(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4331618号
(P4331618)

(45)発行日　平成21年9月16日(2009.9.16)　(24)登録日　平成21年6月26日(2009.6.26)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 307/87	(2006.01)	C07D 307/87	
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/343	
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 25/28	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	114

請求項の数 1　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願2003-571271 (P2003-571271)
(86)(22)出願日　平成14年4月18日(2002.4.18)
(65)公表番号　特表2005-518445 (P2005-518445A)
(43)公表日　平成17年6月23日(2005.6.23)
(86)国際出願番号　PCT/IB2002/003832
(87)国際公開番号　WO2003/072565
(87)国際公開日　平成15年9月4日(2003.9.4)
審査請求日　平成16年2月16日(2004.2.16)
(31)優先権主張番号　0204607.6
(32)優先日　平成14年2月27日(2002.2.27)
(33)優先権主張国　英国(GB)

前置審査

(73)特許権者　503417626
マトリックス　ラボラトリーズ　リミテッド
MATRIX　LABORATORIES　LIMITED
インド国　５００　００３　セカンデラバド　アレクサンダー　ロード　サイラム　タワーズ　フォース　フロア　１－１－１５１／１
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田　博宣
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田　誠
(74)代理人　100142907
弁理士　本田　淳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】シタロプラムの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

シタロプラム塩を調製するための方法であって、

（Ａ）シタロプラムをアセトン、アルコール、或いはトルエン、又はこれらの混合物のうちから選択された溶媒に溶解し、シュウ酸を添加する工程と、

（Ｂ）沈殿したシュウ酸シタロプラムを分離する工程と、

（Ｃ）前記シュウ酸シタロプラムを水中に懸濁し、十分な量の塩基を添加することによりシタロプラムを遊離させる工程と、

（Ｄ）遊離したシタロプラムを有機溶媒で抽出し、その有機層を単離し、前記溶媒を蒸発させる工程と、

任意に工程（Ａ）～（Ｄ）を繰り返す工程と、

工程（Ａ）および（Ｂ）を繰り返し、さらに、

（Ｅ）前記シュウ酸シタロプラムを水に懸濁し、塩基を添加することによりｐＨ６～７にする工程と、

（Ｆ）トルエン、シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、イソプロピルエーテル、キシレン、およびこれらの混合物のうちから選択された溶媒を添加し、その水相を単離する工程と、

（Ｇ）前記水層に十分な量の塩基を添加することによりシタロプラムを遊離させ、その溶媒遊離したシタロプラムを有機溶媒で抽出し、その有機相を単離し、前記溶媒を蒸発させる工程と、

（Ｈ）前記シタロプラムをアルコール溶媒中に溶解し、酸を添加し、沈殿したシタロプラム塩を分離する工程とを備える方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明はシタロプラムに関する。より詳細にはシタロプラム塩及び非常に高純度の前記塩を製造するための方法に関する。

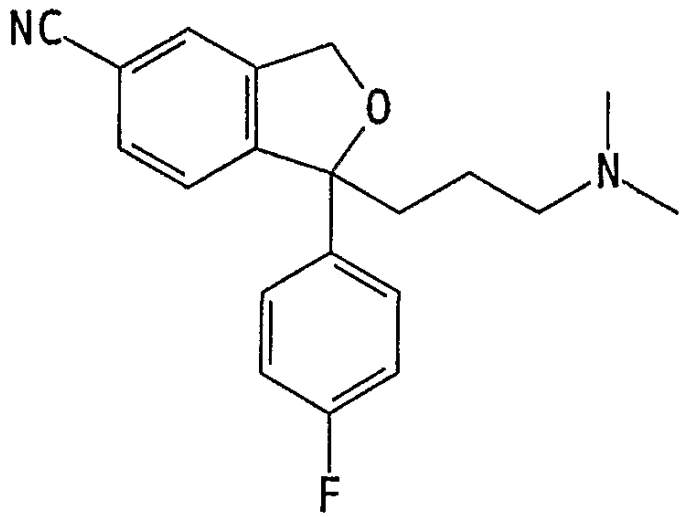
【背景技術】

【０００２】

シタロプラムは、長年にわたり販売されてきた公知の抗鬱剤である。シタロプラムは下記の構造を有する。

【０００３】

【化１】



シタロプラムは選択的、かつ中枢作用性のセロトニン（５－ハイドロキシトリプタミン：５－ＨＴ）再摂取阻害剤であり、それにより抗鬱作用を有する。化合物の抗鬱作用は数多くの刊行物により報告されており、更にシタロプラムは痴呆及び脳血管障害の治療における潜在能力を示すものとしても開示されている。

【０００４】

シタロプラムは、多くの調製方法が記載されている米国特許第４１３６１３９号により始めて開示された。製造後、シタロプラムの塩基は、遊離塩基としても使用され得るが、一般には従来の手法を使用して塩に変換される。臭化水素酸塩は経口利用可能なため、特に好適である。

【０００５】

上記の米国特許の公開以来、シタロプラムの調製のための更なる多くの方法が発明されてきている。それらの方法の多くにおいては、上記の米国特許と同様に、それらの方法の最終工程はフタラン環内の５位においてシアノとは異なる基を５－シアノ基に変換することを伴う。好適には変換は臭素類似体より行われる。

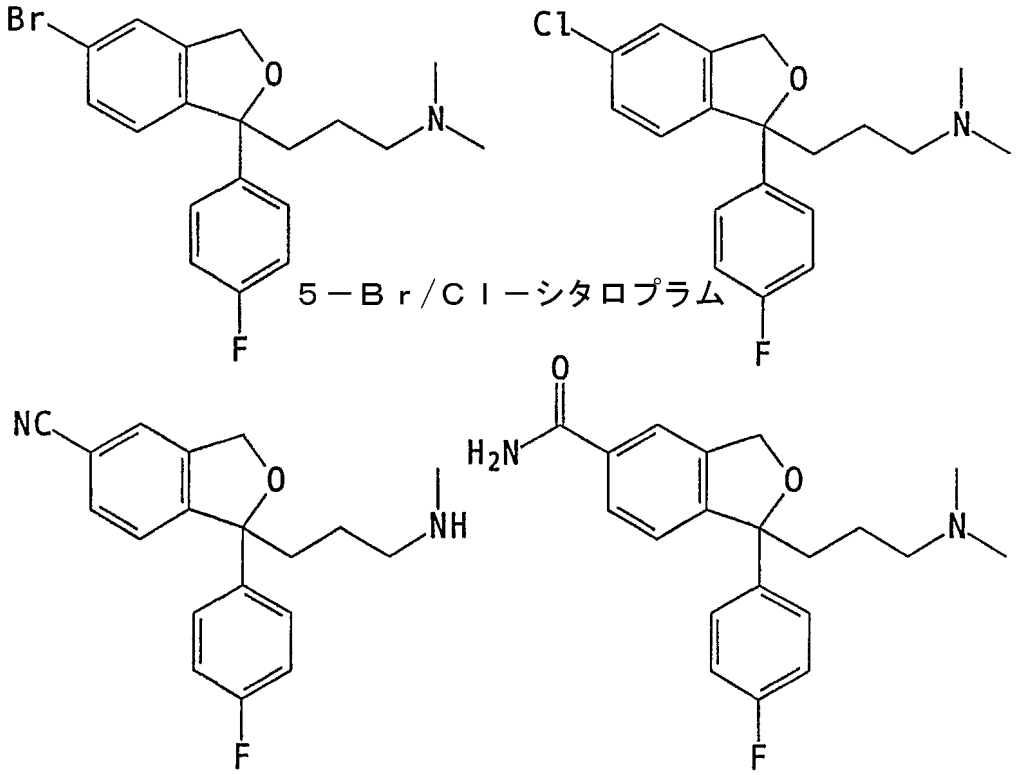
【０００６】

しかし、周知のように、シアン化の際、必然的に不純物が形成され、不純物を所望の最終生成物から分離することは難しい。不純物は更に、初期の合成段階から残存し、更に、高度な精製処置が必要とされる。

【０００７】

シタロプラム製造の最終段階が対応するニトリルの５－臭素類似体のシアン化を伴う場合、主に見つかる不純物は下記式のものである。

【０００８】
【化２】



脱メチル化シタロプラム　　５－カルボキシアミド　シタロプラム

様々な精製方法が、このようなシアン化反応後に、製造された粗製シタロプラム混合物を精製するために、既に公知である。例えば、英国特許第２３５６１９号は、従来の膜蒸留技術を使用して、不純物が除去され得ることを教示する。粗製塩基は、純シタロプラム物質を生産する薄膜蒸留装置等を使用して、簡単に蒸留される。次に、塩基生成物は塩に形成され得る。英国特許第２３５７７６２号は、塩への変換前に、粗製遊離塩基が簡単に結晶化される、別の処置を記載する。

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
特に、例えば膜蒸留装置の使用が極めて高価であり得る工業規模における使用のために、効率的且つより経済的な精製手法を考案する必要性が依然としてある。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明者は、時間がかかる可能性がある結晶化技術、又は高価な膜蒸留装置を使用せずに、上記の不純物がほぼ存在しない状態の、より純粋なシタロプラム塩を単離する別の迅速な方法を見出した。さらに、本発明者は、溶媒の入念な選択と、ｐＨの入念な操作とにより、シタロプラム塩が、主たる不純物である、５－クロロシタロプラム、５－臭化シタロプラム、脱メチル化シタロプラム、カルボキシアミドシタロプラムが存在しない状態で、非常に高純度に単離され得ることを見出した。
【００１１】
従って、本発明は、一態様において、シタロプラム塩を調製するための方法を提供し、その方法は、
（Ａ）シタロプラムをアセトン、アルコール、或いはトルエン、又はこれらの混合物の

うちから選択された溶媒に溶解し、及びシュウ酸を添加する工程と、
（Ｂ）沈殿したシュウ酸シタロプラムを、ろ過など分離する工程と、
（Ｃ）シュウ酸シタロプラムを水に懸濁し、ｐＨ９から１０にするなど、十分な量の塩基を添加することにより、シタロプラムを遊離する工程と、
（Ｄ）遊離したシタロプラムを有機溶媒で抽出し、有機層を単離し、溶媒を蒸発する工程と、
任意に工程（Ａ）～（Ｄ）を繰り返す工程と、
工程（Ａ）及び（Ｂ）を繰り返し、さらに、
（Ｅ）シュウ酸シタロプラムを水に懸濁し、ｐＨ６～７にするために塩基を添加する工程と、
（Ｆ）トルエン、シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、イソプロピルエーテル、キシレン、及びこれらの混合物のうちからから選択された溶媒を添加し、水相を単離する工程と、
（Ｇ）水相に十分な量の塩基を添加することによりシタロプラムを遊離させ、及び遊離したシタロプラムを有機溶媒で抽出し、有機相を単離し、溶媒を蒸発させる工程と、
（Ｈ）シタロプラムをアルコール溶媒内に溶解し、酸を添加し、沈殿したシタロプラム塩を分離する工程とを備える方法である。

【００１２】

別の面から見ると、本発明は、シタロプラム塩基を備える脱メチルシタロプラムの粗製混合物から、脱メチルシタロプラムを分離する方法を備え、その方法は、
（Ａ）シタロプラムをアセトン、アルコール、或いはトルエン、又はこれらの混合物のうちから選択された溶媒に溶解する工程と、
（Ｂ）沈殿したシュウ酸シタロプラム塩を分離する工程と、
（Ｃ）シュウ酸シタロプラムを水に懸濁し、ｐＨ９から１０にするなど、十分な量の塩基を添加することにより、シタロプラムを遊離する工程と、
（Ｄ）遊離したシタロプラムを有機溶媒で抽出し、有機層を単離し、溶媒を蒸発する工程と、
任意に工程（Ａ）～（Ｄ）を繰り返す工程とを備える方法を提供する。

【００１３】

さらに別の側面から見ると、本発明はシュウ酸シタロプラムの粗製混合物から５－クロロシタロプラム及び５－臭化シタロプラムを分離する方法であって、
（Ｅ）シュウ酸シタロプラムを水に懸濁し、ｐＨ６～７にするために塩基を添加する工程と、
（Ｆ）トルエン、シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、イソプロピルエーテル、或いはキシレン、又はこれらの混合物から選択された溶媒を添加し、水相を単離する工程とを備える方法を提供する。

【００１４】

さらに別の面から見ると、本発明は、シタロプラムの粗製混合物から５－カルボキシアミドの分離をする方法であって、
（Ｈ）シタロプラムをアルコール溶媒に溶解し、酸を添加し、ろ過等により、沈殿した塩を分離する工程とを備える方法を提供する。

【００１５】

本発明は、更なる態様において、本発明の方法により得られるシタロプラム又はシタロプラム塩、並びにそのシタロプラムを有する医薬品及び薬用の塩としての使用法を提供する、

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

ここで使用する“シタロプラム”はシタロプラムの遊離塩基のことを言う。
本発明の方法の（Ａ）の部分において、粗製シタロプラム塩基は好適にはアセトンに溶解されるべきである。理論的な裏付けはないが、脱メチルシタロプラムは、シュウ酸シタ

ロプラム塩が単離される工程（Ｂ）による、溶媒の洗浄により除去されると考えられる。用いられた溶媒がアセトンである場合に、脱メチルシタロプラムの最も効率的な除去が生じることが見出された。

【００１７】

工程（Ｂ）による沈殿した沈殿したシュウ酸シタロプラムの単離は、ろ過、遠心分離等により、又は液体から固体を分離するためのあらゆる従来の技術により、実現され得る。（使用した有機溶媒中において不溶性となり）シュウ酸シタロプラムが沈殿させられる。有機相を乾燥することにより、単離が実行されるべきではないのは、当然、脱メチルシタロプラムがこの処置により除去され得ないためである。

【００１８】

工程（Ｃ）によりシュウ酸からシタロプラムを遊離すべく使用される塩基は、シタロプラムに適合した従来のいかなる塩基であり得る。適切な塩基は、ＮａＯＨ，ＫＯＨ、様々な有機塩基を含むが、アンモニアを塩基として使用される場合が好ましい。工程（Ｃ）による溶液のｐＨは、シタロプラム塩基が遊離されることを保証すべく、十分な値に増加されることを必要とし、必要なｐＨは、当業化学者により容易に決定えされる。しかしながら、ｐＨが８．５～１０、特に９～９．５、最適には９．０～９．２の間に調整されることが好ましい。ｐＨは、当然、標準指示薬、又は他のｐＨ測定装置を使用して監視され得る。

【００１９】

遊離されたシタロプラム遊離塩基が、標準的な有機溶媒（工程Ｄ）を使用して、水相から抽出され得る。抽出にはトルエンが最適であるが、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなど、他の炭化水素溶媒が、同様に効果的に採用され得る。形成された有機層は、単純層分離処置により分離されるべきであり、次に、溶媒は単蒸留又は減圧下により蒸発される。しかしながら、遊離されたシタロプラムをオイルとして保持するために、溶媒を常圧により除去することが好都合である。定圧蒸留の使用により、オイル状の遊離されたシタロプラムを保持するため、微量の溶媒が残存する（おそらく最大で１０％）ことになり得る。

【００２０】

あらゆる残存する微量の脱メチル化シタロプラムを除去するため、シュウ酸塩を生成する工程、及び後続の塩基を遊離する工程（Ａ～Ｄ）を反復する必要があり得る。

理論的な裏付けは無いが、さらに主な不純物、ブロモ／クロロシタロプラムは、ｐＨの入念な操作、及び次の特定の溶媒による洗浄により、除去され得ると考えられる。

【００２１】

本発明に基づき、これらの不純物を除去するため、シュウ酸シタロプラムを水に添加し、溶液のｐＨを調整して６～７、好ましくは、６．２～７にする必要がある（工程Ｅ）。更に、塩基は、工程（Ｃ）に関連して上記された、この作業のために適切なあらゆる塩基であり得るが、先と同様にアンモニアが好適である。

【００２２】

本発明者は、驚くべきことに、このｐＨにおいて、シュウ酸シタロプラムは、塩の形態のままであるが、クロロ及びブロモ中間体対応する塩基に戻るよう変換する傾向にあることを見出した。したがって、驚くべきことに、有機的な洗浄により（工程Ｆ）、水相に所望の生成物を保持したまま、有機的な洗浄により不純物を除去することが可能であることが証明された。有機洗浄剤としては、トルエン、クロロヘキサン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、イソプロピルエーテル、或いはキシレン、又はこれらの混合物が都合がよい。好適な実施形態では、溶媒はトルエン、シクロヘキサン、又はそれらの混合物である。

【００２３】

不純物が有機相に除去された後に、水層は完全に塩基性にされ得、シタロプラム遊離塩基は、次の所望のシタロプラム塩への変換のために、有機溶媒中に抽出される（工程Ｇ）。先と同様に、遊離されたシタロプラムの抽出に使用される溶媒は、工程（Ｄ）などに関連して上記された、この作業のために適切なあらゆる溶媒であり得る。

【００２４】

先と同じように、トルエンが抽出に最適であるが、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなど、他の炭化水素溶媒が、同様に効果的に採用され得る。次に溶媒は単蒸留又は減圧下により蒸発される。しかしながら、遊離されたシタロプラムをオイルとして保持するために、溶媒を常圧により除去することが好都合である。定圧蒸留の使用により、オイル状の遊離されたシタロプラムを保持するため、微量の溶媒が残存する（おそらく最大で１０％）ことになり得る。

【００２５】

本発明者は、所望のシタロプラムへの変換、即ち最終工程中に、５－カルボキシアミドシタロプラム不純物は除去され得るものと考える。

これは、アルコール溶媒、特にイソプロピルアルコールへのシタロプラムの溶解により実現され得る。次に、水性塩形成剤、即ち酸が添加されて、シタロプラム塩を形成し得る（工程Ｈ）。シタロプラム塩の結晶は、ろ過、又は遠心分離による従来どおりの方法で、単離され得るが、５－カルボキシアミドシタロプラム不純物は有機相に残存するため、５－カルボキシアミドシタロプラム不純物は有機層によって、簡単且つ驚くほど除去される。

【００２６】

製造されたシタロプラムは好適には、臭化水素塩、塩化水素塩、又はシュウ酸塩である。

本発明の精製技術は、５－臭化シタロプラムのシアン化を経由して、初期のシタロプラム混合物が調製されている場合に、臭化水素シタロプラムの調製のために特に適切である。しかしながら、この方法は、他のあらゆる方法から製造された粗製シタロプラムの精製のために、同様に適切である。他の製造方法は欧州特許第Ａ－１７１０４３号などに記載されている。

【００２７】

臭化シタロプラムのシアノ化はシアン塩、又はシアン化銅等を使用して、容易に実行される。臭化シタロプラム自身は米国特許第４１３６１９３号等に記載された数々の方法により製造され得る。

【００２８】

存在する不純物の性質により、本発明の方法の精製工程の一部を省略することが可能であり得る。従って、脱メチルシタロプラムが粗製シタロプラム混合物に存在しない場合、工程（Ａ）から（Ｄ）を省略し、工程（Ｅ）から（Ｈ）の教示に従って他の不純物を簡単に除去することが可能であり得る。これは本発明の更なる面を形成する。同様に、５－カルボキシアミドシタロプラム不純物が存在しない場合、明確に工程（Ｈ）の教示に従わずに、所望の塩への変換が実行され得る。従って、本発明は工程（Ｈ）が後続する、工程（Ａ）～（Ｇ）及び工程（Ａ）～（Ｄ）により記載される方法も提供する。

【００２９】

本発明の方法により製造されたシタロプラム塩は周知の医薬組成物として調合され得る。この組成物は、活性物質が通常のアジュバントおよび希釈剤の少なくともいずれかと混合され、次に、その混合物を従来の打錠機により圧縮することにより、錠剤の形態を採り得る。アジュバント又は希釈剤の例としては、コーンスターチ、ポテトスターチ、滑石粉、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラクトース、及びゴムからなり、並びにそれらの類似物質がある。他のいかなるアジュバント又は、着色添加剤、芳香剤、保存剤、味覚マスキング剤、などは、活性物質に適合するという条件で使用され得る。

【００３０】

活性物質は、好ましくは無菌水である、注射のために溶媒の一部に、活性物質と可能な添加物とを溶解して、所望の容量に溶媒を調整して、溶媒を殺菌して、適切なアンプル又はガラス瓶に充填することにより調整され得る注射のための溶媒として調合され得る。先と同様に、張度調整剤（ｔｏｎｉｃｉｔｙ　ａｇｅｎｔ）、保存剤、抗酸化剤等、従来使用されていたあらゆる適切な添加物が添加され得る。

【００３１】

患者に投与されるシタロプラムの量は、患者の性質により定められ、熟練した医師により容易に決定される。しかし、錠剤は２０ｍｇ又は４０ｍｇの投与量などを有し得る。

シタロプラムは、適合する他の薬剤と共に投与され得、付加的な活性物質は、当業において周知のように、シタロプラムを有する組成物内に調合され得る。

【００３２】

本発明は更に以下の限定されない例に基づいて記載される。

（実施例１）

１－（３－ジメチルアミノプロピル）－１－（４‘－フルオロフェニル）－１，３ジヒドロベンゾフラン－５－カルボニトリルオキサレート（シュウ酸シタロプラム）

シタロプラムは、ベンゼンの代わりにトルエンを使用したが、米国特許第４１３６１９３号の実施例２に記載されたものと実質的に同様の方法により調製した。最大５％までの脱メチルシタロプラムを含むシタロプラム（０．３０ｍｏｌ）１００ｇをアセトン（３００ｍｌ）に添加し、生じた溶液は４０℃で１５分間にわたって攪拌した。上記透明溶液にシュウ酸（４０ｇ、０．３１ｍｏｌ）を添加し、アセトン（３００ｍｌ）に溶解し、生じた混合物を５０～５５℃に加熱した。混合物を冷却し、表題の化合物の白い結晶を室温で濾取し、常圧下において、６０℃で６時間にわたって乾燥した。

【００３３】

実施例１として調製されたシュウ酸シタロプラム（１００ｇ、２５ｍｏｌ）を水（５２５ｍｌ）に懸濁し、アンモニアの添加によりｐＨを９．０から９．２に調整した。混合物を３０分間撹拌し、２回（２５０ｍｌ）トルエン抽出した。有機相は分離し、水（１００ｍｌ）により洗浄した。トルエン層は真空下で濃縮した。アセトン（３００ｍｇ）を残留物に添加し、混合物は４０℃で１５分間撹拌した。上記透明溶液にシュウ酸（３３ｇ　２６ｍｏｌ）を添加し、アセトン（３００ｍｇ）に溶解し、混合物は５０～５５℃に加熱した。表題の化合物の白い結晶を室温で濾取し、常圧下において、６０℃で６時間、乾燥した。

収量：９０ｇ（８５％）、脱メチルシタロプラムの含有量０．１％未満

（実施例２）

１－（３－ジメチルアミノプロピル）－１－（４‘－フルオロフェニル）－１，３ジヒドロベンゾフラン－５－カルボニトリルヒドロブロミド（臭化水素シタロプラム）

例１のように調製した１－（３－ジメチルアミノプロピル）－１－（４‘－フルオロフェニル）－１，３ジヒドロベンゾフラン－５－カルボニトリルオキサレート（９０ｇ　０．２１ｍｏｌ）は水（５００ｍｌ）に懸濁し、アンモニア水（２０～２５％）を添加して（約２０ｍｌ）、水溶液のｐＨが６．２～７．０に調節した。溶液は１５分間、撹拌する。上記溶液はトルエン（６×５０ｍｌ）により洗浄して、有機相が分離した。残った水相はｐＨを９．０～９．２にするためアンモニア（２０～２５％）を添加した。混合物は１５分間撹拌し、トルエン（２５０ｍｌ×２回）で抽出した。有機相はＮａＣｌ溶液（１００ｍｌ　１０％）で洗浄し、トルエンは真空下で除去されて油状の残留物が残った。残留物に３５０ｍｌのイソプロピルアルコールを添加して、透明溶液はセライト（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））によりろ過した。生じた透明溶液は４８％水溶液の臭化水素酸３５ｇを添加し、混合物は５０度で一時間撹拌した。２０℃まで冷却し、結晶は濾取し、乾燥した。

収量：７５ｇ　純度９９．７％

フロントページの続き

(74)代理人 100149641
弁理士 池上 美穂
(72)発明者 チュンチュー、ベンカタ ラマナ ラオ
インド国 ５００ ０７２ ハイデラバド クカトパリー ベンカタ ラオ ナガー コロニー プロット ナンバー １５３
(72)発明者 チャバ、サチャナラヤナ
インド国 ５００ ０３８ ハイデラバド ベガララオ ナガー バラジ レジデンシー フラット ３０１
(72)発明者 ボデプディ、ハリ バブ
インド国 ハイデラバド カリャナ ナガー ニア セントラル バンク スリニラヤム プロット ナンバー ４０ フラット ナンバー ジーワン
(72)発明者 アビネニ、ジョシ バス
インド国 ハイデラバド クカトパリー ベンカタ ラオ ナガー コロニー エイチ．ナンバー ３－２２５ プロット ナンバー ５０アンド５１

審査官 渕野 留香

(56)参考文献 特開昭５２－１０５１６２（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－０８７６５４（ＪＰ，Ａ）
特開２００２－０２０３７９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０１／０６８６２７（WO，Ａ１）
国際公開第００／０１１９２６（WO，Ａ１）
英国特許第０２３５６１９９（ＧＢ，Ｂ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 307/87
A61K 31/343
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 43/00
CA/REGISTRY(STN)