

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/00991**
(33) Země priority: **DK**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/DK2002/000426**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000672**

(21) Číslo dokumentu:

2004-131

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 307/87

(71) Přihlašovatel:

H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK

(72) Původce:

Humble Rikke Eva, Copenhagen, DK
Christensen Troels Volsgaard, Holbaek, DK
Rock Michael Harold, Hvidovre, DK
Nielsen Ole, Valby, DK
Petersen Hans, Vanlose, DK
Dancer Robert, Hvidovre, DK

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby racemického citalopramu

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří způsob výroby racemického citalopramu ve volné formě nebo ve formě jeho adiční soli s kyselinou a/nebo R- nebo S-citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou rozdělením směsi R- nebo S-citalopramu s obsahem více než 50 % jednoho z enantiomerů na frakci, tvořenou racemickým citalopramem a/nebo frakci S-citalopramu nebo R-citalopramu, postup spočívá v tom, že i) citalopram se vysráží z rozpouštědla ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou, ii) vzniklá sraženina se oddělí od matečného louhu, iia) v případě, že sraženina je krystalická, je možno ji popřípadě překrystalovat jednou nebo vícekrát za vzniku racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou, iib) v případě, že sraženina není krystalická, je popřípadě možno opakovat stupně i) a ii) až do získání krystalické sraženiny, kterou je pak popřípadě možno překrystalovat jednou nebo vícekrát k získání racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou, iii) matečný louh se popřípadě dále čistí a S-citalopram nebo R-citalopram se z matečného louhu izoluje a popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

Způsob výroby racemického citalopramu

Oblast techniky

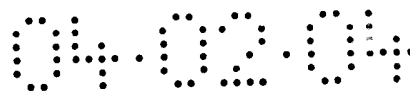
Vynález se týká způsobu výroby citalopramu v racemické formě a/nebo S- nebo R-citalopramu rozdělením směsi R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % jednoho z enantiomerů na frakci racemického citalopramu a/nebo frakci S-citalopramu nebo R-citalopramu s nízkým obsahem druhého z enantiomerů. Vynález se rovněž týká způsobu výroby racemického a enantiomerně čistého citalopramu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu.

S-citalopram (escitalopram) je účinnou složkou citalopramu, který je racemickou směsí R- a S-enantiomeru. Sloučenina je cennou antidepressivní látkou jako selektivní inhibitor zpětného příjmu serotoninu, SSRI.

Jak racemický citalopram, tak S-citalopram se běžně dodávají v antidepressivních prostředcích.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že směs R- a S-citalopramu, obsahující více než 50 % jednoho z enantiomerů, to znamená neracemickou směs, je možno rozdělit na frakci racemického citalopramu a frakci S- nebo R-citalopramu vysrážením citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou. Zbývající S-citalopram nebo R-citalopram je možno izolovat z matečného louhu po vysrážení.

Jde o důležitý a velmi užitečný postup, který dovoluje přípravu racemického citalopramu a S-citalopramu ze směsí



R- a S-citalopramu, tak jak se získávají při výrobě této látky. Jde o směsi, které nesplňují požadavky pro udělení registrace ani pokud jde o prodej racemického citalopramu, ani pokud jde o dodávku S-citalopramu, který má obsahovat množství R-citalopramu, nižší než 3 % a s výhodou ještě nižší.

S-citalopram je možno připravit rozdělením R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu (R- a S-diolu) s následným uzavřením kruhu S-diolu při zachování konfigurace, jak je popsáno v EP-B1-347066.

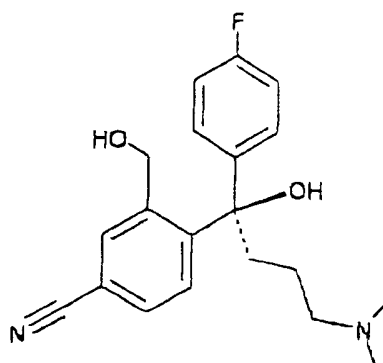
S-citalopram je možno připravit ještě dalšími postupy včetně chromatografického oddělení enantiomerů. Je například možné rozdělit odpovídající bromovaný derivát, 1-(4-brom-2-hydroxymethylfenyl)-4-dimethylamino-1-(4'-fluorfenyl)butan-1-ol od odpovídajícího R-diolu s následným uzavřením kruhu při zachování konfigurace a s následnou kyanací za vzniku S-citalopramu. Kyanace za získání citalopramu je dobře známá a byla popsána v dokumentech US 4136193, WO 00/11926 a WO 00/13648.

V závislosti na specifickém použitém postupu a na použitých podmínkách je možno ještě zlepšit enantiomerní čistotu takto získaného S-citalopramu.

Dalšími postupy pro stereoselektivní syntézu S-citalopramu je rovněž možno získat směsi R- a S-citalopramu, které nesplňují požadavky na dosažení registrace S-citalopramu a oprávnění pro jeho prodej.

Vynález si klade za úkol navrhnout snadnou cestu pro zlepšení enantiomerní čistoty S-citalopramu, získaného uvedenými postupy.

V průběhu výroby S-citalopramu chromatografickým dělením R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu uzavřením kruhu v S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu se tvoří jako vedlejší produkt R-enantiomer vzorce I



(I)

Nyní bylo zjištěno, že uzavřením kruhu ve sloučenině vzorce I v kyselém prostředí se získá reakční směs, která obsahuje ve srovnání s množstvím R-citalopramu větší množství S-citalopramu. Jinak vyjádřeno, uzavření kruhu v kyselém prostředí vede k částečné změně konfigurace.

Vedlejší produkt vzorce I je tedy možno použít pro přípravu S-citalopramu a racemického citalopramu, čímž se výroba S-citalopramu stává hospodárnější, pokud jde o využití reakčních činidel a reakčních složek.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby racemického citalopramu ve volné formě nebo ve formě jeho adiční soli s kyselinou a/nebo R- nebo S-citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou rozdělením směsi R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % jednoho z enantiomerů na frakci, tvořenou racemickým citalopramem a/nebo frakci S-citalopramu nebo R-citalopramu, postup spočívá v tom, že

- i) citalopram se vysráží z rozpouštědla ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou,

- ii) vzniklá sraženina se oddělí od matečného louhu,

- iia) v případě, že sraženina je krystalická, je možno ji popřípadě překrystalovat jednou nebo vícekrát za vzniku racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou,

- iib) v případě, že sraženina není krystalická, je popřípadě možno opakovat stupně i) a ii) až do získání krystalické sraženiny, kterou je pak popřípadě možno překrystalovat jednou nebo vícekrát k získání racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou,

- iii) matečný louh se popřípadě dále čistí a S-citalopram nebo R-citalopram se z matečného louhu izoluje a popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

Podle specifického provedení vynálezu se vynález týká způsobu výroby racemického citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou při použití svrchu uvedeného postupu.

Podle dalšího specifického provedení se vynález týká způsobu výroby R- nebo S-citalopramu ve volné formě nebo ve

formě adiční soli s kyselinou při použití svrchu uvedeného postupu.

Kyselinou, použitou k vysrážení soli citalopramu ve stupni i) je kyselina, schopná vysrážet směs R- a S-enanciomeru, takže zbude matečný louh, obohacený S- nebo R-enanciomerem citalopramu. Jednou z vhodných kyselin je kyselina bromovodíková.

Podle výhodného provedení vynálezu se citalopram ve volné formě nebo hydrobromid citalopramu vysráží ve stupních i) a ii) s výhodou v krystalické formě.

Podle dalšího provedení vynálezu obsahuje směs R- a S-citalopramu, použitá ve stupni i) více než 50 % S-citalopramu, zvláště výhodně více než 90 % S-citalopramu.

Ve stupni iii) je možno S-citalopram nebo R-citalopram izolovat z matečného louhu tak, že se matečný louh odpaří a S-citalopram nebo R-citalopram se popřípadě převede na svou adiční sůl s kyselinou, s výhodou na oxalát.

V případě, že matečný louh po vysrážení má kyselou povahu, je možno S-citalopram nebo R-citalopram z matečného louhu izolovat alkalizací matečného louhu s následným oddělením fází nebo extrakcí rozpouštědlem s následným odpařením tohoto rozpouštědla a s případnou následnou přeměnou S-citalopramu nebo R-citalopramu na adiční sůl s kyselinou, s výhodou na oxalát.

Matečný louh, jeho extrakty nebo fázi, obsahující R- nebo S-citalopram je možno běžným způsobem čistit, například působením aktivního uhlí, chromatograficky a

podobně a/nebo je možno uskutečnit další srážecí postupy jako ve stupních i) až ii) svrchu před izolací R- nebo S-citalopramu.

Směs R- a S-citalopramu, obsahující více než 50 % S-enantiomerů je možno připravit ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % S-enantiomeru tvorbou labilní esterové skupiny s následným uzavřením kruhu v alkalickém prostředí.

Podle dalšího provedení vynálezu je možno připravit směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % R-enantiomeru ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % R-enantiomeru tvorbou labilní esterové skupiny s následným uzavřením kruhu v alkalickém prostředí.

Podle dalšího provedení vynálezu je možno připravit směs R- a S-citalopramu s více než 50 % S-enantiomeru ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % R-enantiomeru uzávěrem kruhu v přítomnosti kyseliny.

Podle ještě dalšího provedení vynálezu je možno připravit směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % R-enantiomeru ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % S-enantiomeru uzávěrem kruhu v přítomnosti kyseliny.

S výhodou je enantiomerní čistota výchozího R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu vyšší než 90 %.

Kyselinu, použitou k uzavěru kruhu v kyselém prostředí může být například anorganická kyselina, jako kyselina sírová nebo fosforečná, karboxylová kyselina, sulfonová kyselina nebo derivát sulfonové kyseliny.

V průběhu přihlášky vynálezu se racemickou směsí nebo racemickým citalopramem rozumí směs R- a S-citalopramu v poměru 1:1. Neracemická směs nebo neracemický citalopram znamená směs, která neobsahuje R- a S-citalopram v poměru 1:1.

Citalopram znamená směs R- a S-citalopramu. Enantiomer nebo isomer citalopramu znamená S- nebo R-citalopram.

V průběhu přihlášky vynálezu se srážením rozumí tvorba sraženiny ve formě krystalů, amorfní pevné látky nebo oleje z rozpouštědla. Sraženina tedy znamená olej, amorfní pevnou látku nebo krystaly.

Matečný louh znamená v průběhu přihlášky rozpouštědlo, které zbývá po odstranění nebo oddělení sraženiny.

Jak již bylo svrchu uvedeno, může při výrobě citalopramu být výsledkem směs R- a S-citalopramu, která není přijatelná z hlediska farmaceutického použití. Podle vynálezu se navrhuje překvapivě účinný způsob dělení takové směsi na racemickou frakci a na frakci S-citalopramu nebo R-citalopramu. Tento nový postup zahrnuje srážení citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s

kyselinou jako olej, amorfni pevnou látku nebo krystalickou látku z rozpouštědla a izolaci S-citalopramu (nebo R-citalopramu) z matečného louhu po srážení.

Srážení citalopramu ve volné formě je možno uskutečnit tak, že se rozpustí nebo získá neracemická směs R- a S-citalopramu ve vhodném rozpouštědle, popřípadě při použití tepla, načež se roztok nechá zchladnout. Sraženina se pak oddělí od matečného louhu, s výhodou filtrací nebo dekantací. V případě, že sraženina je krystalická, je možno ji popřípadě nechat překrystalovat a volný racemický citalopram je popřípadě možno převést na sůl, s výhodou na hydrobromid.

V případě, že vytvořená sraženina je olej nebo amorfni pevná látka, je možno srážení opakovat až do získání krystalického produktu. Získané krystaly se popřípadě nechají překrystalovat a volný racemický citalopram je možno popřípadě převést na sůl, s výhodou na hydrobromid.

V závislosti na poměru R- a S-citalopramu ve výchozím materiálu, může být nezbytné vysrážet a zvláště nechat krystalizovat volný citalopram více než jednou k získání racemického citalopramu. Matečné louhy po každém srážení je možno spojit a enantiomer v nich obsažený izolovat svrchu uvedeným způsobem.

Vhodnými rozpouštědly pro srážení volného citalopramu jsou alkany, například heptan nebo hexan, alkoholy, jako isopropanol, aromatické sloučeniny, například toluen, benzen a xylen nebo směsi alkoholu a vody a směsi alkanů a alkoholů. Je tedy možno použít aprotická i protická rozpouštědla.

V případě potřeby je možno krystalizaci zahájit naočkováním racemickým volným citalopramem.

Srážení citalopramu ve formě adiční soli s kyselinou je možno uskutečnit tak, že se získá nebo rozpustí neracemická směs R- a S-citalopramu ve vhodném rozpouštědle, v případě potřeby za použití tepla a pak se přidá kyselina v roztoku nebo v plynné formě. V případě, že se vytvoří krystaly, oddělí se tyto krystaly od matečného louhu, s výhodou filtrací. Pak je popřípadě možno tyto krystaly nechat překrystalovat jejich rozpuštěním v rozpouštědle, s výhodou za zahřívání, pak se nechá roztok zchladnout.

V případě, že vytvořená sraženina není krystalická, nýbrž amorfní nebo jde o olej, je možno srážení opakovat až do získání krystalického produktu. Získané krystaly se popřípadě nechají překrystalovat svrchu popsaným způsobem a sůl racemického citalopramu se popřípadě převede na jinou sůl.

V závislosti na poměru R- a S-citalopramu ve výchozím materiálu může být nezbytné vysrážet a zvláště nechat krystalizovat sůl citalopramu více než jednou tak, aby byla získána racemická směs. Matečné louhy po každém srážení nebo krystalizaci je možno spojit a obsažený enantiomer citalopramu izolovat svrchu popsaným způsobem.

Kyselinou, použitou pro srážení citalopramu ve formě soli, je kyselina, která může srážet směs R- a S-enantiomer tak, že zbývá matečný luh, obohacený o S- nebo

R-enantiomer citalopramu. Takovou kyselinou je například kyselina bromovodíková.

Vhodná rozpouštědla pro srážení a překrystalování solí citalopramu jsou protická rozpouštědla, například voda, alkoholy, jako methanol a ethanol, ketony, například aceton a směsi těchto látek nebo aprotická rozpouštědla, jako acetonitril nebo diglyme.

V případě potřeby je možno krystalizaci zahájit naočkováním racemickou krystalickou solí citalopramu.

Ve výhodném provedení se nechá krystalizovat citalopram ve volné formě nebo ve formě hydrobromidu.

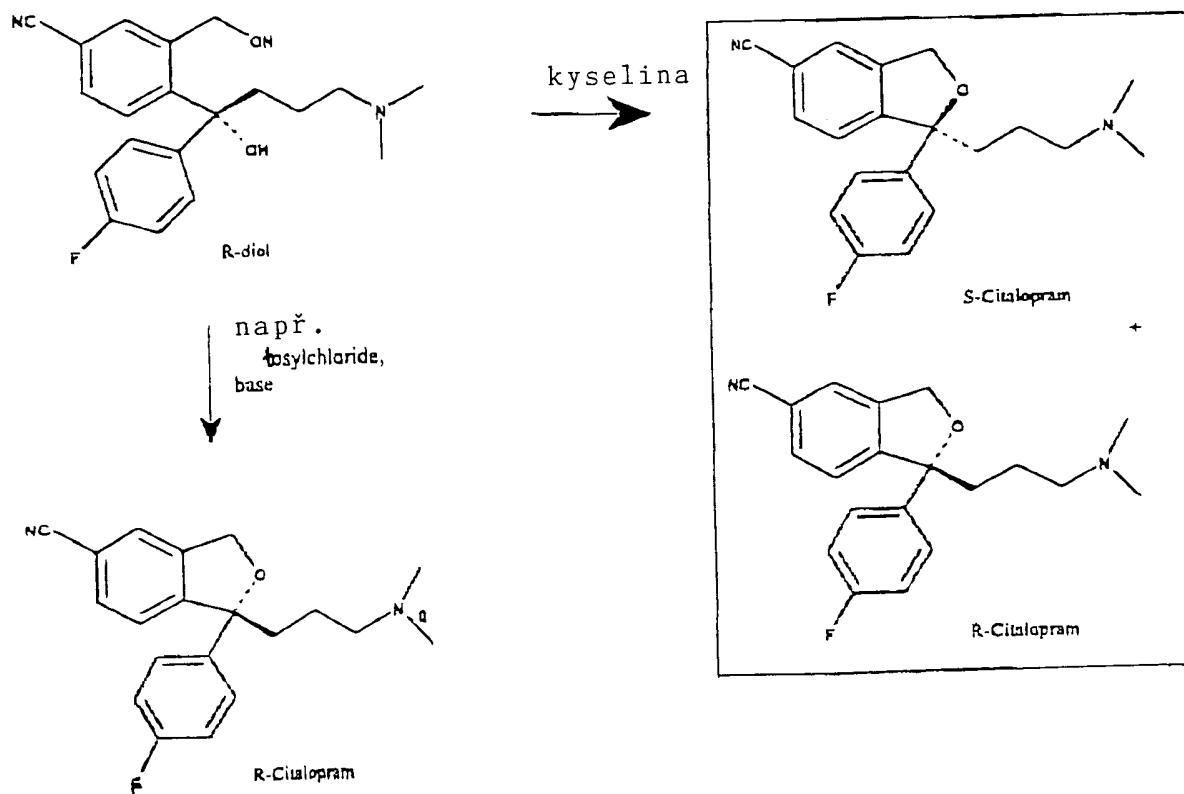
S-citalopram (nebo R-citalopram) je možno izolovat z matečného louhu běžnými postupy, například odpařením rozpouštědla z matečného louhu nebo v případě, že matečný loup má kyselou povahu, alkalizací s následným rozdělením fází (v případě, že jde o olej) nebo extrakcí S-citalopramu nebo R-citalopramu s následným odpařením rozpouštědla. S-citalopram nebo R-citalopram je pak možno převést na jeho sůl, například na oxalát a popřípadě tuto sůl nechat překrystalovat.

Matečný loup nebo jeho extrakty je možno podrobit běžným čisticím postupům před odpařením rozpouštědla nebo je možno z těchto matečných louhů nebo extraktů jednou nebo vícekrát srážet volný citalopram nebo sůl citalopramu podle vynálezu k zlepšení enantiomerní čistoty citalopramu ve formě enantiomeru.

Také olejovou fází, oddělenou od matečného louhu, je možno podrobit běžným čisticím postupům nebo je možno z této fáze jednou nebo vícekrát srážet volný citalopram nebo sůl citalopramu podle vynálezu ke zlepšení enantiomerní čistoty výsledného citalopramu ve formě enantiomeru.

Podle dalšího provedení vynálezu bylo zjištěno, že uzávěrem kruhu ve vedlejším produktu obecného vzorce I v kyselém prostředí vzniká reakční směs, která obsahuje větší množství S-enantiomeru.

Tento postup je možno vyjádřit následujícím reakčním schématem.



V případě, že se reakce provádí v přítomnosti kyseliny, získá se z R-diolu směs R-citalopramu a S-citalopramu. Stereochemie u této reakce je částečně obrácená, takže se získá větší množství S-citalopramu. Přebytek S-citalopramu ve srovnání s množstvím R-citalopramu závisí na poměru S/R ve výchozím materiálu, jak bude dále popsáno. Poměr inverze k retenci je přibližně 70:30 až 75:25 v závislosti na použitých reakčních podmínkách.

Přebytek S-citalopramu se získá v případě použití 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s více než 50 % R-enantiomeru jako výchozího materiálu. Výslednou směs je možno dále čistit k dosažení poměru S/R vyššího než 95:5 srážením volného citalopramu z rozpouštědla nebo jeho srážením ve formě adiční soli s kyselinou z rozpouštědla. Čistý S-citalopram s poměrem S/R vyšším než 97:3 je možno izolovat z matečného louhu a vysrážet jako adiční sůl s kyselinou působením kyseliny, například kyseliny šťavelové.

Jak již bylo svrchu uvedeno, stereochemie je částečně převrácená v případě, že se uzávěr kruhu ve výchozím R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu uskuteční v kyselém prostředí. Pro tuto reakce s uzávěrem kruhu je možno použít jakoukoliv vhodnou kyselinu. Dobrých výsledků bylo dosaženo s anorganickými kyselinami, jako je kyselina sírová, chlorovodíková a fosforečná a také s organickými kyselinami, jako je kyselina p-toluensulfonová. Ve výhodném provedení vynálezu se užíje kyselina sírová. S výhodou se užíje přebytek kyseliny relativně k výchozímu materiálu.

Reakci je možno uskutečnit v organickém rozpouštědle, vhodném pro rozpuštění výchozích materiálů. Výhodnými rozpouštědly jsou rozpouštědla, vhodná pro produkci ve velkém měřítku. Dobré výsledky je možno získat při použití toluenu nebo acetonitrilu.

V případě, že se uzávěr kruhu ve výchozím materiálu vzorce I uskuteční přes meziprodukt typu labilního esteru, to znamená v přítomnosti tosylchloridu v alkalickém prostředí, tak jak je popsáno v dokumentu EP-B1-347066, probíhá reakce při zachování stereochemie. V tomto případě se získá R-forma citalopramu s enantiomerní čistotou, v podstatě stejnou jako ve výchozím materiálu.

Takto připravená R-forma citalopramu se popřípadě mísí se směsí R- a S-citalopramu s přebytkem S-citalopramu k získání racemického citalopramu. Racemický citalopram je možno získat jedním nebo větším počtem srážení citalopramu ve volné formě nebo ve formě soli s následným překrystalováním, jak již bylo svrchu uvedeno.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech se optická čistota měří při použití chirální HPLC.

Příklad 1

Příprava citalopramu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu (poměr R/S: 95,7/4,3) reakcí s různými kyselinami v acetonitrilu

Obecný postup

67,5 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3 v roztoku ve 37 g acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny a ledu nebo vody, množství kyseliny a ledu je uvedeno dále v tabulce 1. Směs se míchá při teplotě 78 až 85 °C, doba míchání je rovněž uvedena v tabulce. Pak se reakční směs zchladí a přidá se 315 ml vody a toluenu. Pak se přidá ještě vodný amoniak s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 9,5 až 10,5 a směs se 5 až 10 minut zahřívá na 50 až 55 °C. Fáze se oddělí, k vodné fázi se přidá 50 ml toluenu a fáze se 5 až 10 minut míchají při 50 až 55 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenové fáze se spojí a promyje se 3 x 65 ml vody. Toluen se odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá produkt ve formě oleje.

Svrchu uvedenou obecnou metodou se připraví citalopram. Typ kyseliny a množství kyseliny a ledu nebo vody ve směsi je uvedeno v následující tabulce 1. V této tabulce je uvedeno také množství S-citalopramu v procentech po analýze chirální HPLC.

Tabulka 1.

Př.	Kyselina	Množství kyseliny	Množství ledu nebo vody	Doba reakce	S-citalopram (%)	Výtěžek
1	sírová	25 g	led 10 g	3 h	73,4	65,6 g ~100 %
2	sírová	87 g	led 35 g	3 h	72,0	57,0 g 89 %
3	chloro- vodíková	22 g	led 11 g	24 h	> 65	64,6 g ~100 %
4	p-toluen- sulfonová	43 g	voda 40 g	48 h	73,0	61,6 g 95 %

Příklad 2

Příprava citalopramu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu (poměr R/S: 95,7/4,3) reakcí s různými kyselinami v toluenu

Obecný postup

67,5 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3 v roztoku ve 315 ml toluenu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny a ledu nebo vody, množství kyseliny a ledu je uvedeno dále v tabulce 2. Směs se míchá při teplotě 78 až 85 °C, doba míchání je rovněž uvedena v tabulce. Pak se reakční směs zchladí a přidá se voda. Pak se přidá ještě vodný amoniak s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 9,5 až 10,5 a směs se 5 až 10 minut zahřívá na 50 až 55 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenová fáze se promyje 3 x 65 ml vody. Toluén se odpaří



za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá produkt ve formě oleje.

Svrchu uvedenou obecnou metodou se připraví citalopram. Typ kyseliny a množství kyseliny a ledu nebo vody ve směsi je uvedeno v následující tabulce 2. V této tabulce je uvedeno také množství S-citalopramu v procentech po analýze chirální HPLC.

Tabulka 2.

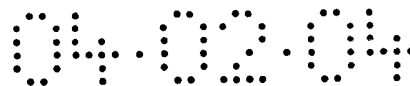
Př.	Kyselina	Množství kyseliny	Množství ledu nebo vody	Doba reakce	S-citalopram (%)	Výtěžek
5	sírová	26 g	led 10 g	70 min	73,8	61,8 g 97 %
6	fosforečná	275 g	led 11 g	4 h	72,9	67,2 g ~100 %

Příklad 3

Příprava racemického citalopramu ve formě hydrobromidu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu (poměr R/S: 95,7/4,3) kombinací produktů, získaných uzávěrem kruhu v kyselém a alkalickém prostředí

Uzávěr kruhu v kyselém prostředí

67,5 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3 v roztoku ve 315 ml toluenu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny sírové (26 g, 96 %) a 10 g ledu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 78 až 85 °C. Pak se reakční směs zchladí a přidá se 40 ml vody. Pak se



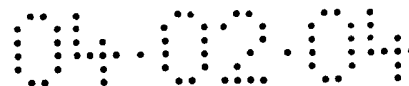
přidá ještě vodný amoniak s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 9,5 až 10,0 a směs se 10 minut zahřívá na 55 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenová fáze se promyje 3 x 65 ml vody. Toluén se odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá produkt ve formě oleje (olej A). Výtěžek je 63 g (99 %).

Uzávěr kruhu v alkalickém prostředí s užitím labilního esteru

33,7 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3 se rozpustí v 16 g acetonitrilu a 135 ml toluenu. Přidá se 21,4 g triethylaminu. Pak se ke směsi přidá ještě roztok 19,7 g tosylchloridu a 55 ml toluenu tak, aby teplota nepřekročila 50 °C. Pak se směs míchá ještě 20 minut při teplotě 10 °C. Přidá se 75 ml vody a směs se míchá ještě 5 minut. Pak se přidá vodný amoniak s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 9,5. Fáze se oddělí a 35 ml toluenové fáze se přidá k vodné fázi. Směs se pak míchá 10 minut při 45 °C. Toluénové fáze se spojí a promyje 2 x 75 ml vody. Toluén se odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 50 °C, čímž se získá olej (olej B). Výtěžek je 32,3 g (přibližně 100 %).

Srážení směsi olejů A a B

57 g oleje A a 28 g oleje B se smísí rozpuštěním ve 310 ml acetonu při teplotě místnosti. Oddělí se 35 ml roztoku, HPLC prokazuje poměr S/R v rozmezí 49,6/50,4. Směs se zchladí, hodnota pH je 3 až 4,5. Pak se 15 ml roztoku oddělí a přidá se bromovodík. Plynný bromovodík se přidává až do pH 1,5. Směs se zchladí na 15 °C a míchá se přes noc.



Krystalky se odfiltrují a promyjí se směsí 70 ml acetonu a 70 ml hexanu. Po vysušení se ve výtěžku 71 % získá 75,7 g krystalků. Čistota krystalků byla 99,2 % (HPLC), poměr S/R byl 49,5/50,5 (chirální HPLC).

Překrystalování z vody

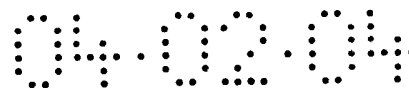
29,9 g krystalků ze srážení olejů A a B se rozpustí v 75 ml vody při teplotě přibližně 48 °C. Roztok se zchladí a naočkuje a pak se míchá 2,5 dne při teplotě místnosti. Pak se směs zchladí na 8 °C, krystalky se odfiltrují a promyjí se 24 ml vody. Po usušení se ve výtěžku 93,3 % získá 27,9 g racemického citalopramhydrobromidu. Čistota krystalů byla 99,4 % (HPLC), poměr S/R byl 50:50 % (chirální HPLC), což znamená, že byla získána racemická látka.

Příklad 4

Příprava oxalátu S-citalopramu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3

Uzávěr kruhu v přítomnosti kyseliny sírové

67,0 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 95,7/4,3 v roztoku ve 315 ml toluenu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny sírové (25 g, 96 %) a 10 g ledu. Směs se míchá 1 hodinu a 40 minut při teplotě 80 až 85 °C. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a přidá se 40 ml vody. Pak se přidá ještě 50 ml vodného amoniaku s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 10,5 a směs se 10 minut zahřívá na 55 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenová fáze se promyje 3 x 65 ml vody. Toluén se



odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá produkt ve formě oleje. Výtěžek je 60,4 g (95 %).

60,4 g oleje se rozpustí v 600 ml heptanu za zahřívání na 89 °C. Směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Pak se směs zfiltruje a mateční louh se odpaří. Výtěžek byl 20,4 g (34 %). Matečný louh se rozpustí v 78 ml ethanolu a směs se zchladí pod 25 °C. Pak se přidá 10,2 g anhydridu kyseliny šťavelové ve 48 ml ethanolu. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě nižší než 15 °C. Pak se směs zfiltruje a promyje se 24 ml ethanolu. Po vysušení se získá 19,9 g produktu, výtěžek je 76 %. Čistota krystalků byla 96,8 % (HPLC), poměr S/R byl 97,6/2,4 (chirální HPLC).

Příklad 5

Příprava citalopramu z R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 69,0/31,0 reakcí s kyselinou sírovou v acetonitrilu

31,1 g R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem R/S 69,0/31,0 v roztoku ve 420 g acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny sírové (50 g, 96 %) a 17 g ledu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 78 až 85 °C. Pak se reakční směs zchladí a přidá se 160 ml vody a toluenu. Pak se přidá ještě vodný amoniak s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 10,5 a směs se 5 až 10 minut zahřívá na 50 až 55 °C. Fáze se oddělí, k vodné fázi se přidá 25 ml toluenu a fáze se 5 až 10 minut míchají při 50 až 55 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenové fáze se spojí a promyje se 3 x 50 ml vody. Toluén se odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá

produkt ve formě oleje. Výtěžek 32,9 g (90 %). Čistota odpařeného matečného louhu byla 96,9 % a poměr S/R byl 59,5/40,5 (chirální HPLC).

Příklad 6

Příprava citalopramu z S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem S/R 99,1/0,9 reakcí s kyselinou sírovou v toluenu

67,0 g S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s poměrem S/R 99,1/0,9 v roztoku ve 315 ml toluenu se míchá při teplotě místnosti a přidá se směs kyseliny sírové (25,8 g, 96 %) a 10,7 g ledu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 78 až 85 °C. Pak se reakční směs zchladí a přidá se 40 ml vody. Pak se přidá ještě 50 ml vodného amoniaku s koncentrací 25 % hmotnostních do pH 10,5 až 11,0 a směs se 10 minut zahřívá na 57 °C. Pak se fáze od sebe oddělí, toluenová fáze se promyje 3 x 65 ml vody. Toluén se odpaří za sníženého tlaku při teplotě nejvýš 60 °C, čímž se získá produkt ve formě oleje. Výtěžek je 63,9 g (přibližně 100 %). Čistota oleje byla 94,9 %, poměr S/R byl 26,3/73,7 (chirální HPLC).

Příklad 7

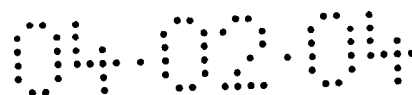
Příprava S-citalopramu vysrážením volné látky

Bylo provedeno srážení ke stanovení účinnosti postupu pro odstranění malých množství směsi R- a S-citalopramu z S-citalopramu. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3. Postup byl obecně uskutečněn tak, že ke směsi S- a R-citalopramu (jak je uvedeno ve sloupci „před srážením“) byl přidán heptan v množství 10 ml na 1 g citalopramu. Směs byla

povařena pod zpětným chladičem až do rozpuštění vzorku citalopramu. Pak byly vzorky ponechány pomalu zchladnout na teplotu místnosti. Ve všech případech došlo k vysrážení určitého množství materiálu z roztoku. V případě přítomnosti velkého množství R-citalopramu ve výchozím materiálu byla sraženina obvykle pevná, avšak v případě pouze malého množství R-citalopramu ve výchozím materiálu se obvykle vysrážel olej. Ve všech případech byl matečný louh odstraněn filtrací nebo v případě vysráženého oleje dekantací. Poměr R/S ve sraženině je uveden v tabulce 3. Filtráty byly odpařeny, čímž byla získána amorfnní pevná látka nebo olej. Poměry R/S v těchto olejích nebo amorfnních pevných látkách jsou uvedeny ve sloupci „olej/amorfnní pevná látka po odpaření“ v následující tabulce 3. Ve všech případech byly produkty analyzovány chirální SCFC HPLC.

Tabulka 3. Příprava volného racemického citalopramu

Před sražením		Po srážení			
Směs izomerů		Sraženina (směs R- a S-citalopramu)		Olej/amorfnní pevná látka po odpaření (obohacený S-enanciomer)	
S %	R %	S %	R %	S %	R %
98,2	1,8	99	1,3	98,1	1,9
97,5	2,5	98	2,5	96,9	3,1
95,4	4,6	82	17,6	98,8	1,2
94,2	5,8	66	34	98,5	1,5
89,0	11	65	35	98,5	1,5
80,3	19,7	54	46	98,4	1,6
61,0	39	53	47	96,7	3,3



Z tabulky 3 je zřejmé, že v případě, že poměr S/R ve výchozím materiálu je nižší než 97/3, dochází v oleji po odpaření filtrátu k významnému obohacení S-izomerem. Ve všech případech je poměr S/R v konečném produktu vyšší než 95/5.

Příklad 8

Čištění S-citalopramu srážením citalopramu ve formě hydrobromidu

Směs isomerů citalopramu byla rozpuštěna v isopropylalkoholu IPA při použití 10 ml IPA na 1 g citalopramu. Pak byl po kapkách přidán roztok HBr v IPA (2,0 ekvivalentu, 5,2 M) a roztok byl naočkován krystalky racemického citalopramhydrobromidu. Roztoky byly míchány přes noc a pak zfiltrovány. Filtrát byl odpařen na olej/amorfní pevnou látku. Výsledky těchto pokusů jsou uvedeny v tabulce 4. Sloupec „před srážením“ se týká složení směsi před přidáním bromovodíku, sloupec „po srážení“ se týká dvou produktů, izolovaných po filtraci. V prvním případě nebyl izolován žádný krystalický materiál (poměr „směsi isomerů“ byl S: 98,2 % a R: 1,8 %). Produkty byly analyzovány s použitím chirální SCFC HPLC.

V téměř všech případech nezbyval v matečném louhu téměř žádný R-isomer, což odráží výtěžek sraženiny a olejů po odpaření. Z prvního sloupce a posledního sloupce ve druhé části je zřejmé, že ve většině případů došlo k významnému obohacení S-izomerem, ve všech případech byl poměr S/R v oleji po odpaření vyšší než 96/4.

Tabulka 4. Krystalizace citalopramhydrobromidu

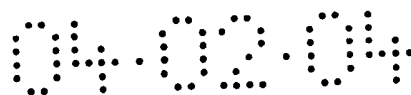
Před srážením		Po srážení			
Směs izomerů		Krystalická pevná látka z IPA (směs R- a S-citalopramu)		Olej po odpaření IPA (obohacený S-enantiomer)	
S %	R %	S %	R %	S %	R %
98,2	1,8			98,7	1,3
97,5	2,5	75	25	>99,9	<0,1
95,4	4,6	69	31	>99,9	<0,1
94,2	5,8	68	32	>99,9	<0,1
89,0	11	69	31	>99,9	<0,1
78,7	21,3	65	35	98,9	1,1
80,3	19,7	60	40	98,4	1,6
61,0	39	56	44	96,7	3,3

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby racemického citalopramu ve volné formě nebo ve formě jeho adiční soli s kyselinou a/nebo R- nebo S-citalopramu ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou rozdělením směsi R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % jednoho z enantiomerů na frakci, tvořenou racemickým citalopramem a/nebo frakci S-citalopramu nebo R-citalopramu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
- i) citalopram se vysráží z rozpouštědla ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou,
 - ii) vzniklá sraženina se oddělí od matečného louhu,
 - iia) v případě, že sraženina je krystalická, je možno ji popřípadě překrystalovat jednou nebo vícekrát za vzniku racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou,
 - iib) v případě, že sraženina není krystalická, je popřípadě možno opakovat stupně i) a ii) až do získání krystalické sraženiny, kterou je pak popřípadě možno překrystalovat jednou nebo vícekrát k získání racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou,
 - iii) matečný louh se popřípadě dále čistí a S-citalopram nebo R-citalopram se z matečného louhu izoluje a popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle nároku 1 pro výrobu S-citalopramu nebo R-citalopramu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
- i) směs R- a S-citalopramu se vysráží z rozpouštědla ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou,
 - ii) vytvořená sraženina se oddělí od matečného louhu,



iii) matečný louh se popřípadě dále čistí a S-citalopram nebo R-citalopram se z matečného louhu izoluje a popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle nároku 1 pro výrobu racemického citalopramu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

i) směs R- a S-citalopramu se vysráží z rozpouštědla ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou,

ii) vzniklá sraženina se oddělí od matečného louhu,

iia) v případě, že sraženina je krystalická, je možno ji popřípadě překrystalovat jednou nebo vícekrát za vzniku racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou,

iib) v případě, že sraženina není krystalická, opakují se stupně i) a ii) až do získání krystalické sraženiny, kterou je pak popřípadě možno překrystalovat jednou nebo vícekrát k získání racemického citalopramu a pak popřípadě převést na adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že kyselinou, použitou pro srážení citalopramu ve stupni i) je kyselina, schopná srážet směs R- a S-enanciomeru při obohacení matečného louhu S- nebo R-enanciomerem citalopramu.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že sůl, vysrážená ve stupni i) je hydrobromid, s výhodou v krystalické formě.

6. Způsob podle některého z nároků 1 až 3,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ve stupni i) vysráží volná látka.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % jednoho z enantiomerů obsahuje více než 50 % S-citalopramu, s výhodou více než 90 % S-citalopramu.

8. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 4 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se S-citalopram izoluje z matečného louhu odpařením a případnou přeměnou na adiční sůl s kyselinou, s výhodou na oxalát.

9. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 4 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že matečný loup má kyselou povahu a S-citalopram se izoluje z matečného louhu alkalizací matečného louhu s následným oddělením fází nebo extrakcí pomocí rozpouštědla s následným odpařením rozpouštědla a s případnou přeměnou S-citalopramu na adiční sůl s kyselinou, s výhodou na oxalát.

10. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 4 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se matečný loup podrobí jednomu nebo většímu počtu srážení citalopramu podle stupně i) před izolací R- nebo S-citalopramu z matečného louhu.

11. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % S-enantiomeru připraví ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % S-enantiomeru tvorbou labilní esterové skupiny s následným uzavřením kruhu v alkalickém prostředí.



12. Způsob podle některého z nároků 1 až 6 a 8 a 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-citalopramu s více než 50 % R-enanciomeru připraví ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % R-enanciomeru tvorbou labilní esterové skupiny s následným uzavřením kruhu v alkalickém prostředí.

13. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % S-enanciomeru připraví ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % R-enanciomeru uzavřením kruhu v přítomnosti kyseliny.

14. Způsob podle některého z nároků 1 až 6 a 8 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % R-enanciomeru připraví ze směsi R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % S-enanciomeru uzavřením kruhu v přítomnosti kyseliny.

15. Způsob výroby směsi R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % S-enanciomeru, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % R-enanciomeru podrobí uzavření kruhu v přítomnosti kyseliny.



16. Způsob výroby směsi R- a S-citalopramu s obsahem více než 50 % R-enanciomeru, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se směs R- a S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu s obsahem více než 50 % S-enanciomeru podrobí uzavření kruhu v přítomnosti kyseliny.

17. Způsob podle některého z nároků 12, 13 nebo 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výchozí materiál obsahuje více než 90 % R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu vzhledem k S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrilu.

18. Způsob podle některého z nároků 13 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kyselinou, použitou pro uzavření kruhu je anorganická kyselina, karboxylová kyselina, sulfonová kyselina nebo derivát sulfonové kyseliny.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kyselinou, použitou pro uzavření kruhu, je kyselina sírová nebo fosforečná.

Zastupuje: