



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71634 (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) 2002021552

(22) 07.03.2001

(24) 15.12.2004

(86) PCT/DK01/00147, 07.03.2001

(31) PA 2000 01929

(32) 22.12.2000

(33) DK

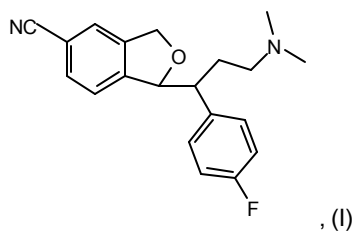
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Вілла Марко, ІТ, Сбрджіо Федеріко, ІТ, Дансер Роберт, ДК

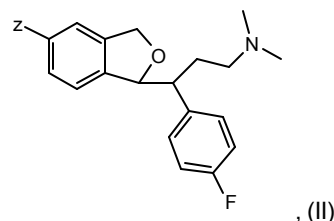
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, ДК

(56) EP 0413259 A2 20.02.1991

(57) 1. Спосіб одержання циталопраму формули I

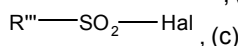
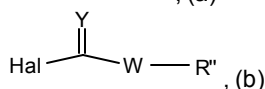
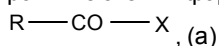


за яким сполуку формули II



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

одержаний сирий продукт - циталопрам, необов'язково, піддають деякому первісному очищенню і потім обробляють агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, вибраним з агентів формул (a), (b) або (c):



де X означає галоген або групу  $\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ , Hal означає галоген, Y означає O або S, W означає O, N або S і кожний з R, R', R'' і R''' є незалежно вибраним з групи, що складається з водню, алкілу, необов'язково заміщеного арилу або аралкілу;

потім реакційну суміш піддають промиванню кислотою/основною та/або кристалізації і перекристалізації циталопраму для видалення із суміші сирого циталопраму амідів, що утворилися; та одержаний продукт - циталопрам, необов'язково, додатково очищують, обробляють та/або виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, є агент формули  $\text{R}-\text{CO}-\text{X}$ , у якій R і X мають значення, як визначено в п.1.

3. Спосіб за п.2, який відрізняється тим, що агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, є ангідрид карбонової кислоти або ацилгалогенід.

4. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, є ангідрид оцтової кислоти.

5. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, є ацилхлорид, переважно, ацетилхлорид.

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

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

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

(13) C2

(11) 71634

(19) UA

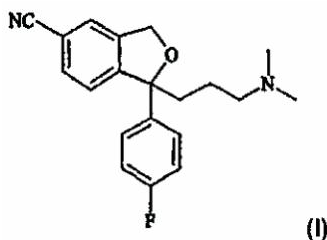
10. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який **відрізняється** тим, що Z означає Cl або Br, і реакцію ціанідного обміну здійснюють з ціанідним джерелом у присутності нікелевого каталізатора, необов'яз-

ково, у присутності каталітичної кількості  $\text{Cu}^+$  або  $\text{Zn}^{2+}$ .

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 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:



Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-НТ) центральної дії, який, як було додатково встановлено, є ефективним при лікуванні деменції та цереброваскулярних порушень, див. 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- $\text{CF}_3$ - $(\text{CF}_2)_n$ - $\text{SO}_2$ -O-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).

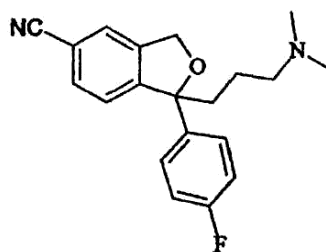
Виявилося, що важко виробляти циталопрам необхідної якості. Було знайдено, що способи за DE 2 657 013, WO 0011926 і WO 0013648, що містять описану вище заміну 5-галогену ціаногрупою, дають похідне десметилциталопраму в неприйнятних кількостях. Цю домішку важко видалити за допомогою звичайних процедур переробки, що приводить до трудомістких і дорогих способів очищення.

Таким чином, для створення промислово привабливого виробництва циталопраму необхідним є спосіб видалення домішок, які утворюються в ході одержання циталопраму за реакцією ціанідного

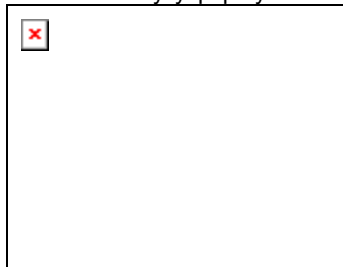
обміну, тобто заміни 5-галогену або чогось аналогічного на 5-ціано.

Зараз знайдено, що домішка десметилциталопраму може бути вилучена за реакцією з амідотворюючою групою або аналогічною групою. Отриманий амід може бути відділений від кінцевого продукту загальноприйнятими способами обробки.

Відповідно, цей винахід надає новий спосіб одержання циталопраму формули



за яким сполуку формули II

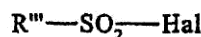
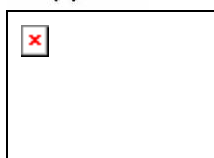


в якій Z означає йод, бром, хлор або  $\text{CF}_3$ - $(\text{CF}_2)_n$ - $\text{SO}_2$ -O-, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, піддають реакції ціанідного обміну з ціанідним джерелом;

отриманий сирий продукт - циталопрам, необов'язково, піддають деякому первісному очищенню і потім обробляють агентом, який здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групу, обраним з агентів формул (a), (b) або (c):



(a)



(c)

де X означає галоген або групу O-CO-R', Hal означає галоген, Y означає O або S, W означає O, N або S і кожний з R, R', R'' і R''' є незалежно обраним з групи, що складається з водню, алкілу, необов'язково заміщеного арилу або аралкілу;

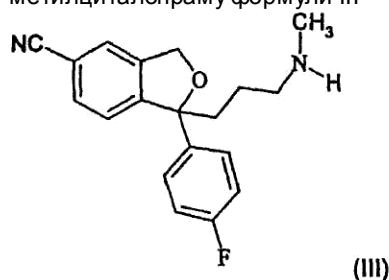
потім реакційну суміш піддають промиванню кислотою/основою та/або кристалізації і перекристалізації циталопраму для видалення із сирого циталопраму амідів, що утворилися; та

одержаний продукт - циталопрам, необов'язково, додатково очищають, обробляють та/або виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

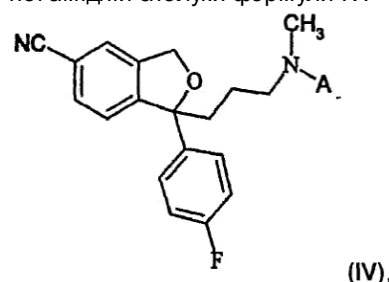
Відповідно до додаткового аспекту винахід стосується вищевказаного способу, у якому сполука формули II є S-енантіомером і одержаний продукт є есциталопрамом.

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

Відповідно до способу винаходу домішку десметилциталопраму формули III



піддають реакції з реагентом, що здатний утворювати амідну або аналогічну амідній групі, формули (a), (b) або (c), з утворенням амідної або аналогічної амідній сполуки формули IV:



де A означає групу R-CO-, R'-CO-, R"-W-CY- або R"-SO<sub>2</sub>-, де R, R', R" і R"', W і Y є такими, як визначено вище. Реакційний продукт формули IV може бути вилучений промиванням кислотою/основою або кристалізацією і відкинутий, а циталопрам може бути одержаний у вигляді чистого продукту, що задовольняє вимогам служби охорони здоров'я. Крім того, реакція може здійснюватися в звичайних умовах.

Усюди в даному описі та формулі винаходу галоген означає хлор, бром або йод.

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

Термін "арил" означає карбоциклічну ароматичну групу, таку як феніл. Аралкіл означає аралкілну групу, у якій арил і алкіл є такими, як визначено вище. Арильна і аралкільна групи, необов'язково, можуть бути заміщені, наприклад, алкілними групами, з утворенням, наприклад, толілу.

Реакція ціанідного обміну є реакцією, у якій замісник Z у сполуці формули II замінюється ціано-

групою. 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 CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, η дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, за реакцією з ціанідним джерелом у присутності паладієвого каталізатора і каталітичної кількості Cu<sup>+</sup> або Zn<sup>2+</sup>, як описано в WO 0013648. Кращими ціанідними джерелами є KCN, NaCN або ((R<sup>a</sup>)<sub>4</sub>N)CN, де (R<sup>a</sup>)<sub>4</sub> означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та обрані з водню і лінійного або розгалуженого алкілу. Альтернативно, реакція може здійснюватися з Zn(CN)<sub>2</sub> у присутності паладієвого каталізатора.

Паладієвим каталізатором може бути будь-який придатний каталізатор, що містить Pd(0) або Pd(II), такий як Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> тощо. Каталізатори, реакційні умови, джерела Cu<sup>+</sup> та Zn<sup>2+</sup> і т.ін. додатково описані в WO 0013648.

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

Коли Z означає Cl або Br, з ціанідним джерелом у присутності нікелевого каталізатора, як описано в WO 0011926. Кращими ціанідними джерелами є KCN, NaCN або ((R<sup>a</sup>)<sub>4</sub>N)CN, де (R<sup>a</sup>)<sub>4</sub> означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та обрані з водню і лінійного або розгалуженого алкілу. Реакція може необов'язково здійснюватися в присутності каталітичної кількості Cu<sup>+</sup> або Zn<sup>2+</sup>.

Нікелевим каталізатором може бути будь-який придатний комплекс, який містить Ni(0) або Ni(II), що діє як каталізатор, такий як Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (σ-арил)-Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl тощо, і переважно готується *in situ*. Нікелеві каталізатори і реакційні умови додатково описані в WO 0011926.

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

Проміжна сполука формули II, де Z означає бром або хлор, може бути отримана з бром- та хлорфталіду, відповідно, як описано в DE 2 657 013. Сполука, де Z означає йод або Z означає CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, може бути одержана, як описано в WO 0013648. Переважно використовують проміжну сполуку, де Z означає Br.

Агентом, що утворює амідну або аналогічну амідній групі, який використовують за способом згідно з винаходом, переважно є сполука формули (a), бажано ангідрид карбонової кислоти або галогенід карбонової кислоти, найбільше переважно, оцтовий ангідрид або ацетилхлорид. Даний агент використовують у кількості до 10 моль/мольн.% кількості циталопраму в залежності від вмісту десметил-домішки формули III.

Сирий продукт - циталопрам, отриманий за реакцією ціанідного обміну, може піддаватися деякому початковому очищенню перед тим, як продукт-циталопрам піддається реакції з агентом, що утворює амідну або аналогічну амідній групі, наприклад, за допомогою екстракції, кристалізації, промивання сумішшю водного та органічного розчинника для видалення солей металів.

Промивання кислотою/основою може здійснюватися за допомогою:

розчинення сирого продукту-циталопраму, що містить амідний або аналогічний амідному продукт формули IV, у придатному розчиннику, наприклад, толуолі,

наступного додавання водної кислоти доти, доки суміш не стане кислою (наприклад, доти, доки рН не буде близько 0,5-3, більш переважно, біля 1), і відділення водної фази, що містить циталопрам,

відкидання органічної фази, що містить амідний або аналогічний амідному продукт формули IV, і

наступного підлучування водної фази додаванням основи і розчинення суміші в органічному розчиннику.

Наступного збору органічної фази.

Сирий циталопрам може бути розчинений в будь-якому придатному розчиннику, переважно, толуолі.

Використовуваною кислотою може бути будь-яка неорганічна кислота, наприклад, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> або H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, або карбонова кислота, така як оцтова кислота, і використовуваною основою може бути будь-як придатна основа, переважно NH<sub>3</sub> або NaOH. Другим органічним розчинником може бути будь-який придатний розчинник, переважно такий же, як і той, що використовувався на першій стадії промивання кислотою/основою.

Подальше видалення амідного або аналогічного амідному продукту формули IV і інших домішок, при необхідності, може здійснюватися кристалізацією та/або перекристалізацією основи циталопраму (див. голландський патент №1016435) та/або кристалізацією і перекристалізацією фармацевтично прийнятної солі циталопраму.

Відповідно до одного з кращих варіантів здійснення винаходу:

5-бромциталопрам піддають взаємодії з ціанідним джерелом, як описано вище;

сирий циталопрам, який утворюється, виділяють у вигляді основи в формі масла;

реакційну суміш промивають сумішшю водного розчинника та органічного розчинника, наприклад, сумішшю H<sub>2</sub>O/етилендіамін і толуолу або водним розчином EDTA (ЕДТОК) і толуолу для видалення солі металу (що походить з ціанідного джерела);

додають до 10моль/мольн.% оцтового ангідриду;

дають можливість протікати реакції між оцтовим ангідридом і домішкою десметилциталопраму, або в чистому вигляді, або в розчиннику;

реакційну суміш підкислюють додаванням соляної кислоти;

водну фазу, що містить продукт-циталопрам, відокремлюють від органічної фази, що містить ацетамідну домішку формули IV (A=ацетил);

органічну фазу відкидають;

водну фазу підлучують додаванням NH<sub>3</sub> або NaOH і додають органічний розчинник;

органічну фазу збирають і вільну основу кристалізують;

після цього фармацевтично прийнятна сіль циталопраму, така як гідробромід або гідрохлорид, може бути одержана за відомими з рівня техніки способами.

Так, кристалічна 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 виділенням солі. Гідробромід або гідрохлорид циталопраму, одержаний за способом винаходу, має дуже високу чистоту, переважно, більше 99,7% чистоти, найбільше переважно, вище 99,8% чистоти. Інші солі циталопраму, наприклад, оксалат, можуть також бути одержані даним способом у дуже чистій формі.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути введені будь-яким придатним способом у 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 області 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 пляшечок або ампул. Можуть додаватися будь-які придатні добавки, які звичайно використовуються в даній області, такі як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо.

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

Винахід далі ілюструється наступними прикладами.

#### Приклад 1

Одержання сирого циталопраму у вигляді основи

(1-[3-(диметиламіно)-пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил)

Cu(I)CN (197г, 2,2моль) додають до розчину (1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-бромізобензофурану (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.

Потім 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 видаленням 1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу у вигляді його ацетаміду

Сирий циталопрам у вигляді основи з приклада 1 (324г, 1моль) з вмістом приблизно 2,5мольн.%/моль 1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу розчиняють у толуолі (1,5л). Додають оцтовий ангідрид (10г, 0,1моль) і

реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 30 хвилин. Додають воду (2л), рН доводять до 1 додаванням концентрованої НСІ (водн., 12М) і розділяють фази. Органічну фазу відкидають, а рН водної фази доводять до 9 додаванням аміаку (водн., 25%мас/об.). Додають толуол (1,5л) і фази розділяють. Водну фазу відкидають і розчинники видаляють з органічної фази у вакуумі. Відокремлюють з виходом 330г масло, яке містить сиру вільну основу циталопраму, і толуол. Вміст 1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу складає менше 0,1% моль/моль.