

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 871**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008 E 08775309 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2178850**

54 Título: **Trazodona y clorhidrato de trazodona en forma purificada**

30 Prioridad:

03.08.2007 IT MI20071603

01.10.2007 US 976535 P

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

04.11.2014

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
VIALE AMELIA, 70
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**MARCHETTI, MARCELLO;
IACOANGELI, TOMMASO;
CIOTTOLI, GIOVANNI BATTISTA y
BIONDI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 517 871 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

Trazodona y clorhidrato de trazodona en forma purificada

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma purificada de trazodona y clorhidrato de trazodona.

10 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma purificada de trazodona y de clorhidrato de trazodona, que comprende menos de 15 ppm de sustancias alquilantes con una genotoxicidad demostrada o bajo sospecha.

15 **Antecedentes de la técnica**

La trazodona, o 2-[3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinilpropil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, es un antidepresivo que, a pesar de que tiene un efecto significativo sobre los receptores de la serotonina, no es ni un psicoestimulante, ni un inhibidor de la MAO, ni un antidepresivo tricíclico. Además, posee propiedades analgésicas.

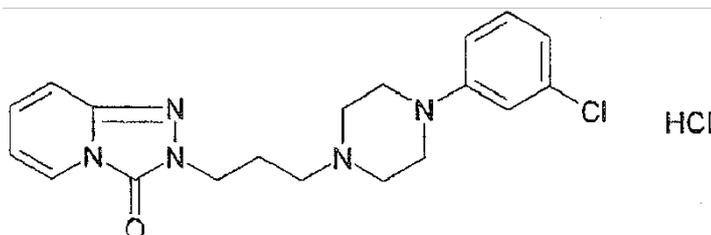
20 La trazodona alivia los síntomas característicos de la depresión, en particular ansiedad, somatización, retraso psicomotor, hipocondría, cambios de humor, irritabilidad, insomnio, apatía, sensación de cansancio y falta de energía, bajo estado de ánimo.

25 La trazodona también ha demostrado su eficacia en el control del temblor esencial pronunciado, probablemente a causa de su actividad serotoninérgica.

Además, las propiedades antidepresivas y ansiolíticas de la trazodona han demostrado su utilidad en el tratamiento de los síntomas derivados del síndrome de abstinencia de la cocaína, las benzodiazepinas y el alcohol. Además de las actividades mencionadas anteriormente, también resulta muy interesante su actividad como inductor del sueño.

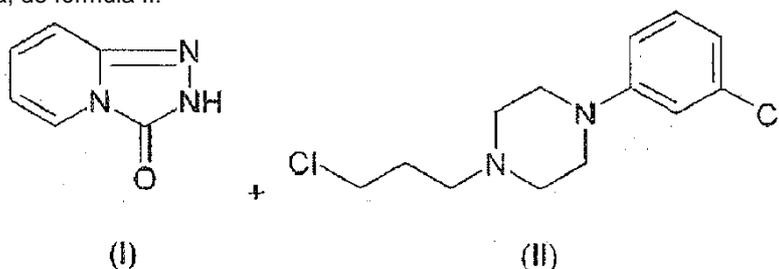
30 Preferentemente, la trazodona se utiliza médicamente en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La forma preferida es la forma de clorhidrato, obtenida por tratamiento de la base libre con ácido clorhídrico.

35 El clorhidrato de trazodona está representado por la siguiente fórmula estructural:

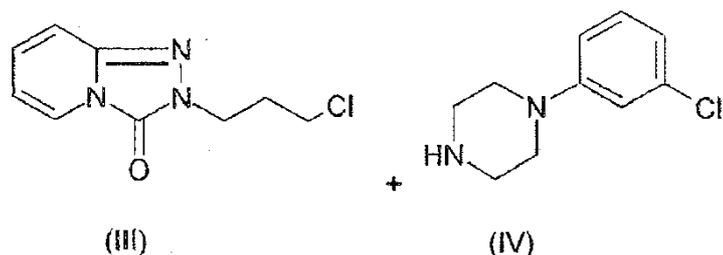


40 En las patentes US nº 3.381.009 y EP 1.108.722 se describen algunos métodos económicamente ventajosos de preparación del clorhidrato de trazodona.

Un primer método comprende la reacción de s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona, de fórmula I, con N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina, de fórmula II:

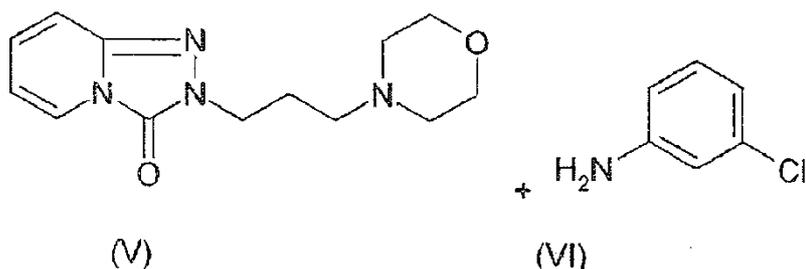


45 Un segundo método comprende la reacción de 2-(3-cloropropil)-s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona, de fórmula III, con N-(3-clorofenil)-piperazina, de fórmula IV:

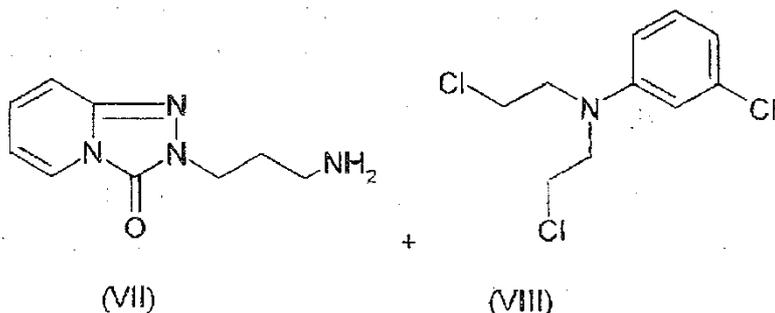


Un tercer método comprende la reacción de 2-(γ -morfolino-propil)-s-triazolo[4,3-a]piridin-3-ona, de fórmula V, con 3-cloroanilina, de fórmula VI:

5

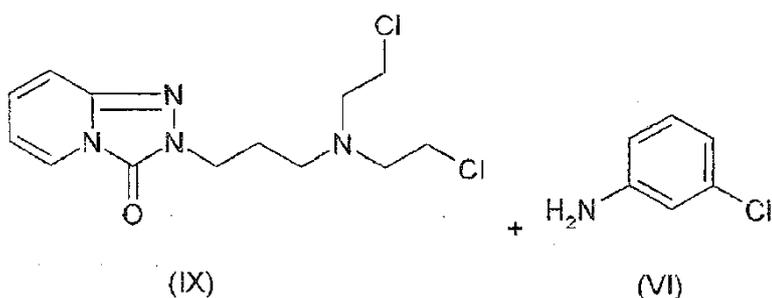


Un cuarto método comprende la reacción de 2-(3-aminopropil)-s-triazolo[4,3-a]piridin-3-ona, de fórmula VII, con 3-cloro-N,N'-dicloroetilamina, de fórmula VIII:



10

Un quinto método comprende la reacción de 2-(3-[bis-(2-cloroetil)-amino]-propil)2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona, de fórmula IX, con 3-cloroanilina, de fórmula VI:



15

Una vez obtenida la trazodona, el clorhidrato de trazodona se obtiene fácilmente por reacción con ácido clorhídrico, por ejemplo, por tratamiento de una solución orgánica de trazodona con una solución acuosa de ácido clorhídrico, tal como se describe, por ejemplo, en la patente EP 1.108.722.

20 La preparación de los productos intermedios I a IX mencionados anteriormente requiere la utilización de sustancias alquilantes de genotoxicidad probada, tales como 2,2-dicloroetilamina, que se utiliza para obtener el compuesto IV por reacción con el compuesto VI; o 1-bromo-3-cloropropano, que se utiliza para obtener el compuesto II por reacción con el compuesto IV.

25 Los compuestos II, III, VIII y IX son también sustancias alquilantes y, por consiguiente, potencialmente genotóxicas. Aparte de las sustancias alquilantes mencionadas anteriormente, en los procesos alternativos para la producción de trazodona es posible utilizar sustancias alquilantes similares, por ejemplo la 2,2-dibromoetilamina o el 1,3-dicloropropano.

El contenido de dichas sustancias alquilantes en el producto final, representado por la trazodona y el clorhidrato de trazodona, debe reducirse a la menor cantidad posible. En particular, el umbral toxicológico para la ingestión de estas sustancias alquilantes se ha determinado en 1,5 µg por día.

5 Por consiguiente, suponiendo una dosis diaria de 100 mg de clorhidrato de trazodona, la cantidad de sustancias alquilantes presentes como impurezas en el producto debe ser inferior a 15 ppm. En cambio, si se supone una dosis diaria máxima de 600 mg de clorhidrato de trazodona, la cantidad de sustancias alquilantes presentes como impurezas en el producto debe ser incluso inferior a 2,5 ppm.

10 Lamentablemente, los procedimientos de preparación descritos en las patentes US nº 3.381.009 y EP 1.108.722, mencionadas anteriormente, no permiten reducir el contenido de estas sustancias alquilantes por debajo de 15 ppm, y mucho menos por debajo de 2,5 ppm.

15 Por consiguiente, el presente solicitante ha abordado el problema de idear un procedimiento de producción de trazodona y clorhidrato de trazodona que permita reducir el contenido de estas sustancias alquilantes en el producto final a una cantidad menor de 15 ppm. Además, dicho procedimiento de producción debe ser económicamente ventajoso y proporcionar rendimientos elevados del producto final.

Definiciones

20 En la presente descripción y en las reivindicaciones indicadas a continuación, la expresión "trazodona" se refiere a trazodona en forma de base libre, mientras que la expresión "clorhidrato de trazodona" se refiere a la sal formada por adición de ácido clorhídrico a la trazodona.

25 Además, en la presente descripción y en las reivindicaciones indicadas a continuación, la expresión "sustancias alquilantes" se utiliza para referirse a sustancias capaces de introducir un grupo alquilo en un compuesto que se utiliza en la síntesis de la trazodona o un producto intermedio de la misma.

Descripción de la invención

30 Sorprendentemente, el presente solicitante ha descubierto que la adición de una solución acuosa que comprende un compuesto básico a una solución de trazodona en un disolvente orgánico reduce la cantidad de sustancias alquilantes en el producto final a un valor inferior a 15 ppm.

35 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de trazodona o de clorhidrato de trazodona que comprende las siguientes etapas:

(a) preparar una fase orgánica que comprende trazodona en por lo menos un disolvente orgánico;

40 (b) preparar una fase acuosa que comprende por lo menos un compuesto básico;

(c) mezclar dicha fase acuosa con dicha fase orgánica;

45 (d) calentar a una temperatura de por lo menos 40°C durante por lo menos 30 minutos;

(e) recuperar dicha trazodona; y, opcionalmente,

(f) tratar dicha trazodona con ácido clorhídrico, a fin de obtener clorhidrato de trazodona.

50 El procedimiento de producción según la presente invención permite reducir la cantidad de sustancias alquilantes en el producto final, representado por la trazodona o el clorhidrato de trazodona, hasta un valor inferior a 15 ppm, preferentemente inferior a 10 ppm, y más preferentemente inferior a 2,5 ppm.

55 Ventajosamente, según un aspecto preferido de la presente invención, el procedimiento de producción según la presente invención permite reducir la cantidad de sustancias alquilantes en el producto final a un valor inferior a 1 ppm.

El procedimiento según la presente invención se ha demostrado económicamente ventajoso, manteniendo el rendimiento del producto final por encima del 85%, y preferentemente por encima del 90%.

60 Preferentemente, dicha fase orgánica está representada por una solución de trazodona en dicho disolvente orgánico.

65 Ventajosamente, dicho disolvente orgánico se puede seleccionar de entre cualesquiera disolventes orgánicos inertes con respecto a la trazodona y capaces de disolverla.

- 5 Preferentemente, dicho disolvente orgánico se selecciona dentro del grupo que comprende alcoholes, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isobutílico, alcohol hexílico y alcohol bencílico; éteres, por ejemplo, éter etílico, éter propílico; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, benceno, xileno; cetonas, por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo. El disolvente orgánico preferido para la preparación de la fase orgánica es el alcohol isobutílico.
- 10 Preferentemente, dicha fase orgánica comprende una cantidad de trazodona comprendida entre 10 g y 50 g por 100 gramos de fase orgánica, más preferentemente, entre 20 g y 35 g por 100 gramos de fase orgánica, y aún más preferentemente entre 25 g y 30 g por 100 gramos de fase orgánica.
- 15 Preferentemente, dicha fase acuosa está representada por una solución de un compuesto básico en agua.
- Ventajosamente, dicha fase acuosa comprende por lo menos un compuesto básico seleccionado dentro del grupo que comprende por lo menos una base inorgánica, por lo menos una base orgánica, o mezclas de las mismas.
- 20 Son ejemplos útiles de bases inorgánicas el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el bicarbonato de sodio, el bicarbonato de potasio, el fosfato de sodio, el fosfato de potasio, el hidróxido de amonio, el óxido de magnesio, la hidrazina y la hidroxilamina.
- 25 Son ejemplos útiles de bases orgánicas las aminas alifáticas o aromáticas, por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, N-metiletanolamina, etilendiamina, piperidina, quinolina, imidazol, bencimidazol, histidina, piridina, picolina, lutidina, colidina, morfolina, N-metilmorfolina, bencilamina y ciclohexilamina.
- 30 Preferentemente, dicho compuesto básico se añade en una cantidad comprendida entre 0,05 moles y 1 mol por mol de trazodona, más preferentemente entre 0,2 moles y 0,8 moles por mol de trazodona, y aún más preferentemente entre 0,4 moles y 0,6 moles por mol de trazodona.
- Ventajosamente, dicha fase acuosa se añade en una cantidad comprendida entre 30 g y 100 g por 100 gramos de fase orgánica, más preferentemente, entre 40 g y 90 g por 100 gramos de fase orgánica, y aún más preferentemente entre 50 g y 80 g por 100 gramos de fase orgánica.
- 35 Preferentemente, dicha fase acuosa comprende un catalizador de transferencia de fase.
- Ventajosamente, dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona dentro del grupo que comprende sales de amonio cuaternario y sales de fosfonio cuaternario.
- 40 Preferentemente, dichas sales de amonio cuaternario se seleccionan dentro del grupo que comprende bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de didecildimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de metiltributilamonio, hidrogenosulfato de metiltributilamonio, cloruro de metiltricaprililamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, cloruro de feniltrimetilamonio, borohidruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, perclorato de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, bromuro de tetrahexilamonio, yoduro de tetrahexilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, cloruro de tetrapropilamonio, hidróxido de tetrapropilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de trietilbencilamonio.
- 50 Ventajosamente, dichas sales de amonio cuaternario se seleccionan dentro del grupo que comprende bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, bromuro de benciltributilamonio y cloruro de benciltributilamonio.
- 55 La serie de catalizadores de transferencia de fase Aliquat®, producida y comercializada por Cognis Corp., Tucson, Arizona, se puede utilizar ventajosamente en el procedimiento de producción de la presente invención. Son ejemplos preferidos Aliquat® 100, Aliquat® 134, Aliquat® 175 y Aliquat® 336.
- 60 Preferentemente, dichas sales de fosfonio cuaternario se seleccionan dentro del grupo que comprende bromuro de benciltrifenilfosfonio, cloruro de benciltrifenilfosfonio, bromuro de butiltrifenilfosfonio, cloruro de butiltrifenilfosfonio, acetato de etiltrifenilfosfonio, bromuro de etiltrifenilfosfonio, yoduro de etiltrifenilfosfonio, bromuro de hexadeciltributilfosfonio, bromuro de metiltrifenilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio.
- 65

Preferentemente, dicha fase acuosa comprende una cantidad de catalizador de transferencia de fase comprendida entre 0,05 g y 0,5 g por 100 gramos de fase acuosa, más preferentemente entre 0,1 g y 0,3 g por 100 gramos de fase acuosa, y aún más preferentemente entre 0,15 g y 0,2 g por 100 gramos de fase acuosa.

5 Preferentemente, dicha etapa de calentamiento (d) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de fase orgánica y fase acuosa, durante un período comprendido entre 30 minutos y 300 minutos, preferentemente entre 60 y 240 minutos, más preferentemente entre 90 y 180 minutos.

10 Preferentemente, la etapa de recuperación (e) se lleva a cabo separando la fase acuosa de la fase orgánica que comprende la trazodona, y enfriando esta última a una temperatura menor de 30°C, preferentemente menor de 20°C, y aún más preferentemente menor de 10°C, a fin de facilitar la cristalización y precipitación de la trazodona, que finalmente se separa, por ejemplo por filtración.

15 Ventajosamente, en la etapa de tratamiento final (f), la trazodona se disuelve preferentemente en un disolvente orgánico adecuado, seleccionado, por ejemplo, entre los indicados anteriormente para la preparación de la fase orgánica. El disolvente preferente en esta etapa es la acetona. La solución obtenida de este modo se trata con una solución acuosa de ácido clorhídrico, tal como se describe en la patente EP 1108722. A continuación, el precipitado de clorhidrato de trazodona se filtra, se lava y se seca mediante las técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia.

20 La trazodona y el clorhidrato de trazodona obtenidos por el procedimiento según la presente invención se caracterizan por un contenido de sustancias alquilantes, con una genotoxicidad demostrada o bajo sospecha, inferior a 15 ppm.

25 Dependiendo del procedimiento de producción que se selecciona para la producción de la trazodona y el clorhidrato de trazodona, las sustancias alquilantes presentes como impurezas son, por ejemplo, 2,2-dicloroetilamina, 1-bromo-3-cloro-propano, N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (fórmula II), 2-(3-cloropropil)-s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (fórmula III), 3-cloro-N,N'-dicloroetil-anilina (fórmula VIII), 2-{3-[bis-(2-cloroetil)-amino]-propil}-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona (fórmula IX), 2,2-dibromoetilamina y 1,3-dicloropropano.

30 En particular, las sustancias alquilantes que se encuentran con más frecuencia están representadas por 2,2-dicloroetilamina, 1-bromo-3-cloro-propano y N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina.

35 La 2,2-dicloroetilamina (n.º CAS 334-22-5) y el 1-bromo-3-cloropropano (n.º CAS 109-70-6) son sustancias genotóxicas conocidas, tal como se indica en TOXNET, una base de datos publicada por la National Library of Medicine, E.E.U.U. en el sitio web <http://toxnet.nlm.nih.gov/>.

40 Se ha evaluado la actividad genotóxica de la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina en las variedades TA1535, TA1537, TA 98 y TA100 de mutantes auxótrofos de *Salmonella typhimurium* dependientes de histidina, y en las variedades WP2 uvrA (pKM101) de mutantes de *Escherichia coli* dependientes de triptófano, exponiéndolos a una solución de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina en dimetilsulfóxido (DMSO) y utilizando DMSO como control negativo. Se llevaron a cabo dos ensayos de mutación independientes, en presencia y ausencia de una fracción microsomática de hígado de rata (mezcla S9) pretratada con fenobarbital y 5,6-benzoflavona. En ambos ensayos se siguieron las directivas reguladoras actuales y los ensayos de captación estándares. Se obtuvo un aumento sustancial del efecto de reversión prototrófica en la variedad TA1535 en presencia de mezcla S9. Se puso de manifiesto que este aumento depende de la concentración y, en ambos ensayos, alcanzó un valor de 6,4 y 5,1 veces con respecto al control a una concentración de 1.500 µg por placa de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina. Por consiguiente, se concluyó que la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina presenta actividad genotóxica en dicho sistema bacteriano a consecuencia de la activación metabólica.

50 Sorprendentemente, el contenido total de dichas sustancias alquilantes en la trazodona o el clorhidrato de trazodona obtenidos mediante el procedimiento según la presente invención era menor de 15 ppm, preferentemente menor de 10 ppm, e incluso más preferentemente menor de 2,5 ppm. En la forma de realización preferida, el contenido de cada una de dichas sustancias alquilantes en la trazodona o el clorhidrato de trazodona obtenidos mediante el procedimiento según la presente invención era menor de 1 ppm.

55 Por consiguiente, la presente memoria también se refiere a trazodona o clorhidrato de trazodona que comprenden menos de 15 ppm de sustancias alquilantes, preferentemente menos de 10 ppm, e incluso más preferentemente menos de 2,5 ppm.

60 En una forma de realización preferida, la presente memoria también se refiere a trazodona o clorhidrato de trazodona que comprenden menos de 1 ppm, y preferentemente menos de 0,5 ppm, de cada sustancia alquilante.

65 Preferentemente, dichas sustancias alquilantes se seleccionan dentro del grupo que comprende 2,2-dicloroetilamina, 1-bromo-3-cloro-propano; y N-(3-cloro-fenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (fórmula II), 2-(3-cloropropil)-s-triazolo-[4,3-

a]-piridin-3-ona (fórmula III), 3-cloro-N,N'-dicloroetil-anilina (fórmula VIII), 2-{3-[bis-(2-cloroetil)-amino]-propil}-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona (fórmula IX), 2,2-dibromoetilamina y 1,3-dicloropropano.

5 Aún más preferentemente, dichas sustancias alquilantes se seleccionan dentro del grupo que comprende 2,2-dicloroetilamina, 1-bromo-3-cloropropano y N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina.

El clorhidrato de trazodona según la presente invención se puede utilizar ventajosamente en la preparación de composiciones farmacéuticas, mezclado con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Por consiguiente, la presente memoria también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el clorhidrato de trazodona, tal como se ha descrito anteriormente, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere, sin ninguna limitación particular, a un material adecuado para preparar una composición farmacéutica que debe administrarse a un ser vivo.

20 Dichos materiales, conocidos por el experto en la materia, son por ejemplo antiadherentes, aglutinantes, desintegrantes, sustancias de carga, diluyentes, agentes aromatizantes, colorantes, fluidificantes, lubricantes, conservantes, agentes humectantes, absorbentes y edulcorantes.

25 Entre los ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables se incluyen azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma de tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles, tales como propilenglicoles, polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar agar, tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua, soluciones isotónicas, etanol, soluciones tampón, poliésteres, policarbonatos, poliaianhídridos, etcétera.

30 La composición farmacéutica según la presente invención puede estar representada por cualquier composición susceptible de utilizarse para la administración de clorhidrato de trazodona, preferentemente composiciones para su administración oral o parenteral, por ejemplo, comprimidos, pastillas, cápsulas, soluciones, suspensiones, dispersiones y jarabes.

35 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, aunque los mismos no la limitan en ningún sentido.

Ejemplo 1

40 Preparación en presencia de una base fuerte (NaOH)

Se introdujeron 37,1 g de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,100 moles), obtenida según el ejemplo 1 de la patente US 3.381.009, en un matraz de 500 ml junto con 140 ml de alcohol isobutílico. A continuación se añadieron 100 ml de una solución acuosa de NaOH al 2% y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 80°C, y se mantuvo a esta temperatura, con agitación, durante aproximadamente 3 horas.

50 Luego, la fase orgánica se separó de la fase acuosa y se lavó con agua. El agua residual presente en la fase orgánica se eliminó por destilación azeotrópica. La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de trazodona base, que se separaron por filtración.

El producto húmedo (aproximadamente 40 g) se disolvió en aproximadamente 270 ml de acetona, se calentó hasta su disolución y a continuación se incorporó una solución acuosa de HCl 12N hasta alcanzar un pH de entre 3 y 4 a fin de salificar la trazodona base y obtener el correspondiente clorhidrato.

55 La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de clorhidrato de trazodona. El clorhidrato de trazodona obtenido de este modo se filtró, se lavó con acetona y se secó a presión reducida. Tras el secado, se obtuvieron 35,5 g de clorhidrato de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,087 moles), con un rendimiento de producto de aproximadamente el 87%.

60

TABLA 1

	Sustancias alquilantes		
	2,2-dicloroetilamina	1-bromo-3-cloropropano	N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina
Contenido inicial (ppm)	10	15	50
Contenido final (ppm)	< 0,46	< 0,2	< 0,04

Ejemplo 2Preparación en presencia de una base débil (Na₂CO₃)

5 Se introdujeron 37,1 g de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,100 moles), obtenida según el ejemplo 1 de la patente US 3.381.009, en un matraz de 500 ml junto con 140 ml de alcohol isobutílico. A continuación se añadieron 100 ml de una solución acuosa que contenía 5,3 g de Na₂CO₃ y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 80°C, y se mantuvo a esta temperatura, con agitación, durante aproximadamente 4 horas.

10 Luego, la fase orgánica se separó de la fase acuosa y se lavó con agua. El agua residual presente en la fase orgánica se eliminó por destilación azeotrópica. La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de trazodona base, que se separaron por filtración.

15 El producto húmedo (aproximadamente 42 g) se disolvió en aproximadamente 270 ml de acetona, se calentó hasta su disolución y a continuación se incorporó una solución acuosa de HCl 12N hasta alcanzar un pH de entre 3 y 4 a fin de salificar la trazodona base y obtener el correspondiente clorhidrato.

20 La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de clorhidrato de trazodona. El clorhidrato de trazodona obtenido de este modo se filtró, se lavó con acetona y se secó a presión reducida. Tras el secado, se obtuvieron 37,0 g de clorhidrato de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,091 moles), con un rendimiento de producto de aproximadamente el 91%.

TABLA 2

	Sustancias alquilantes		
	2,2-dicloroetilamina	1-bromo-3-cloropropano	N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina
Contenido inicial (ppm)	5	20	35
Contenido final (ppm)	< 0,46	< 0,2	< 0,4

Ejemplo 3Preparación en presencia de una base débil (Na₂CO₃) y un catalizador de transferencia de fase (cloruro de benciltrietilamonio)

30 Se introdujeron 37,1 g de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,100 moles), obtenida según el ejemplo 1 de la patente US nº 3.381.009, en un matraz de 500 ml junto con 140 ml de alcohol isobutílico. A continuación se añadieron 100 ml de una solución acuosa que contenía 5,3 g de Na₂CO₃ y 150 mg de cloruro de benciltrietilamonio, y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 80°C y se mantuvo a esta temperatura, con agitación, durante aproximadamente 2 horas.

35 Luego, la fase orgánica se separó de la fase acuosa y se lavó con agua. El agua residual presente en la fase orgánica se eliminó por destilación azeotrópica. La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de trazodona base, que se separaron por filtración.

40 El producto húmedo (aproximadamente 38,5 g) se disolvió en aproximadamente 270 ml de acetona, se calentó hasta su disolución y a continuación se incorporó una solución acuosa de HCl 12N hasta alcanzar un pH de entre 3 y 4 a fin de salificar la trazodona base y obtener el correspondiente clorhidrato.

45 La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de clorhidrato de trazodona. El clorhidrato de trazodona obtenido de este modo se filtró, se lavó con acetona y se secó a presión reducida. Tras el secado, se obtuvieron 36,7 g de clorhidrato de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,090 moles), con un rendimiento de producto de aproximadamente el 90%.

TABLA 3

	Sustancias alquilantes		
	2,2-dicloroetilamina	1-bromo-3-cloropropano	N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina
Contenido inicial (ppm)	5	20	35
Contenido final (ppm)	< 0,46	< 0,2	< 0,04

50

Ejemplo 4Preparación en presencia de una base fuerte (KOH)

5 Se introdujeron 37,1 g de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,100 moles), obtenida según el ejemplo 1 de la patente US nº 3.381.009, en un matraz de 500 ml junto con 140 ml de metilisobutilcetona. A continuación se añadieron 100 ml de una solución acuosa que contenía 2,8 g de KOH y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 80°C, y se mantuvo a esta temperatura, con agitación, durante aproximadamente 3 horas.

10 Luego, la fase orgánica se separó de la fase acuosa y se lavó con agua. El agua residual presente en la fase orgánica se eliminó por destilación azeotrópica. La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de trazodona base, que se separaron por filtración.

15 El producto húmedo (aproximadamente 38 g) se disolvió en aproximadamente 270 ml de acetona, se calentó hasta su disolución y a continuación se incorporó una solución acuosa de HCl 12N hasta alcanzar un pH de entre 3 y 4 a fin de salificar la trazodona base y obtener el correspondiente clorhidrato.

20 La solución resultante se enfrió a 5°C a fin de precipitar los cristales de clorhidrato de trazodona. El clorhidrato de trazodona obtenido de este modo se filtró, se lavó con acetona y se secó a presión reducida. Tras el secado, se obtuvieron 35,5 g de clorhidrato de trazodona (equivalentes a aproximadamente 0,087 moles), con un rendimiento de producto de aproximadamente 87%.

TABLA 4

	Sustancias alquilantes		
	2,2-dicloroetilamina	1-bromo-3-cloropropano	N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina
Contenido inicial (ppm)	7	10	50
Contenido final (ppm)	< 0,46	< 0,2	< 0,4

25 Los contenidos inicial y final de sustancias alquilantes que se indican en las tablas 1 a 4 anteriores se determinaron mediante los siguientes procedimientos.

Ensayo para la determinación de la 2,2-dicloroetilamina en clorhidrato de trazodona por espectrofotometría UV/Vis

30 El ensayo se basa en la reacción de la 2,2-dicloroetilamina con 4-(4-nitrobencil)-piridina según un procedimiento de Friedman-Boger modificado, tal como se describe en Anal. Chem. 33, 906-910, 1961, "Colorimetric estimation of nitrogen mustards in aqueous media".

35 Resumidamente, se incorporó una solución de 4-(4-nitrobencil)-piridina en acetona a una solución acuosa de clorhidrato de trazodona (0,25 g/ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió rápidamente en un baño de hielo. Se añadieron a la solución 1 ml de acetona y 3 ml de hidróxido de sodio 1 N. A continuación, el derivado colorado se extrajo en cloroformo (3 ml). Se registró el valor de la absorbancia a 544 nm con respecto a una muestra en blanco y a partir de este valor se calculó la segunda derivada (δ). El contenido en ppm de 2,2-dicloroetilamina en el clorhidrato de trazodona se determinó mediante el método del patrón externo.

40 La reacción era específica para la 2,2-dicloroetilamina, ya que no se obtuvo ningún derivado colorado en las condiciones descritas para otros agentes alquilantes, tales como el 1-bromo-3-cloropropano y la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina.

45 Se verificó la linealidad entre 1 y 10 ppm de 2,2-dicloroetilamina. La exactitud de los calibradores estuvo siempre comprendida entre el 85% y el 115% del valor teórico.

50 El límite inferior de cuantificación (LLOQ) se fijó en 1 ppm en base a los valores de precisión (medida como desviación estándar, σ) de la muestra en blanco, tal como se indica a continuación: $\delta_{\text{LLOQ}} = \delta_{\text{blanco}} + 10 \cdot \sigma = 0,00048 + 10 \cdot 0,00024 = 0,00288$, correspondiente a 1,1 ppm.

55 El límite de detección (LOD) se fijó en 0,46 ppm en base a los valores de precisión (medida como desviación estándar, σ) de la muestra en blanco, tal como se indica a continuación: $\delta_{\text{LOD}} = \delta_{\text{blanco}} + 3 \cdot \sigma = 0,00048 + 10 \cdot 0,00024 = 0,00288$ correspondiente a 0,46 ppm.

La precisión se evaluó calculando el coeficiente de variación (CV%) de seis determinaciones. El CV% a 5 ppm fue igual al 12,2% y, a 10 ppm, fue igual al 11,2%.

Ensayo para la determinación del 1-bromo-3-cloropropano en clorhidrato de trazodona mediante la técnica del espacio de cabeza

5 Se disolvió el clorhidrato de trazodona en una solución de agua/metanol. Tras su completa disolución, la solución se introdujo en un automuestreador de espacio de cabeza y se determinó el contenido de 1-bromo-3-cloropropano por cromatografía de gases utilizando una columna capilar de polaridad media. El efluente de la columna se controló mediante un detector de ionización de llama. El contenido de 1-bromo-3-cloropropano se determinó como límite de ensayo con respecto a una muestra patrón de contenido conocido (2 ppm).

10

Condiciones cromatográficas	
Cromatógrafo de gases	Trace Ultra
Columna analítica	Columna capilar, L = 30 m, diámetro interior 0,53 mm, 3 µm (RTX 1301 o equivalente)
Fase estacionaria	6% cianopropilfenilo, 94% dimetilpolisiloxano
Temperatura del horno	90°C durante 2 min, luego se aumenta a 130°C a razón de 10°C/min y se mantiene a 130°C durante 1 min
Fase móvil (presión)	Nitrógeno (100 kPa)
Detector	FID (350 kPa de aire, 35 kPa de hidrógeno)
Tiempo de retención	Aprox. 3,5 min para 1-bromo-3-cloropropano
Tiempo de ejecución	7 min
Temperatura del inyector	250°C
Temperatura del detector	250°C
Presión de hidrógeno	35 kPa
Presión de aire	350 kPa

Condiciones del automuestreador	
Automuestreador de espacio de cabeza	Perkin Elmer TurboMatrix 40
Modo de funcionamiento	continuo
Diámetro del tubo de transferencia	0,25 mm
Temperatura de la muestra	90°C
Temperatura de la aguja	150°C
Temperatura del tubo de transferencia	170°C
Tiempo para el control termostático	15 minutos
Tiempo de presión	1 minuto

15 Se pesaron con precisión 100 mg de clorhidrato de trazodona en un tubo de ensayo de 22 ml, y a continuación se añadió una solución acuosa de metanol a 0,025% (v/v). El tubo de ensayo se cerró herméticamente con un tapón con cápsula de aluminio y diafragma de goma de butilo recubierto de PTFE, y a continuación se introdujo en el automuestreador de espacio de cabeza.

20 Se verificó la linealidad entre 0,2 y 9,3 ppm de 1-bromo-3-cloropropano, obteniendo un coeficiente de correlación igual a 0,992 (por análisis de regresión de mínimos cuadrados).

Los límites de detección (LOD) y el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se obtuvieron a partir de la relación señal/ruido (S/N) como sigue:

25 $LOD = 3 \times S/N = 0,2 \text{ ppm}$

$LLOQ = 10 \times S/N = 0,5 \text{ ppm}$

30 Se obtuvo una precisión, determinada a partir de seis determinaciones repetidas, igual al 3,6% (CV) a 0,5 ppm.

La precisión se determinó como % de recuperación. Dentro del intervalo de linealidad, fue siempre del 100% con respecto a la concentración teórica.

35 Ensayo para la determinación de 1-(3-clorofenil)-4-(3-cloropropil)-piperazina (CCP) en el clorhidrato de trazodona por cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem (HPLC/MS/MS).

El clorhidrato de trazodona se disolvió en agua y se inyectó en el analizador. La separación cromatográfica se obtuvo mediante una columna analítica de fase inversa de tipo alquilamida.

40 El eluato de la columna se controló por espectrometría de masas de iones positivos mediante la técnica de "Monitoreo de Reacción Múltiple" (MRM).

Condiciones cromatográficas

Sistema de HPLC	Aqilent serie 1200 (o equivalente)
Columna analítica	ABZ Plus, 75 x 4,6 mm, 3 µm (Supelco)
Temperatura del horno	40°C
Disolvente A	Metanol
Disolvente B	acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico 0,1% (v/v)
Caudal operativo	2 ml/min, se utilizó una división para reducir el caudal en la fuente de iones a 0,3 ml/min
Elución	Disolvente isocrático A/B = 12/88 (v/v) 3 min
Purga	Disolvente isocrático A/B = 80/20 (v/v) 5 min
Volumen de inyección:	5 µl
Tiempo de retención	Aprox. 2,5 min para CCP
Tiempo de ejecución	10,0 min

Condiciones de la espectrometría de masas

Espectrómetro de masas	Sciex API3000 LC/MS/MS
Fuente	Turbo Ion Spray®
Modo	Ion positivo
Detección	Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM)
Resolución	Q1 baja resolución (masa = 273,1 uma), Q3 resolución unitaria (masa = 154,1 uma).

- 5 Se verificó la linealidad entre 0,4 y 8 ppm de 1-(3-clorofenil)-4-(3-cloropropil)-piperazina, obteniendo un coeficiente de correlación igual a 0,9987 (por análisis de regresión de mínimos cuadrados).

La exactitud estuvo siempre comprendida entre el 85% y el 115% del valor teórico.

- 10 El límite inferior de cuantificación (LLOQ) se fijó en 0,4 ppm en base a los valores de exactitud (85%) y precisión (CV = 6,7%), obtenidos a partir de seis determinaciones.

El límite de detección (LOD) se fijó en 0,04 ppm en base al valor de la relación señal/ruido (S/N): $LOD = 3 \times S/N = 0,04$ ppm.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de producción de trazodona y clorhidrato de trazodona, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- (a) preparar una fase orgánica que comprende de 10 g a 50 g de trazodona por 100 gramos de fase orgánica en por lo menos un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende alcoholes, éteres, hidrocarburos, cetonas y ésteres;
- 10 (b) preparar una fase acuosa que comprende por lo menos un compuesto básico seleccionado de entre el grupo que comprende por lo menos una base inorgánica, por lo menos una base orgánica, o mezclas de las mismas;
- (c) mezclar dicha fase acuosa con dicha fase orgánica, en el que dicha fase acuosa se añade en una cantidad en el intervalo de 30 g a 100 g por 100 gramos de fase orgánica, y en el que dicho compuesto básico se añade en
- 15 una cantidad en el intervalo de 0,05 moles a 1 mol por mol de trazodona;
- (d) calentar a una temperatura de por lo menos 40°C durante por lo menos 30 minutos;
- (e) recuperar dicha trazodona; y, opcionalmente,
- 20 (f) tratar dicha trazodona con ácido clorhídrico a fin de obtener clorhidrato de trazodona.
2. Procedimiento de producción según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha base orgánica se selecciona de entre el grupo que comprende aminas alifáticas y aminas aromáticas.
- 25 3. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha fase acuosa comprende un catalizador de transferencia de fase.
- 30 4. Procedimiento de producción según la reivindicación 3, caracterizado por que dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona de entre el grupo que comprende sales de amonio cuaternario y sales de fosfonio cuaternario.
5. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, caracterizado por que dicha fase acuosa comprende una cantidad de catalizador de transferencia de fase en el intervalo de 0,05 g a 0,5 g por 100
- 35 gramos de fase acuosa.
6. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dicha etapa de calentamiento (d) se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de fase orgánica y fase acuosa, durante un período comprendido entre 30 minutos y 300 minutos.