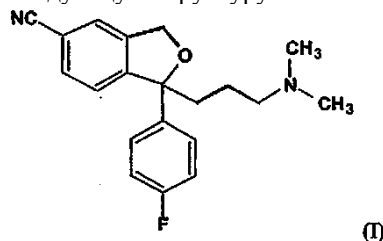


Настоящее изобретение касается эсциталопрама, являющегося S-энантиомером хорошо известного антидепрессанта циталопрама, представляющего собой (S)-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-5-изобензофуранкарбонитрил, в форме гидробромида, а также способа получения указанного соединения.

#### Обоснование изобретения

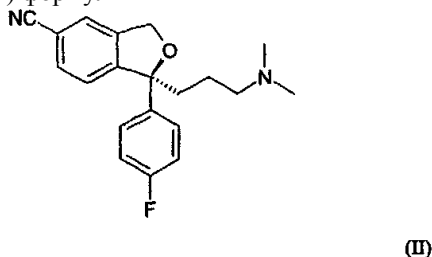
Циталопрам является хорошо известным антидепрессантом, поступающим в продажу в течение нескольких последних лет и имеющим следующую структуру:



Это избирательный ингибитор обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамин; 5-НТ), центрального действия, обладающий, следовательно, антидепрессантными свойствами. Циталопрам впервые описан в патенте DE 2657013, соответствующем патенту США № 4136193.

Диол, 4-[4-(диметиламино)-1-(4'-фторфенил)-1-гидрокси-1-бутил]-3-(гидроксиметил)бензонитрил и применение указанного соединения в качестве промежуточного соединения при получении циталопрама описаны, например, в патенте США № 4650884.

S-энантиомер (эсциталопрам) формулы



и антидепрессивное действие указанного энантиомера описаны в патенте США № 4943590. Патентная заявка EP № 1200081 описывает применение эсциталопрама для лечения невротических нарушений, а WO 02/087566 описывает применение эсциталопрама для лечения больных депрессией, у которых использование общепринятых SSRIs оказалось неэффективным, и для лечения ряда других нарушений.

Способы получения эсциталопрама описаны в патенте США № 4943590 и ряде других патентных заявок.

Эта заявка также описывает свободное основание эсциталопрама в виде масла, соль эсциталопрама и щавелевой кислоты, кислотно-аддитивную соль эсциталопрама и палмовой кислоты и L-(+)-винной кислоты. По причине токсичности кислотно-аддитивные соли палмовой кислоты не подходят для применения в фармации.

Эсциталопрам выпускается в настоящее время в качестве антидепрессанта, и возникла потребность в альтернативных солях эсциталопрама.

В поиске солей, подходящих для фармацевтической композиции, изучено свыше 30 органических и неорганических кислот в различных системах растворителей и в различных условиях. Эти кислоты дают либо масла, либо аморфные твердые вещества с характеристиками гигроскопичности, изменяющимися от умеренных до высоких. Не было получено негигроскопичных кристаллических твердых веществ с монокарбоновыми органическими кислотами, и эти кислоты образуют большей частью масла. Двух- и трехосновные органические кислоты дают аморфные твердые вещества. Интересно, что соль, образованная с L-винной кислотой, является аморфным твердым веществом.

Таким образом, известны очень немногочисленные кристаллические, стабильные, негигроскопичные соли эсциталопрама.

Попытки получения кристаллических солей с хлористо-водородной кислотой и бромисто-водородной кислотой до настоящего времени были безуспешны.

Теперь установлено, что кристаллический эсциталопрамгидробромид может быть получен при использовании газообразного бромистого водорода в условиях отсутствия воды.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение касается эсциталопрама (S-циталопрам) в форме соответствующей бромисто-водородной соли.

В конкретном варианте осуществления изобретение касается эсциталопрамгидробромида в твердой форме, такой как кристаллическая форма.

В еще более конкретном варианте осуществления изобретение касается эсциталопрамгидробромида в кристаллической форме.

Изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей эсциталопрамгидробромид и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

Наконец, настоящее изобретение касается применения эсциталопрамгидробромида по пп.1, 2 в целях получения фармацевтической композиции для лечения депрессии, включая лечение пациентов, чьи попытки использовать общепринятые SSRIs были неудачными, невротических расстройств (таких как синдром генерализированной тревожности, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматический стресс и острые тревожные состояния с реакцией паники, включающие паническое расстройство, социофобию, специфические фобии и агорафобию), острого стресса, нарушений, связанных с приемом пищи, таких как булимия, анорексия и ожирение, дистимии, предменструального синдрома, когнитивных расстройств, импульсивных нарушений контроля, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и токсикомании.

### Подробное описание изобретения

Установлено, что процесс образования соли очень чувствителен к наличию воды и поэтому получение соли следует проводить в условиях отсутствия воды. Предпочтительно получение соли осуществляют путем растворения эсциталопрама в безводном растворителе, таком как ацетон или кетон с большой молекулярной массой, такой как метилизобутилкетон. Предпочтительно безводным растворителем является такой растворитель, который не легко поглощает воду. Бромисто-водородную кислоту в основном добавляют в виде газа.

Другой способ получения кристаллического эсциталопрамгидробромида включает получение безводного раствора или почти безводного раствора гидробромида в органическом растворителе (таком как изопропиловый спирт) путем барботирования безводного газообразного гидробромида через органический растворитель. Соответствующую aliquоту этого раствора добавляют затем к раствору основания эсциталопрама в органическом растворителе.

Третий способ получения кристаллического эсциталопрамгидробромида включает добавление водного раствора бромисто-водородной кислоты к свободному основанию эсциталопрама для получения соли, после чего воду удаляют известными специалисту в области химии способами (например, сушкой путем азеотропной перегонки с использованием, например, толуола или изопропилового спирта или сушкой с использованием твердого осушителя). Свободное основание эсциталопрама может быть в твердой форме, масляной или в форме раствора.

### Примеры

#### А) Опыт с газообразным раствором HCl.

В круглодонную колбу на 250 мл загружают 5,7 г свободного основания эсциталопрама и 120 мл изопропанола. Смесь перемешивают до получения гомогенного раствора. Смесь охлаждают до 5°C и газообразный раствор HCl барботируют в течение 20 мин при охлаждении. Смесь помещают на ночь в холодильник. Твердый продукт не образуется. Затем смесь концентрируют в вакууме до масла и маслянистый остаток растворяют в ацетоне при нагревании до 45°C (раствор представляет собой 0,5-молярный раствор в ацетоне). Колбу скребут стеклянной палочкой, чтобы вызвать кристаллообразование, и раствор становится мутным. Раствор охлаждают до 5°C в течение ночи. Рыхлый продукт собирают фильтрованием и переносят в бутылку из желтого стекла и сушат (50°C, глубокий вакуум HI-VAC) до получения порошка. Образец этого порошка оставляют на воздухе и продукт, как только поглощает из воздуха воду, становится маслом. Предприняты попытки провести перекристаллизацию масла с использованием множества различных растворителей. Ни один из этих опытов не привел к твердому продукту.

#### В) Эксперимент с газообразным раствором HBr.

Этот эксперимент проводят точно так же, как описано выше, за тем исключением, что газообразный раствор HBr барботируют через раствор в изопропанол. Твердое вещество в изопропанол не образуется, но при замене растворителя на ацетон (0,5-молярный раствор) образуется не совсем белый твердый продукт. Твердое вещество собирают, промывают охлажденным ацетоном и получают кристаллический продукт. Кристаллический эсциталопрамгидробромид, как установлено по температуре плавления, ВЭЖХ и протонному ЯМР, обладает хорошей чистотой. Образец вещества оставлен на воздухе и установлено, что данный образец не становится гигроскопичным.

#### С) Эксперименты с различными растворителями.

Эти эксперименты осуществляют следующим образом. К раствору свободного основания эсциталопрама (около 20 мас./мас.%) в сухом 2-пропанол добавляют по каплям 0,9-1,0 экв. HBr (в граммах), растворенную в сухом 2-пропанол. Осаждение твердого вещества обычно происходит за 30 мин. Когда осаждение проводят в растворителе, отличном от 2-пропанола, полученную смесь упаривают при пони-

женном давлении и добавляют соответствующий растворитель, упаривают вновь и к смеси еще раз добавляют соответствующий растворитель перед окончательной кристаллизацией.

В таблице приведены результаты с различными растворителями.

Осаждение эсциталопрамгидробромида из различных растворителей

Растворитель	Выход	Чистота (ВЭЖХ)	Температура плавления
Толуол	81%	99,1%	131°C
МТВЕ/ІРА (200:55)	72%	98,3%	132°C
ІРА	67%	99,4%	133°C
МТВЕ	93,4%	99,2%	131,6°C
ТГФ	54,5%	99,95%	133,9°C
Бутанон	30%	100%	133-134°C
н-Бутанол	67%	99,9%	133-134°C
изо-Бутанол	66%	99,6%	133-134°C
трет- Бутанол/ІРА (4:1)	82%	99,9%	133-134°C
2-Бутанол	85%	100%	133-134°C
МІВК	75%	100%	—
2-метил-ТГФ	84%	100%	—
1,4-Диоксан	65%	100%	—
Диэтиловый эфир	91%	100%	—
EtOAc	88%	100%	—

МТВЕ=метилтретбутиловый эфир; ІРА=изопропанол; МІВК=метилизобутилкетон;  
ТНФ=тетрагидрофуран; EtOAc=этилацетат.

Испытаны другие растворители, такие как ацетонитрил, метанол, этанол и пропиленкарбонат, но они не привели к кристаллизации.

Другой подход состоит в растворении основания в 2-пропанол, добавлении 0,9-1,0 экв. водной бромисто-водородной кислоты, отгонке растворителя и удалении воды двукратными азеотропными перегонками (например, из 2-пропанола и толуола). Эта процедура, похоже, приводит к несколько меньшим выходам.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эсциталопрамгидробромид в кристаллической форме.
2. Фармацевтическая композиция, содержащая эсциталопрамгидробромид по п.1 и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.
3. Применение эсциталопрамгидробромида по п.1 для получения фармацевтической композиции для лечения депрессии, включая лечение пациентов, в отношении которых попытки использовать общепринятые SSRIs оказались неудачными, невротических расстройств (таких как синдром генерализированной (общей) тревожности, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматический стресс и острые тревожные состояния с реакцией паники, включающие паническое расстройство, социофобию, специфические фобии и агорафобию), острого стресса, нарушений, связанных с приемом пищи, таких как булимия, анорексия и ожирение, дистимии, предменструального синдрома, когнитивных расстройств, импульсивных нарушений контроля, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и токсикомании.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2