo methanolu. Potom se přidá činidlo tvořící vodnou fázi, tj. kyselina. Vytvoří se sůl citalopramu (stupeň H). Krystaly této soli citalopramu se mohou isolovat konvenčně filtrací nebo odstřeďováním, ale nečistota 5-karboxyamidu citalopramu zůstane v organické fázi a je tudíž překvapivě snadné je odstranit ve vodné fázi.

Solí, která se má vyrobit, je s výhodou hydrobromid, hydrochlorid nebo šťavelan.

Způsob čištění podle předloženého vynálezu je zvláště vhodný pro výrobu hydrobromidu citalopramu, když se směs citalopramu vyrobí kyanací 5-brom-citalopramu. Tento způsob je však stejně vhodný pro čištění surového citalopramu vyrobeného jakýmkoliv jiným způsobem. Další takové způsoby jsou popsány například v evropské patentové přihlášce č. A 171 943.

Kyanace brom-citalopramu se snadno provádí použitím například kyanidu sodného nebo s výhodou kyanidu měďnatého. Brom-citalopram sám lze vyrábět četnými způsoby, například tak, jak je popsáno v USA patentu č. 4 136 193.

Podle povahy přítomných nečistot může být možné vynechat některé z těchto stupňů čištění způsobem podle vynálezu. Jestliže tedy není v surové směsi citalopramu přítomen žádný desmethyl-citalopram, je možné vynechat stupně ad A) až ad D) a jednoduše odstranit další nečistoty podle popisu ve stupních ad E) až ad H). Toto tvoří další aspekt předloženého vynálezu. Podobně - jestliže není přítomna nečistota 5-karboxyamidu citalopramu, potom konverze na žádanou sůl se může provést bez stupně ad H). Předložený vynález tedy poskytuje způsob, jak je popsáno ve stupních ad A) až ad G) a stupních ad A) až ad D) s následujícím stupněm ad H).

Soli citalopramu vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou převést na farmaceutické přípravky tak, jak je dobře známo v oblasti techniky. Tyto přípravky mohou mít formu tablet, které se mohou vyrobit smícháním účinné složky s obvyklými přísadami a/nebo ředidly a následujícím vylisováním směsi na konvenčním tabletovacím zařízení. Mezi příklady přísad nebo ředidel patří: kukuřičný škrob, bramborový škrob, talek, stearát hořečnatý, želatina, laktosa, gumy a podobné. Mohou se používat jakákoliv další adjuvans nebo přísady, barviva, aromatická činidla, ochranná činidla, činidla maskující chuť atd., pokud jsou slučitelná s účinnou složkou.

Účinná složka se může vyrábět také jako roztok pro injekce, který se může připravit tak, že se účinná složka a možné přísady rozpustí v části rozpouštědla pro injekci, s výhodou ve sterilní vodě, roztok se upraví na žádaný objem, steriluje se a naplní se do vhodných ampulek nebo lékovek. Opět se může použít jakákoliv vhodná přísada konvenčně používaná v oblasti techniky, jako jsou činidla ovlivňující tonicitu, ochranná činidla, antioxidační činidla atd.

Množství citalopramu podávaného pacientovi závisí na stavu pacienta a bude snadno stanoveno zručným lékařem. Tablety mohou však obsahovat například 20mg nebo 40mg dávky.

Citalopram se může podávat samotný s jakýmkoliv dalším farmaceutickým činidlem, se kterým je slučitelný. Do prostředků s citalopramem se ovšem mohou přidávat další účinné složky, jak je dobře známo v oblasti techniky.

Tento vynález bude díle popsán odkazem na následující neomezující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Šťavelan 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-karbonitrilu (šťavelan citalopramu)

Citalopram se vyrobí v podstatě tak, jak je popsáno v příkladu 2 USA patentu č. 4 136 193, i když se místo benzenu použije toluen. 100 g citalopramu (0,30 molu) s obsahem desmethyl-citalopramu až 5,0 % hmotn. se přidá k acetonu (300 ml) a výsledný roztok se míchá 15 minut při 40 °C. Ke shora uvedenému čirému roztoku se přidá kyselina šťavelová (40 g, 0,31 molu) rozpuštěná v acetonu (300 ml) a výsledná směs se zahřeje na 50 až 55 ° C. Tato směs se ochladí. Bílé krystaly titulní sloučeniny se za teploty místnosti odfiltrují a suší se 6 hodin při 60 ° C za atmosférického tlaku.

Šťavelan citalopramu vyrobený podle příkladu 1 (105 g, 0,25 molu) se suspenduje ve vodě (525 ml). pH se přidáním amoniaku upraví na hodnotu 9,0 až 9,2. Tato směs se míchá 30 minut a extrahuje se dvakrát toluenem (250 ml). Organické fáze se odstraní a promyjí se vodou (100 ml). Toluenová vrstva se ve vakuu zahustí. Ke zbytku se přidá aceton (300 ml) a tato směs se míchá 15 minut

při 40 °C. Ke shora uvedenému čirému roztoku se přidá kyselina šťavelová (33 g, 0,26 molu) rozpuštěná v acetonu (300 ml) a tato směs se zahřeje na 50 až 55 ° C. Bílé krystaly titulní sloučeniny se za teploty místnosti odfiltrují a suší se 6 hodin při 60 ° C za atmosférického tlaku.

Výtěžek 90 g (85 % hmotn.). Obsah desmethyl-citalopramu byl menší než 0,1 % hmotn.

Příklad 2

Hydrobromid 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5--karbonitrilu (hydrobromid citalopramu)

Šťavelan 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydrobenzofuran--5-karbonitrilu (90 g, 0,21 molu) vyrobený podle příkladu 1 se suspenduje ve vodě (500 ml) a pH tohoto roztoku se přidáním amoniaku (20 až 25%) upraví na hodnotu 6,2 až 7,0 (přibližně 20 ml). Tento roztok se míchá 15 minut. Shora uvedený roztok se promyje toluenem (6 x 50 ml) a organické fáze se odstraní. Ke zbývající vodné fázi se přidá amoniak (20 až 25%), aby se pH upravilo na hodnotu 9,0 až 9,2. Tato směs se míchá 15 minut a extrahuje se toluenem (2 x 250 ml). Organické fáze se promyjí roztokem NaCl (100 ml, 10%) a toluen se ve vakuu odstraní. Zůstane olejovitý zbytek. K tomuto zbytku se přidá 350 ml isopropylakoholu a čirý roztok se zfiltruje přes Celite(R). Ke zbývajícímu čirému roztoku se přidá 35 g 48% (hmotn.) vodné kyseliny bromovodíkové. Tato směs se míchá 1 hodinu při 50 °C. Po ochlazení na 20 °C se krystaly odfiltrují a vysuší.

Výtěžek 75 g (85 % hmotn.). Čistota: 99,7 % hmotn.

14.01.04
PV 2004-65

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby soli citalopramu, vyznačující se tím, že

A) citalopram se rozpustí v rozpouštědle, které je vybráno z acetonu, alkoholu, toluenu nebo jejich směsí, a přidá se kyselina šťavelová,

B) oddělí se vysrážený šťavelan citalopramu, např. filtrací,

C) uvedený šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze v takovém množství, které je postačující pro to, aby se uvolnil citalopram,

D) uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří,

popřípadě se zopakují stupně ad A) až ad D),

zopakují se stupně ad A) a ad B) a následně

E) šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze na pH 6 až 7,

F) přidá se rozpouštědlo vybrané z toluenu, cyklohexanu, hexanu, heptanu, isopropyletheru, xylenu nebo jejich směsí a isoluje se vodná fáze,

G) k uvedené vodné fázi se přidá báze v dostatečném množství pro to, aby se uvolnil citalopram, uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří, a

H) citalopram se rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, přidá se kyselina a oddělí se vysrážená citalopramová sůl.

2. Způsob oddělení desmethyl-citalopramu ze surové směsi s bází citalopramu, vyznačující se tím, že

A) citalopram se rozpustí v rozpouštědle vybraném z acetonu, alkoholu, toluenu nebo jejich směsí a přidá se kyselina šťavelová,

B) oddělí se vysrážený šťavelan citalopramu,

C) šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze v takovém množství, které je postačující pro to, aby se uvolnil citalopram,

D) uvolněný citalopram se extrahuje organickým rozpouštědlem, isoluje se organická fáze a rozpouštědlo se odpaří, a

popřípadě se zopakují stupně ad A) až ad D).

3. Způsob oddělení 5-chlor-citalopramu a 5-brom-citalopramu ze surové směsi se šťavelanem citalopramu, vyznačující se tím, že

E) šťavelan citalopramu se suspenduje ve vodě a přidá se báze na pH 6 až 7, a

F) přidá se rozpouštědlo vybrané z toluenu, cyklohexanu, hexanu, heptanu, isopropyletheru, xylenu nebo jejich směsí a isoluje se vodná fáze.

4. Způsob oddělení 5-karboxyamidu ze surové směsi citalopramu, vyznačující se tím, že

H) citalopram se rozpustí v alkoholovém rozpouštědle, přidá se kyselina a oddělí se vysrážená sůl.

5. Citalopram nebo jeho soli získané způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje citalopram nebo jeho sůl podle nároku 5.

Zastupuje: