

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 379**

51 Int. Cl.:

C07D 307/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2018** **PCT/CN2018/089996**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018** **WO18223970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2018** **E 18813582 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022** **EP 3620455**

54 Título: **Nuevo procedimiento para preparar pamoato de escitalopram**

30 Prioridad:

05.06.2017 CN 201710411925

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

10.06.2022

73 Titular/es:

ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD
(50.0%)

Xunqiao, Linhai
Taizhou, Zhejiang 317024, CN y
SHANGHAI AOBO PHARMTECH, INC., LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

XU, WEI;
CHEN, XI y
GU, HONG

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 914 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento para preparar pamoato de escitalopram

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Patente CN 201710411925.9, con el título de “New Preparation Method For Escitalopram Pamoate”, presentada el 5 de junio de 2017 ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China.

SECTOR DE LA INVENCIÓN

- 10 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, a saber, pamoato de ((S)-(+)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, que pertenece al sector de la medicina química.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 15 La denominación química del escitalopram es ((S)-(+)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo. El oxalato de escitalopram, desarrollado conjuntamente por Forest Laboratories y Lundbeck, se lanzó por primera vez en los países euroamericanos, tales como Suiza, en marzo de 2002 y fue autorizado por la FDA (“Food and Drug Administration”, Administración de Alimentos y Medicamentos) en agosto de 2002. El escitalopram es un inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) que tiene un mecanismo singular de unión al sitio isotópico de la serotonina, es muy selectivo para los receptores de serotonina y se utiliza en el tratamiento de la depresión mayor y en el tratamiento de mantenimiento para la depresión.

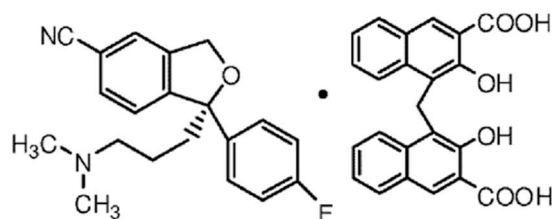
- 25 Los pacientes con depresión mayor a menudo incumplen las prescripciones médicas y es difícil evaluar si el paciente ha recibido la dosis exacta del fármaco. Por lo tanto, es necesario formular el oxalato de escitalopram en forma de una sal de solubilidad baja y liberación prolongada sustituyendo el radical ácido.

- 30 La Patente EP0347066 da a conocer el pamoato de escitalopram y un procedimiento para preparar el mismo. El disolvente utilizado fue metanol y el material de partida fue escitalopram y ácido pamoico.

- El metanol, el disolvente utilizado en el procedimiento para preparar pamoato de escitalopram anterior, tiene una determinada toxicidad. Mediante la investigación continua, los inventores de la presente invención han descubierto un nuevo procedimiento para preparar pamoato de escitalopram utilizando agua como disolvente. El procedimiento respeta el medio ambiente, no contamina y supera los problemas del estado de la técnica anterior.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

- 40 La presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram (compuesto de fórmula I).



Fórmula I

- 45 Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, que comprende disolver oxalato de escitalopram en un disolvente y añadir, gota a gota, una solución acuosa de pamoato para precipitar el pamoato de escitalopram.

- 50 Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que el disolvente es agua.

Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que la disolución se lleva a cabo a una temperatura de 0-70 °C.

- 55 Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que la

disolución se lleva a cabo a una temperatura de 45-65 °C.

Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que el pamoato es sal disódica de pamoato.

Asimismo, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que el disolvente añadido gota a gota es agua.

Asimismo, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que la adición gota a gota de solución acuosa de pamoato se lleva a cabo a una temperatura de 0-70 °C.

Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar pamoato de escitalopram, en el que la adición gota a gota de solución acuosa de pamoato se lleva a cabo a una temperatura de 45-65 °C.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

A efectos de ilustrar con más claridad los ejemplos de la presente invención y las soluciones técnicas del estado de la técnica anterior, la siguiente es una descripción breve de los dibujos que se deben utilizar en los ejemplos y en el estado de la técnica anterior. Es obvio que los dibujos de la siguiente descripción son solo algunos ejemplos de la presente invención y que los expertos en la materia pueden obtener otros dibujos a partir de estos sin realizar ningún esfuerzo inventivo.

La figura 1 es un patrón de XRPD ("X-Ray Powder Diffraction", Difracción de rayos X de polvo) del pamoato de escitalopram.

La figura 2 es un patrón de DSC ("Differential Scanning Calorimetry", Calorimetría diferencial de barrido) del pamoato de escitalopram.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La implementación de la presente invención se describirá con detalle a continuación en combinación con los ejemplos. Entre los ejemplos de la presente invención se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Los datos de difracción de rayos X de polvo de la presente invención se midieron utilizando un difractómetro BRUKER D8 Advance de Bruker Germany Corporation, con las condiciones de voltaje y corriente: 40 kV, 40 mA; goniómetro: goniómetro vertical, radio de 280 mm; rendija: DS ("divergence slit", rendija de divergencia) = 2°, SS ("scattering slit", rendija de dispersión) = 1/2°, máscara = 15 mm, RS ("receptor slit", rendija de recepción) = 5,0 mm; detector: detector LYNXEYE; modo de barrido: barrido continuo; intervalo de barrido: 3-40°; tiempo de recuento por paso: 0,2 segundos; tiempo total de barrido: 390 segundos.

El patrón de calorimetría diferencial de barrido de la presente invención se midió utilizando un calorímetro DSC 200F3 de NETZSCH Germany Corporation, con un intervalo de temperatura de 30-350 °C y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Ejemplo 1: Preparación de pamoato de escitalopram

Se añadieron 4 ml de agua a 500 mg de muestra de oxalato de escitalopram y se calentó hasta 60 °C para disolverla por completo. Se añadieron 5 ml de agua a 520 mg de sal disódica de pamoato para disolverla por completo a temperatura ambiente. La solución acuosa de sal disódica de pamoato se añadió, gota a gota, a la solución acuosa de oxalato de escitalopram a 60 °C y apareció inmediatamente un sólido bien dispersado. Una vez finalizada la adición, se continuó la agitación durante 2 horas y, a continuación, se filtró la mezcla de reacción. La torta del filtro se lavó con 50 ml de agua, se filtró al vacío durante 10 minutos y se secó al vacío para obtener 850 mg de muestra de pamoato de escitalopram.

Ejemplo 2: Preparación de pamoato de escitalopram

Se añadieron 40 ml de agua a 5 g de muestra de oxalato de escitalopram y se calentó hasta 60 °C para disolverla por completo. Se añadieron 50 ml de agua a 5,2 g de sal disódica de pamoato para disolverla por completo a temperatura ambiente. La solución acuosa de sal disódica de pamoato se añadió, gota a gota, a la solución acuosa de oxalato de escitalopram a 60 °C y apareció inmediatamente un sólido bien dispersado. Una vez finalizada la adición, se continuó la agitación durante 2 horas y, a continuación, se filtró la mezcla de reacción. La torta del filtro se lavó con 50 ml de agua, se filtró al vacío durante 10 minutos y se secó al vacío para obtener 8,5 g de muestra de pamoato de escitalopram.

Ejemplo 3: Preparación de pamoato de escitalopram

Se añadieron 400 ml de agua a 50 g de muestra de oxalato de escitalopram y se calentó hasta 60 °C para disolverla por completo. Se añadieron 500 ml de agua a 52 g de sal disódica de pamoato para disolverla por completo a temperatura ambiente. La solución acuosa de sal disódica de pamoato se añadió, gota a gota, a la solución acuosa de oxalato de escitalopram a 60 °C y apareció inmediatamente un sólido bien dispersado. Una vez finalizada la adición, se continuó la agitación durante 2 horas y, a continuación, se filtró la mezcla de reacción. La torta del filtro se lavó con 500 ml de agua, se filtró al vacío durante 10 minutos y se secó al vacío para obtener 85 g de muestra de pamoato de escitalopram.

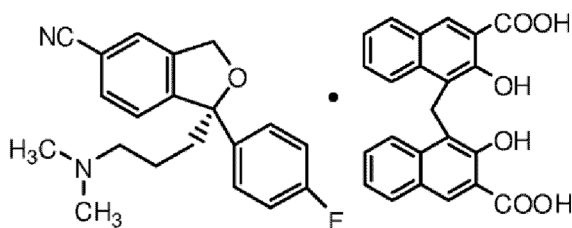
Ejemplo 4: Preparación de pamoato de escitalopram

Se añadieron 400 ml de agua a 50 g de muestra de oxalato de escitalopram y se calentó hasta 55 °C para disolverla por completo. Se añadieron 500 ml de agua a 52 g de sal disódica de pamoato para disolverla por completo a temperatura ambiente. La solución acuosa de sal disódica de pamoato se añadió, gota a gota, a la solución acuosa de oxalato de escitalopram a 55 °C y apareció inmediatamente un sólido bien dispersado. Una vez finalizada la adición, se continuó la agitación durante 2 horas y, a continuación, se filtró la mezcla de reacción. La torta del filtro se lavó con 500 ml de agua, se filtró al vacío durante 10 minutos y se secó al vacío para obtener 85 g de muestra de pamoato de escitalopram.

Los anteriores solo son los ejemplos preferentes de la presente invención y no pretenden limitar la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende: disolver oxalato de escitalopram en un disolvente y añadir, gota a gota, una solución acuosa de pamoato a los sólidos precipitados para obtener el compuesto de fórmula I, en el que el disolvente es agua.



Fórmula I

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la disolución se lleva a cabo a una temperatura de 0-70 °C.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la disolución se lleva a cabo a una temperatura de 45-65 °C.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el pamoato es una sal disódica de pamoato.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la adición gota a gota de la solución acuosa de pamoato se lleva a cabo a una temperatura de 0-70 °C.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la adición gota a gota de la solución acuosa de pamoato se lleva a cabo a una temperatura de 45-65 °C.

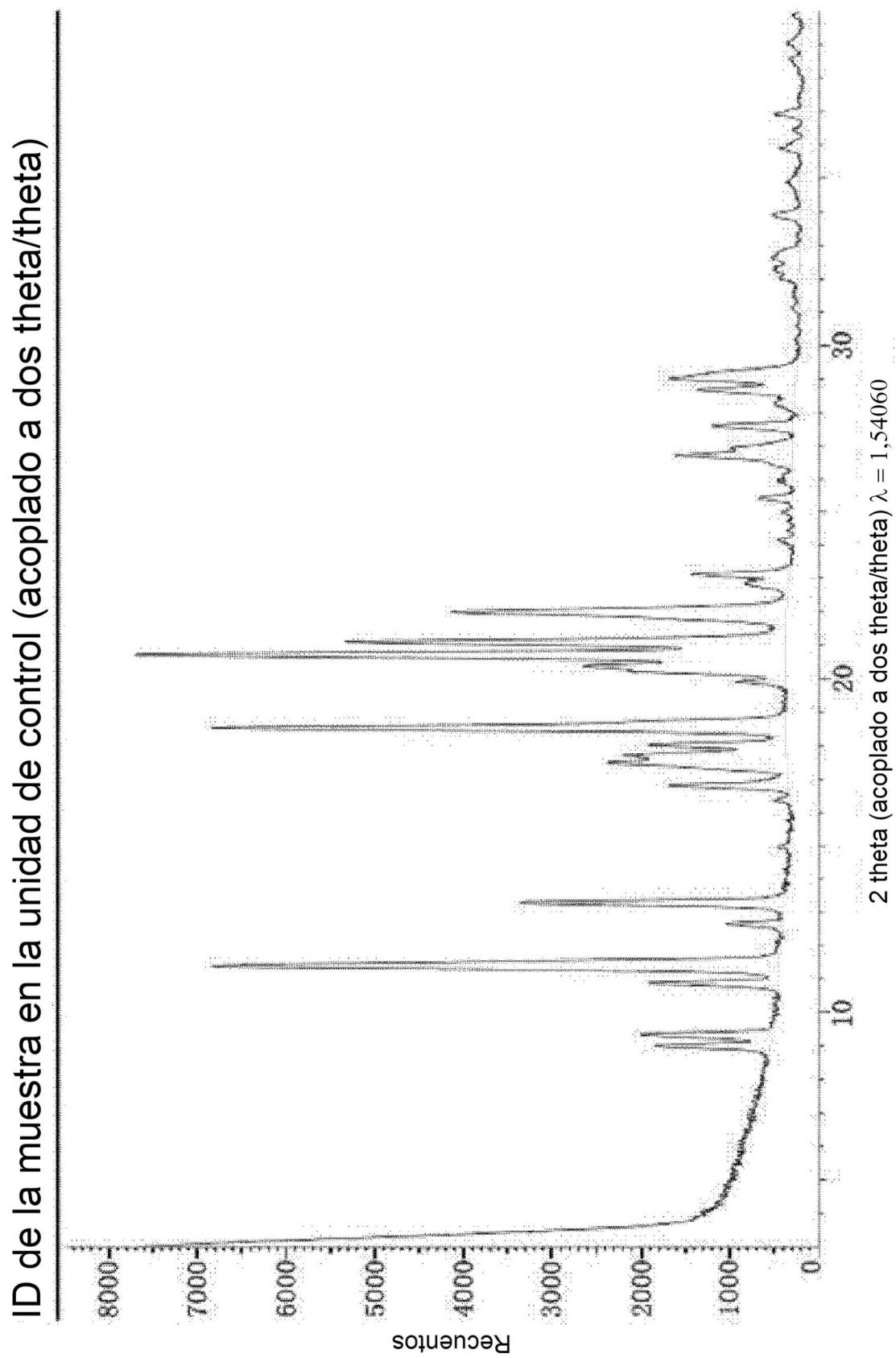


FIG. 1

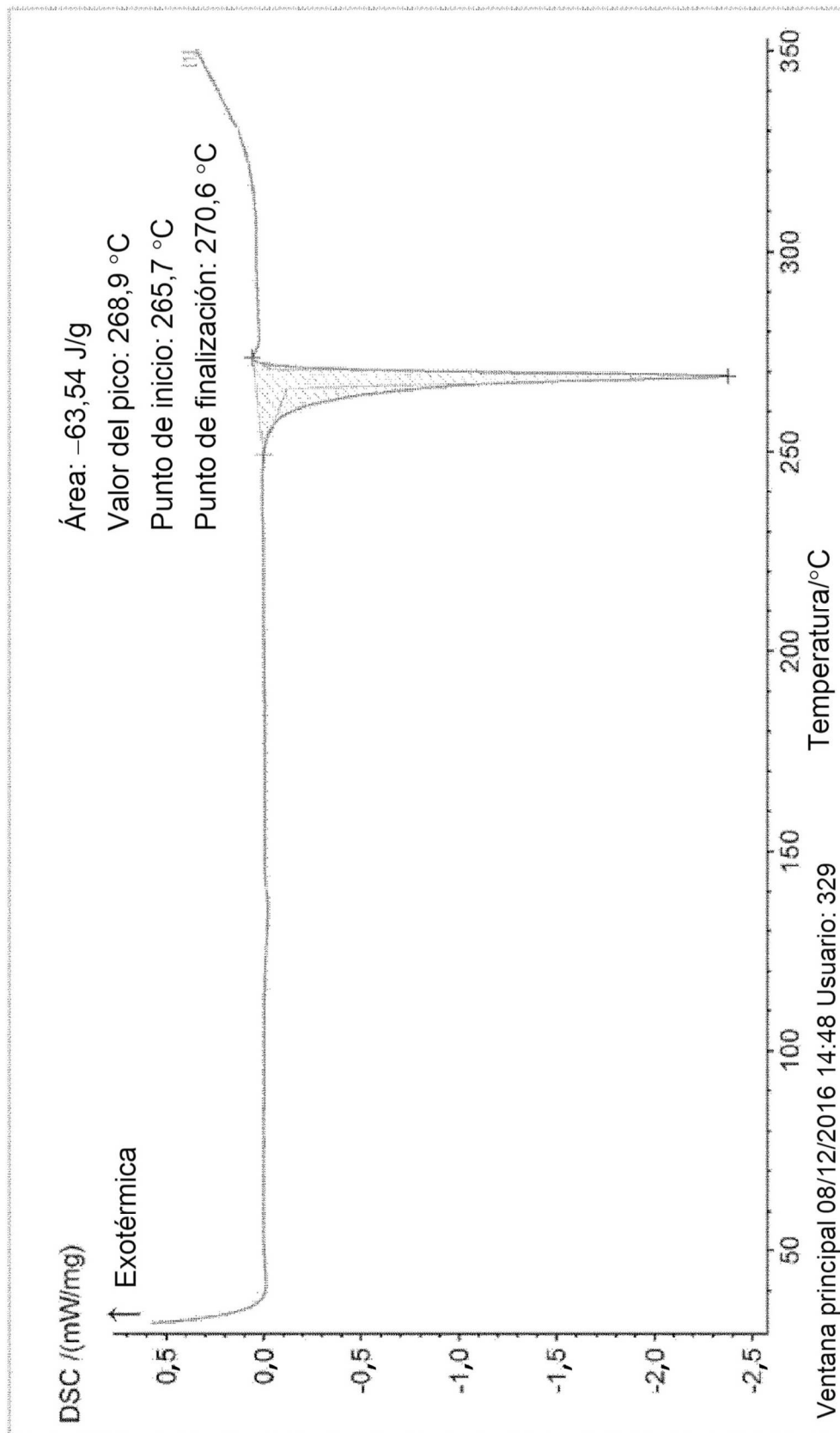


FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

• CN 201710411925

EP 0347066 A