



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71635 (13) C2

(51) 7 C07D307/87

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЧИСТОГО ЦИТАЛОПРАМУ

1

2

(21) 2002021553

(22) 07.03.2001

(24) 15.12.2004

(86) PCT/DK01/00148, 07.03.2001

(31) PA 2000 01943

(32) 28.12.2000

(33) DK

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

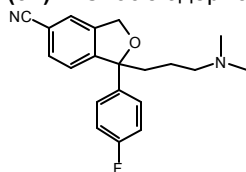
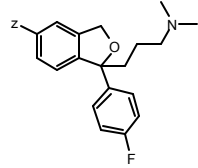
(72) Кастеллін Андреа, ІТ, Вольпе Джуліо, ІТ,
Сбрджіо Федеріко, ІТ

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) US 4136193 A 23.01.79

Ullmans Encyklopadie der technischen Chemie, 4.,
Auflage, Band 2, Prof. Dr. E. Bartholome et al, Verlag
Chemie, Weinheim/Bergstr., pages 656-657

(57) 1. Спосіб одержання циталопраму формули I

(I),
за яким сполуку формули II

(II),

де Z означає йод, бром, хлор або $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, піддають реакції ціанідного обміну, у якій групу Z замінюють ціанідною групою за допомогою реакції з ціанідним джерелом;

одержаний сирий продукт - циталопрам, необов'язково, піддають деякому первісному очищенню і потім сиру основу циталопраму піддають процесу плівкової дистиляції;

одержаний продукт - циталопрам потім, необов'язково, додатково очищають і обробляють і виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прий-

нятної солі.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що процес плівкової дистиляції є молекулярною перегонкою або перегонкою в тонкому плівковому шарі, переважно, перегонкою в тонкому плівковому шарі.

3. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що сиру основу циталопраму розчиняють у придатному розчиннику, переважно, сульфолані, перед тим, як його піддають плівковій дистиляції.

4. Спосіб за п.1, 2 або 3, який відрізняється тим, що температуру перегонки підтримують 200-330°C, а тиск - 0,1-2,0 мм Hg.

5. Спосіб за п.4, який відрізняється тим, що температуру перегонки підтримують 240-270°C, а тиск - 0,6-0,8 мм Hg.

6. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що Z означає Br і реакцію ціанідного обміну здійснюють за допомогою взаємодії з ціанідом одновалентної міді в придатному розчиннику.

7. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що Z означає йод, бром, хлор або $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, і реакцію ціанідного обміну здійснюють за допомогою взаємодії з ціанідним джерелом у присутності паладієвого каталізатора і каталітичної кількості Cu^+ або Zn^{2+} .

8. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що Z означає йод, бром, хлор або $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, і реакцію ціанідного обміну здійснюють з Zn(CN)_2 у присутності паладієвого каталізатора.

9. Спосіб за п.8, який відрізняється тим, що Z означає Br.

10. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що Z означає Cl або Br, і реакцію ціанідного обміну здійснюють з ціанідним джерелом у присутності нікелевого каталізатора, переважно в присутності каталітичної кількості Cu^+ або Zn^{2+} .

11. Спосіб за п.10, який відрізняється тим, що Z означає Cl.

Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-

(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу, зокрема, способу

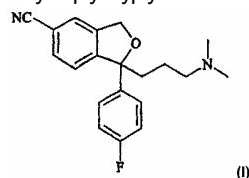
(13) C2

(11) 71635

(19) UA

одержання чистого циталопраму за допомогою ціанідного обміну.

Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який представлений на ринку протягом декількох років і має наступну структуру:



(I)

Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокси-триптаміну; 5-HT) центральної дії, який, як було додатково встановлено, є ефективним при лікуванні деменції та цереброваскулярних порушень, дивіться EP-A-474580.

Уперше циталопрам був описаний у DE 2 657 013, що відповідає патенту США 4 136 193. Дана патентна публікація, серед іншого, розкриває в загальних рисах спосіб одержання циталопраму з відповідного 5-бром-похідного за допомогою реакції з ціанідом одновалентної міді в придатному розчиннику. Крім того, способи одержання циталопраму за допомогою заміни 5-галогену або 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, n дорівнює 0-8, ціаногрупою описані в WO 0011926 і WO 0013648.

Інші способи включають:

Перетворення 5-амідо- або 5-окладноефірної групи в 5-ціаногрупу (WO 9819513).

Перетворення 5-аміногрупи в 5-ціаногрупу (WO 9819512).

Перетворення 5-форміл-групи в 5-ціаногрупу (WO 9900548).

Перетворення 5-оксазолініл- або 5-тіазолініл-групи в 5-ціаногрупу (WO 0023431).

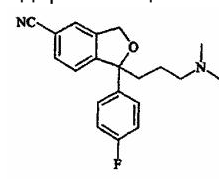
Виявилось, що важко виробляти циталопрам необхідної якості. Було знайдено, що способи за DE 2 657 013, WO 0011926 і WO 0013648, що містять описану вище заміну 5-галогену ціаногрупою, дають деякі високомолекулярні домішки, що включають димерні продукти реакції в неприйнятних кількостях. Ці домішки важко видалити за допомогою звичайних процедур переробки, що приводить до трудомістких і дорогих способів очищення.

Таким чином, для створення промислово привабливого способу виробництва циталопраму необхідним є спосіб одержання циталопраму, у якому видалюються б домішки, які утворюються в ході реакції ціанідного обміну, тобто заміни 5-галогену або аналогічних 5-ціаногрупою.

Зараз знайдено, що ці високомолекулярні реакційні домішки можуть бути видалені за допомогою процесу плівкової дистиляції.

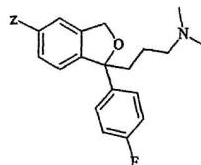
Суть винаходу

Відповідно, цей винахід надає новий спосіб одержання циталопраму формули



(II)

за яким сполуку формули II



(III)

де Z означає йод, бром, хлор або CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, піддають реакції ціанідного обміну, у якій групу Z замінюють ціанідною групою за допомогою реакції з ціанідним джерелом;

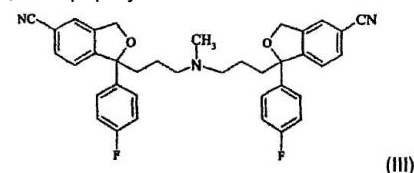
одержаний сирий продукт - циталопрам, необов'язково, піддають деякому первісному очищенню і потім сиру основу циталопраму піддають процесу плівкової дистиляції;

одержаний продукт - циталопрам, потім, необов'язково, додатково очищують і потім обробляють і виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

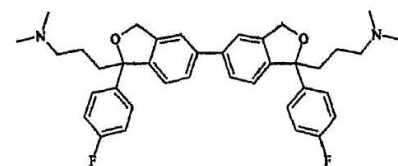
Відповідно до додаткового аспекту винахід стосується вищевказаного способу, у якому сполука формули II є S-енантіомером.

Згідно з ще одним аспектом цей винахід стосується антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам, одержаний за способом винаходу.

Відповідно до способу винаходу високомолекулярні домішки, що утворюються в реакції ціанідного обміну видалюють із сирого продукту - циталопраму. Основну частину цих високомолекулярних домішок, що утворюються в ході реакції ціанування, складають продукти реакції за формулами III та IV



(III)



(IV)

Крім реакційних продуктів формул III та IV можуть утворюватися інші димерні і полімерні домішки, наприклад, за допомогою реакцій між радикалами десціано- і десметилциталопраму, утвореними під час реакції ціанідного обміну. Крім того, реакція може здійснюватися в звичайних умовах.

Реакція ціанідного обміну може здійснюватися:

- коли Z означає Br, за реакцією з ціанідом одновалентної міді в придатному розчиннику, як описано в патенті США № 4 136 193;

- коли Z означає йод, бром, хлор або CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, за реакцією з ціанідним джерелом у присутності паладієвого каталізатора і каталітичної кількості Си⁺ або Zn²⁺, як описано в WO 0013648. Кращими ціанідними джерелами є KCN, NaCN або ((R^a)₄N)CN, де (R^a)₄ означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та обрані з во-

дню і лінійного або розгалуженого алкілу. Альтернативно, реакція може здійснюватися з $\text{Zn}(\text{CN})_2$ у присутності паладієвого каталізатора.

Паладієвим каталізатором може бути будь-який придатний нікелевий каталізатор, що містить $\text{Pd}(0)$ або $\text{Pd}(\text{II})$, такий як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ тощо. Каталізатори, реакційні умови, джерела Si^+ та Zn^{2+} і т.ін. додатково описані в WO 0013648.

Спосіб, де каталізатором є паладій, є, зокрема, зручним, коли Z означає Bg.

Коли Z означає Cl або Bg, з ціанідним джерелом у присутності нікелевого каталізатора, як описано в WO 0011926. Кращими ціанідними джерелами є KCN, NaCN або $(\text{R}^a)_4\text{N}(\text{CN})$, де $(\text{R}^a)_4$ означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та обрані з водню і лінійного або розгалуженого алкілу. Реакція, необов'язково, може здійснюватися в присутності каталітичної кількості Cu^+ або Zn^{2+} .

Нікелевим каталізатором може бути будь-який придатний комплекс, який містить $\text{Ni}(0)$ або $\text{Ni}(\text{II})$, що діє як каталізатор, такий як $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, $(\sigma\text{-арил})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ тощо, і переважно готується *in situ*. Нікелеві каталізатори та реакційні умови додатково описані у WO 0011926.

Спосіб, де каталізатором є нікель, є, зокрема, зручним, коли Z означає Cl.

Термін "алкіл" означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, таку як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Проміжна сполука формули II, де Z означає бром або хлор, може бути одержана з бром- та хлорфталіду, відповідно, як описано в DE 2 657 013, що відповідає патенту США 4 136 193. Сполука, де Z означає йод або Z означає $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, може бути одержана, як описано у WO 0013648. Переважно використовують проміжну сполуку, де Z означає Bg.

Після реакції ціанідного обміну і перед перегонкою реакційна суміш може піддаватися деякому первісному очищенню, такому як промивання, екстракція, кристалізація. Переважно реакційну суміш промивають сумішшю водного розчинника й органічного розчинника, наприклад, сумішшю H_2O /етилендіамін і толуолу або водного розчину EDTA (ЕДТОК) і толуолу, для видалення солі металу (що походить з ціанідного джерела), а потім одержаний сирий циталограм виділяють у вигляді основи, що уявляє собою масло.

Сирий циталограм у вигляді масла, що переганяється, може зручно бути розчиненим в придатному розчиннику, наприклад, інертному органічному розчиннику, який є рідким при температурі нижче 93°C і газоподібним при температурі випарника, щоб уникнути того, щоб перегонка приводила до утворення кам'янистого продукту. Переважно використовують сульфолан.

Процесом плівкової дистиляції може бути будь-який спосіб перегонки, корисний у промислових масштабах. Термін "плівкова дистиляція" означає процес дистиляції, у якому випарювання летких речовин із суміші, що переганяється, здійснюють шляхом нагрівання суміші у вигляді плівки. Придатними способами перегонки є молекулярна дистиляція або перегонка в тонкому плівковому

шарі.

Перегонкою в тонкому плівковому шарі, що може також називатися перегонкою в рівномірно нанесений плівці, є процес, у якому суміш, яку переганяють, наносять на поверхню в нагрітому апараті у вигляді тонкої плівки. Звичайно, матеріал наносять на внутрішню стінку нагрітого циліндричного випарника за допомогою ротора або контактної щітки, що концентрично вмонтовано в апарат. Дистиллят звичайно конденсується в зовнішньому конденсаторі. Молекулярна дистиляція є процесом перегонки в плівковому шарі, у якому внутрішній конденсатор розташовують, забезпечуючи короткий шлях для пару від поверхні випару до конденсатора.

Відповідно до способу винаходу процес плівкової дистиляції може проводитися в наступних умовах:

Температура подачі вище 93°C , переважно приблизно 100°C .

Температура конденсованого дистилляту вище 93°C , переважно приблизно 100°C .

Температура перегонки $200\text{-}330^\circ\text{C}$ при тиску $0,1\text{-}2,0\text{ мм Hg}$. Точна температура залежить від тиску та може бути визначена фахівцем у даній галузі.

Подаваний у випарник сирий циталограм у вигляді основи може бути розчинений в придатному розчиннику, тобто інертному органічному розчиннику, що є рідким при температурі нижче 93°C і газоподібним при температурі випарника.

У конкретному кращому варіанті здійснення винаходу використовують спосіб перегонки в тонкому плівковому шарі. Перегонку в тонкому плівковому шарі здійснюють у випарнику з тонким плівковим шаром, який є циліндричним апаратом з подвійною стінкою, що забезпечує циркуляцію середовища теплоносія, і з роторами або контактними щітками, розташованими по осі концентрично в циліндрі. У ньому мається вихід для залишку і для дистилляту, відповідно. Вихід останнього здійснюється через конденсатор. Відповідно до винаходу перегонка в тонкому плівковому шарі може зручно проводитися в наступних умовах:

- температура подачі вище 93°C , переважно приблизно 100°C ;

- температура конденсованого дистилляту вище 93°C , переважно приблизно 120°C ;

- температура перегонки, більш конкретно, температура контактної щітки або ротора, дорівнює $200\text{-}330^\circ\text{C}$ і тиск дорівнює $0,1\text{-}2,0\text{ мм Hg}$, переважно, $240\text{-}270^\circ\text{C}$ при тиску $0,6\text{ - }0,8\text{ мм Hg}$;

- швидкість обертання ротора або контактних щіток дорівнює $500\text{-}2000\text{ об./хв.}$ (обертів за хвилину) в залежності від ротора і відповідно до розміру апарата. Чим менше ротор, тим вище швидкість. Придатна швидкість ротора становить $1700\text{-}1800\text{ об./хв.}$ у менших апаратах або 700 об./хв. у промислових випарниках з тонким плівковим шаром;

- подаваний у випарник сирий або неочищений циталограм у вигляді основи може бути розчинений в придатному розчиннику, тобто інертному органічному розчиннику, який є рідким при температурі нижче 93°C і газоподібним при температурі випарника. Переважно використовують суль-

фолан.

Подальше очищення продукту - циталопраму, одержаного шляхом перегонки,

можна, якщо необхідно, здійснювати промиванням сумішшю кислота/основа, кристалізацією і перекристалізацією циталопраму-основи (див. голландський патент №1016435) та/або кристалізацією та перекристалізацією фармацевтично прийнятної солі циталопраму.

Фармацевтично прийнятна сіль циталопраму, така як гідробромід або гідрохлорид, може бути одержана за відомими з рівня техніки способами. Так, основа може піддаватися взаємодії або з розрахованою кількістю кислоти у здатному змішуватися з водою розчиннику, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням солі концентруванням і охолодженням, або з надлишком кислоти у нездатному змішуватися з водою розчиннику, такому як діетиловий ефір, етилацетат або дихлорометан, з безпосереднім відділенням солі. Гідробромід або гідрохлорид циталопраму, одержаний за способом винаходу, має дуже високу чистоту, переважно, більше ніж 99,7% чистоти, найбільш переважно, більше ніж 99,8% чистоти. Інші солі циталопраму, наприклад, оксалат, також можуть бути одержані даним способом у дуже чистій формі.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути введені будь-яким придатним способом і в будь-якій придатній формі, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, порошоків або сиропів, або парентерально у формі звичайних стерильних розчинів для ін'єкцій.

Фармацевтичні готові форми винаходу можуть одержуватися загальноприйнятими в даній галузі способами. Наприклад, таблетки можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. До прикладів ад'ювантів або розріджувачів належать кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камеді тощо. Будь-які інші ад'юванти або добавки, барвники, ароматизатори, консерванти тощо можуть використовуватися, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчинника для ін'єкції, переважно стерильній воді, доведенням розчину до необхідного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням їм придатних ампул або пляшечок. Може додаватися будь-яка придатна добавка, звичайно використовується в даній галузі, така як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо.

Нарешті, знайдено, що основа може бути сформована в дуже гарні та стабільні тверді готові форми з гарними характеристиками вивільнення (дивіться голландський патент № 1016435).

Винахід додатково ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання сирого циталопраму у вигляді основи (5-ціано-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)фталану)

Cu(I)CN (197г, 2,2моль) додають до розчину 5-бром-1-(4-фторфеніл)-1-(3-метиламінопропіл)фталану (720г, 1,9моль) у сульфолані (250мл). Після нагрівання реакційної суміші до 150°C протягом 5 годин, додають сульфолан (500мл). Реакційну суміш охолоджують до 80°C і додають етилендіамін (водн., 50% мас/об.). Додають толуол (2л) і розділяють фази. Далі органічну фазу промивають ЕДТОК (водн., 500мл, 5%мас/об.) і водою (2×500мл). Леткі речовини з органічної фази видаляють у вакуумі.

Виділяють 540г сирого основи циталопраму у вигляді масла. Чистота приблизно 85% за даними HPLC (ВЕРХ) (площа піка).

Приклад 2. Очищення сирого циталопраму за допомогою тонкоплівкової дистиляції

Сирий циталопрам у вигляді основи (5-ціано-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)фталан) (20кг, чистота приблизно 89% за даними ВЕРХ (площа піка)) і сульфолан (4л) нагрівають приблизно до 100°C. Гарячу суміш подають в апарат для тонкоплівкової дистиляції (перегонки в рівномірному нанесенні плівці), у якому температура контактної щітки складає 245°C, даючи в результаті тиск близько 0,7мм Hg. Температуру конденсованого дистиляту підтримують при 120°C, для запобігання кристалізації вільної основи.

Дистилят містить сирий циталопрам (чистота приблизно 96% за даними ВЕРХ (площа піка)) і сульфолан.

Приклад 3. Додаткове очищення дистиляту (сирого основи циталопраму) за допомогою кристалізації вільної основи циталопраму

Описаний вище дистилят (4кг) розчиняють у MeOH (12л) при температурі навколишнього середовища. Додають воду доти, доки не буде зберігатися "молочне" забарвлення суміші. У цю суміш вносять затравлювальні кристали вільної основи циталопраму. Кристали відокремлюють фільтруванням після того, як температура знижується до 10 °C протягом 2 годин. Повторюють описану вище кристалізацію із суміші MeOH/вода.

Дві додаткові перекристалізації з н-гептану дають вільну основу циталопраму (2,3кг) з чистотою приблизно 99,5% (ВЕРХ: площа піка)