

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 984**

51 Int. Cl.:

C07D 307/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2011** **E 11738154 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2595979**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de sales farmacéuticamente aceptables de escitalopram**

30 Prioridad:

23.07.2010 DK 201000678
23.07.2010 US 366954 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.05.2016

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

PETERSEN, HANS y
KNUDSEN, MARTIN MARKVARD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 569 984 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

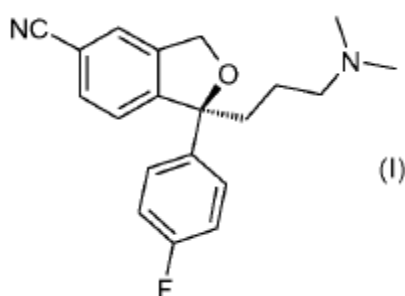
Procedimiento para la purificación de sales farmacéuticamente aceptables de escitalopram

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso de purificación de una sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram o citalopram y, en concreto, a la eliminación de impurezas de diamina formadas en relación con la síntesis de dichos compuestos.

Antecedentes de la técnica

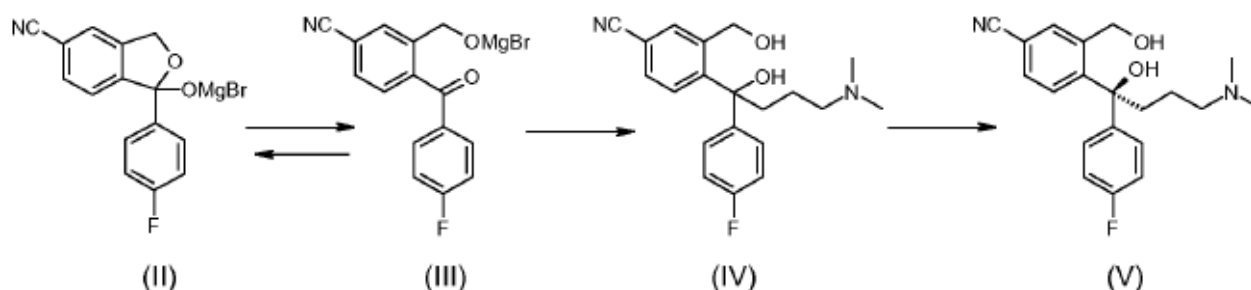
Escitalopram, un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina, es un medicamento muy conocido que ha estado en el mercado para el tratamiento de trastornos relacionados con el estado de ánimo, así como la ansiedad. La estructura del escitalopram se proporciona inmediatamente a continuación.



Citalopram es el racemato correspondiente a escitalopram y se dio a conocer por primera vez en la patente de EE.UU. nº 4.136.193. Escitalopram se dio a conocer por primera vez en el documento EP 0 347 066 y en la actualidad se comercializa como una sal de oxalato. Desde la publicación de las patentes identificadas anteriormente, se han ideado una serie de procedimientos para la preparación y purificación de escitalopram o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Dicha preparación, como se representa en el Esquema 1, implica comenzar con cianoftalida. La condensación de Grignard de 5-cianoftalida con bromuro de 4-fluorofenilmagnesio da la sal de bromo y magnesio (II) de 1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo, que equilibra a la benzofenona (III). Una nueva condensación de Grignard de (III) con cloruro de 3-(dimetilamino)propilmagnesio proporciona la sal bis(magnesio), que se hidroliza con ácido acético para proporcionar el diol (IV) como una mezcla racémica (véase la patente de EE.UU. nº 4.650.884 para detalles). La resolución óptica del diol racémico (IV) puede realizarse por HPLC mediante derivados de éster lábiles quirales o un proceso de resolución usando (+)-ácido di-p-toluoiltartárico. El (S)-diol (V) resultante se cicla por reacción con cloruro de metansulfonilo para proporcionar escitalopram. La base libre se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, tal como el oxalato.

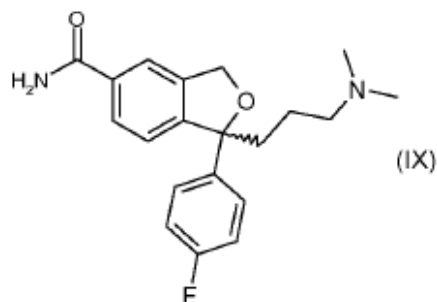
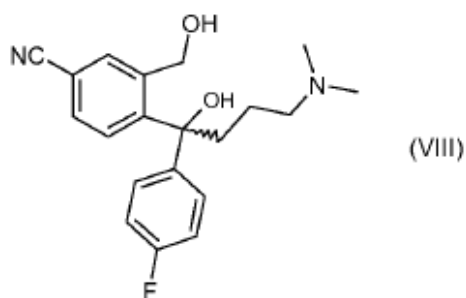
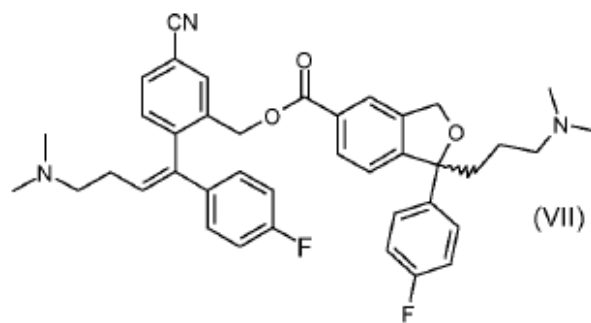
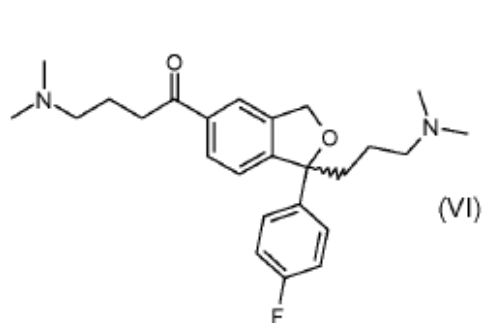
Esquema I



Desgraciadamente, y como es bien sabido por los expertos en la técnica, las impurezas se forman inevitablemente durante las reacciones de Grignard y estas impurezas son difíciles de separar del producto final deseado. A veces, se requieren procedimientos de purificación extensos y prolongados, tales como técnicas de HPLC para obtener

escitalopram purificado. Incluso empleando un procedimiento de recristalización, las impurezas permanecen en una cantidad no deseada.

Cuando la producción de la preparación de escitalopram conlleva un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Esquema 1, las impurezas, como se muestran en los compuestos de fórmulas VI-IX son:



5

El documento WO2006/136169 describe la extracción de escitalopram con éter dietílico a partir de una fase acuosa a pH 9-9,5.

El documento WO2005/049596 describe la extracción de escitalopram con éter isopropílico a partir de una fase acuosa a pH 8,5-9.

- 10 La patente europea EP nº 1.988.086 describe la extracción de escitalopram con tolueno a partir de una fase acuosa a pH 9-10.

El documento WO2010/004575 describe la extracción de escitalopram con tolueno a partir de una fase acuosa a pH 9.

- 15 El documento WO2003/007872 describe la extracción de citalopram con tolueno a partir de una fase acuosa a pH 7,5-7,8.

El documento WO2003/072565 describe el lavado de una fase acuosa que contiene citalopram con tolueno a pH 6,2-7,0 seguido de la extracción de citalopram con tolueno a pH 9,0-9,2.

El documento WO2004/016602 describe la extracción de citalopram con éter isopropílico a partir de una fase acuosa a pH 7-7,5.

- 20 Por lo tanto, todavía hay necesidad de idear procedimientos de purificación eficientes y más económicos, especialmente para su uso a escala industrial, donde, por ejemplo, el uso de HPLC puede ser prohibitivamente costoso y prolongado.

- 25 Los inventores han descubierto ahora un procedimiento alternativo de purificación de escitalopram al reducir la cantidad de las impurezas anteriormente mencionadas sustancialmente sin utilizar técnicas de cristalización potencialmente prolongadas o técnicas de HPLC costosas. Más bien, los inventores han encontrado que mediante la selección cuidadosa de los disolventes y la cuidadosa manipulación del pH, puede aislarse escitalopram con pureza

muy alta, a la vez que se eliminan las impurezas de fórmula VI, así como las impurezas de fórmula VII en una cantidad deseada.

Compendio de la invención

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la purificación de una mezcla en bruto de una sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram que comprende:

- 5 (a) disolver dicha sal en agua;
- (b) ajustar el pH de la capa acuosa a 7,0-7,7 con una base;
- (c) extraer dicho escitalopram con un disolvente orgánico;
- (d) aislar las capas orgánica y acuosa;
- 10 (e) opcionalmente repetir las etapas (b)-(d) una o más veces en la capa acuosa aislada de la etapa (d);
- (f) combinar las capas extracto orgánico y opcionalmente lavar con agua la capa orgánica, y
- (g) aislar y, opcionalmente, secar la capa orgánica de la etapa (f) y eliminar el disolvente orgánico.

Un aspecto distinto de la invención se refiere a convertir el escitalopram purificado en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a la eliminación de impurezas de diamina procedentes de la mezcla en bruto.

Un aspecto de la invención se refiere a la eliminación de 4-dimetilamino-1-[1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-butan-1-ona (VI) procedente de la mezcla en bruto.

- 20 Otro aspecto aún de la invención implica la eliminación de (Z)-1-{4-ciano-2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-2-benzofuran-5-il]carboniloxi]metil]fenil}-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)but-1-en-2-ilo (VII) procedente de la mezcla en bruto.

Otro aspecto de la invención se refiere a la eliminación de 4-dimetilamino-1-[1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-butan-1-ona (VI) y (Z)-1-{4-ciano-2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-2-benzofuran-5-il]carboniloxi]metil]fenil}-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)but-1-en-2-ilo (VII) procedentes de la mezcla en bruto.

- 25 Las realizaciones de la presente invención se proporcionan en la descripción detallada.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 proporciona una representación gráfica de la eliminación de la impureza de fórmula VI procedente de la mezcla en bruto de escitalopram a diferentes niveles de pH de la fase acuosa.

Descripción detallada de la invención

- 30 Como se indicó anteriormente, la presente invención se basa en el descubrimiento de un procedimiento industrialmente viable que puede purificar sales de escitalopram o citalopram farmacéuticamente aceptables de una manera eficiente y económica. La invención se explica en mayor detalle más adelante, pero esta descripción no pretende ser un catálogo detallado de todas las diferentes maneras en que la invención puede llevarse a cabo, o de todas las particularidades que pueden añadirse a la presente invención.

- 35 En la etapa (a) del proceso de la invención, la sal se disuelve en agua a temperatura ambiente (22-25°C) a presión atmosférica.

En la etapa (b), la base utilizada para ajustar el pH puede ser cualquier base convencional. Las bases adecuadas incluyen $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$, NaOH y KOH y diversas bases orgánicas. $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ al 16% es una base que puede utilizarse. Según la invención, el pH debe ajustarse entre el intervalo de 7,0 a 7,7.

- 40 Sin embargo, un experto en la técnica reconocería que el proceso de purificación puede producirse aún cuando el pH de la capa acuosa esté fuera del intervalo 7,0 a 7,7 ajustando la temperatura de la solución. Por ejemplo, si el pH de la capa acuosa es superior a 7,7, la temperatura puede reducirse por consiguiente para conseguir el mismo resultado. Asimismo, si el pH de la capa acuosa es inferior a 7,0, la temperatura puede aumentarse por consiguiente para conseguir el mismo resultado.

- En las etapas (c) y (d) del procedimiento, la base libre de escitalopram puede extraerse de la solución acuosa utilizando un disolvente orgánico. El tolueno es adecuado a este respecto aunque otros disolventes orgánicos tales como xileno, hexano, heptano, pentanol, etc. Sin embargo, el disolvente orgánico no debe ser miscible con agua. Por ejemplo, disolventes tales como metanol y etanol se excluyen del alcance de la invención ya que estos
- 5 disolventes son miscibles con agua. Los disolventes a base de éster orgánico tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, así como los disolventes a base de éter orgánico, tales como el éter dietílico y el éter metil t-butilico también se pueden emplear. Las capas orgánicas y acuosas formadas deben separarse por un simple procedimiento de separación de capas.
- Con el fin de extraer escitalopram, las etapas (b)-(d) se pueden repetir una o más veces para obtener un rendimiento
- 10 óptimo.
- En la etapa (f), los extractos orgánicos se combinan y se lavan con agua.
- Y en la etapa (g), las capas orgánicas y acuosas formadas deben separarse por un simple procedimiento de separación de capas y, opcionalmente, secarse con sulfato de sodio, por ejemplo. Dicho disolvente orgánico puede eliminarse a presión reducida utilizando técnicas estándar o por otros métodos bien conocidos.
- 15 La técnica de purificación de la presente invención es adecuada para la preparación de escitalopram cuando la mezcla en bruto se ha preparado por doble condensación de Grignard de 5-cianoftalida o una síntesis sustancialmente similar de la misma. Sin embargo, el procedimiento es igualmente adecuado para la purificación de la mezcla en bruto de citalopram o escitalopram hecha por cualquier otro procedimiento.
- Acto seguido se proporcionan realizaciones de la presente invención.
- 20 En una realización, la purificación implica la eliminación de 4-dimetilamino-1-[1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-butan-1-ona (VI) de la mezcla en bruto.
- En otra realización, la purificación implica la eliminación de (Z)-1-{4-ciano-2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-2-benzofuran-5-il]carboniloxi]metil]fenil}-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)but-1-en-2-ilo (VII) de la mezcla en bruto.
- 25 En determinadas realizaciones, la purificación implica la eliminación de la impureza de fórmula VI, fórmula VII, fórmula VIII y/o fórmula IX.
- En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es un oxalato.
- En otra realización, la base es $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$.
- En otra realización, la concentración de $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ es del 16%.
- 30 Aún en otra realización, el disolvente orgánico es a base de hidrocarburos.
- En otra realización, el disolvente orgánico es tolueno.
- En otra realización, el número total de extracciones no es mayor que 3.
- En otra realización, el número total de extracciones no es mayor de 5.
- En otra realización, el número total de extracciones se encuentra en el intervalo de 6 a 15.
- 35 En otra realización, el número total de extracciones se encuentra en el intervalo de 8 a 12.
- En otra realización, el pH se ajusta a un intervalo de 7,1 a 7,7.
- En otra realización, el pH se ajusta a un intervalo de 7,2 a 7,6.
- En una realización, el pH se ajusta a un intervalo de 7,3 a 7,6.
- En otra realización, el pH se ajusta a un intervalo de 7,4 a 7,6.
- 40 En otra realización, el pH se ajusta a un intervalo de 7,5 a 7,6.
- Aún en otra realización, el pH se ajusta a aproximadamente 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4 o 7,5. En otra realización, el pH se ajusta a aproximadamente 7,6 o 7,7.

Definiciones

Como se emplea en la presente memoria, una mezcla en bruto de una sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram contiene una o más de las impurezas de fórmula VI, VII, VIII o IX en una cantidad no deseada.

Una cantidad no deseada de impureza, tal como se emplea en la presente memoria, corresponde a >0,05% en peso del producto final. Un límite más estrecho de la cantidad no deseada de impureza corresponde a >0,01%.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión una base adecuada comprende $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$, NaOH y KOH y diversas bases inorgánicas y orgánicas. Un experto en la técnica puede identificar qué bases son adecuadas para la presente invención.

La impureza de fórmula VI es 4-dimetilamino-1-[1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-butan-1-ona.

- 10 La impureza de fórmula VII es (Z)-1-{4-ciano-2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-2-benzofuran-5-il]carboniloxi)metil]fenil}-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-but-1-en-2-ilo.

Escitalopram y citalopram forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos y comprenden sales fisiológicamente aceptables que se emplean a menudo en la química farmacéutica. Dichas sales forman parte también de esta invención. Dichas sales comprenden las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) que son conocidas por los expertos en la técnica.

- 15 Los ácidos inorgánicos típicos utilizados para formar dichas sales comprenden clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. También se pueden utilizar sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenilsustituídos, ácidos hidroxialcanóicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos.

- 20 Por tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables comprenden cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptatioato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, palmitato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebaceato, succinato, suberato, bencensulfonato, p-bromobencensulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxiethylsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, p-toluensulfonato, xilensulfonato, tartrato y similares.

- 30 Escitalopram o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se preparan por el procedimiento de la invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas como es bien sabido en la técnica. Dichas composiciones pueden tomar la forma de comprimidos que se puede preparar mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y posteriormente comprimir la mezcla en una máquina convencional de formación de comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivos colorantes, aromatizantes, conservantes, agentes enmascaradores de sabor etc., pueden utilizarse siempre que sean compatibles con el principio activo.

Alternativamente, puede utilizarse la base libre de escitalopram en lugar de una sal farmacéuticamente aceptable en relación con su uso medicinal.

- 40 El principio activo también puede formularse como solución inyectable que puede prepararse disolviendo el principio activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyectables, preferiblemente agua esterilizada, ajustando la solución al volumen deseado, esterilización de la solución y llenado en ampollas o viales adecuados. Una vez más, puede añadirse cualquier aditivo adecuado convencionalmente en la técnica tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

- 45 La cantidad de escitalopram administrada a un paciente depende de la naturaleza del paciente y el médico experto la determinará fácilmente. Sin embargo los comprimidos pueden comprender, por ejemplo, 10 mg o 20 mg de dosis.

Apartado experimental

Condiciones de HPLC:

- 50 El análisis por HPLC se realizó en las siguientes condiciones cromatográficas; Columna: XBridge C_{18} (150 x 2,1 mm D.I. 3,5 μm). Fase móvil A: tampón de formiato de amonio 200 mM pH 3,0 / agua / acetonitrilo (5 / 85 / 10). Fase móvil B: tampón formiato de amonio 200 mM pH 3,0 / agua / acetonitrilo (5 / 15 / 80). Caudal: 0,25 ml/min. Temperatura: 45°C Volumen de inyección: 4 μl . Detección: 237 nm, ancho de banda 4 nm.

Se utilizó Agilent MSD-1100 para detectar las impurezas de las fórmulas VI-IX de escitalopram. El nivel inferior de detección (LLOD) es aproximadamente de 5 ppm.

Perfil del gradiente:	Tiempo	Fase B
	(min)	(%)
	0,0	10,0
	2,0	10,0
	17,0	42,9
	27,0	85,7
	32,0	85,7
	32,1	10,0
Tiempo de ejecución:	50 min	

La invención se describe además con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

5 Ejemplo 1a

El oxalato de escitalopram en bruto se puede preparar según el procedimiento expuesto en la patente europea EP 0 347 066. Se determinó que la cantidad de la impureza de fórmula VI utilizada en los ejemplos 1a-1c presente era aproximadamente 529 ppm.

- 10 El oxalato de escitalopram en bruto (10 g) se agitó en agua (100 ml) a temperatura ambiente y el pH de la solución se ajustó a 7,0 mediante la adición de $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ al 16%. La solución acuosa se extrajo con tolueno (100 ml) y se separaron las capas acuosa y orgánica. El pH de la capa acuosa se reajustó a 7,0 mediante adición adicional de $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ al 16% y se extrajo con tolueno (100 ml). Este proceso de extracción se repitió para un total de 3 extracciones. Los tres extractos de tolueno se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar la base libre como aceite (rendimiento: 1,66 g / 21,2%). El análisis de la
- 15 base libre obtenida indicó que la impureza de fórmula VI estaba por debajo del LLOD (nivel más bajo de detección).

Ejemplo 1b

- Usando el mismo lote de oxalato de escitalopram en bruto (10 g), se repitió el ejemplo 1a por lo que el pH se ajustó en cambio a 7,5 para proporcionar el rendimiento de producto final: 4,62 g / 59,1%). Utilizando este pH, la impureza de fórmula VI se determinó que estaba por debajo del LLOD.

20 Ejemplo 1c

- Usando el mismo lote de oxalato de escitalopram en bruto (10 g), se repitió el ejemplo 1a por lo que el pH se ajustó en cambio a pH 8,0 para proporcionar el producto final (rendimiento: 7,72 g / 98,7%). Utilizando este pH, la impureza de fórmula VI se determinó que era ~467 ppm.

Ejemplo 2a

- 25 El oxalato de escitalopram en bruto puede prepararse según el procedimiento expuesto en la patente europea EP 0 347 066. Se determinó que la cantidad de la impureza de fórmula VI presente utilizada en los ejemplos 2a-2c era de 515 ppm.

- Este procedimiento de purificación utilizado para los ejemplos 2a-2c fue similar al del ejemplo 1a-1c y la mezcla en bruto de escitalopram utilizada fue 10 g. El pH se ajustó a 7,5. Sin embargo, se repitió el número total de
- 30 extracciones para un total de 5 extracciones. De acuerdo con ello, los cinco extractos de tolueno se combinaron, se

lavarón con agua (100 ml), se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto final (rendimiento: 5,55 g / 70,9%). El análisis de la base libre obtenida indicó que la impureza de fórmula VI estaba por debajo del LLOD.

Ejemplo 2b

- 5 • Utilizando el mismo lote de oxalato de escitalopram en bruto (10 g), se repitió el ejemplo 2a por lo que el pH se ajustó en cambio a 7,6 para proporcionar el producto final (rendimiento: 7,01 g / 89,6%). Utilizando este pH, se determinó que la impureza de fórmula VI estaba por debajo del LLOD.

Ejemplo 2c

- 10 • Utilizando el mismo lote de oxalato de escitalopram en bruto (10 g), se repitió el ejemplo 2a por lo que el pH se ajustó en cambio a 7,7 para proporcionar el producto final (rendimiento: 7,82 g / 99,9%). Utilizand este pH, se determinó que la impureza de fórmula VI era ~129 ppm.

La figura 1 proporciona una representación gráfica de nivel de purificación que se produce a diferentes valores de pH de la fase acuosa. La cantidad de la impureza de fórmula VI se ha normalizado a un valor de 100, que corresponde a aproximadamente 520 ppm.

- 15 Los datos de los ejemplos 1 y 2 indican que la ejecución del proceso a pH 7 elimina la impureza de la fórmula VI, pero proporciona un rendimiento menor de escitalopram. En el otro extremo, la ejecución del proceso a pH 8,0 no parece eliminar la impureza de fórmula VI. Sin embargo, la ejecución de procesos a un intervalo desde aproximadamente pH 7,5 hasta aproximadamente 7,6 proporciona la eliminación de la impureza en una cantidad deseada, mientras se mantengan altos rendimientos.

20 Ejemplo 3a

El oxalato de escitalopram bruto puede prepararse según el procedimiento expuesto en la patente europea EP 0 347 066. La cantidad de la mezcla en bruto de escitalopram utilizada era de 10 g y la impureza de fórmula VII presente se determinó que era de 890 ppm.

- 25 El procedimiento de purificación empleado fue similar al de los ejemplos 2a-2c con el pH ajustado a 7,4. Por consiguiente, los cinco extractos de tolueno se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar la base libre (rendimiento: 3,56 g / 46,7%). El análisis del producto final obtenido indicó que la impureza de fórmula VII se determinó que era 72 ppm, que es una reducción en la cantidad de impureza por un factor de 12,4.

Ejemplo 3b

- 30 El oxalato de escitalopram en bruto se puede preparar según el procedimiento expuesto en la patente europea EP 0 347 066. Se determinó que la cantidad de mezcla en bruto de escitalopram utilizada era de 10 g y la impureza de fórmula VII presente era de 930 ppm.

- 35 El procedimiento de purificación empleado fue similar al de los ejemplos 2a-2c con el pH ajustado a 7,6. Por consiguiente, los cinco extractos de tolueno se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar la base libre (rendimiento: 88,9%). El análisis del producto final obtenido indicó que la cantidad de impureza de Fórmula VII se determinó que era 514 ppm.

Ejemplo 4

Este ejemplo describe cómo se lleva a cabo la eliminación de la impureza de fórmula (VI) a partir de un oxalato de escitalopram del lote a gran escala (278,6 kg).

- 40 Oxalato de escitalopram (278,6 kg) que contiene 1.000 ppm de la impureza de fórmula (VI) se disuelve en agua (1.400 l) y la mezcla se calienta a 45°C. El pH se ajusta a 7,2 por adición de amoníaco acuoso al 25%. A la solución se le añade 1.400 l de tolueno y la mezcla se calienta a 45°C con agitación durante 10-20 minutos y luego se deja sedimentar durante al menos 10 minutos y las fases de tolueno y el agua se separan en dos reactores diferentes. Por HPLC se determina en la fase orgánica la cantidad de la impureza de fórmula (VI) con relación a escitalopram (< 45 LOQ (nivel de cuantificación)).

La fase acuosa se calienta una vez más a 45°C, el pH se ajusta a 7,2 con amoníaco acuoso al 25% y después se añade tolueno, seguido de mezclado y separación de fases. Este procedimiento se repite diez veces en total.

- 50 En la fase de tolueno combinada final, la cantidad de la impureza de fórmula (VI) es de 230 ppm. Las fases de tolueno combinadas contenían 190,8 kg de escitalopram (base libre) correspondiente a un rendimiento molar de 87,3%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la purificación de una mezcla en bruto de una sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram que comprende:
 - (a) disolver dicha sal en agua;
 - 5 (b) ajustar el pH de la capa acuosa a 7,0-7,7 con una base;
 - (c) extraer dicho escitalopram con un disolvente orgánico;
 - (d) aislar las capas orgánica y acuosa;
 - (e) opcionalmente repetir las etapas (b)-(d) una o más veces en la capa acuosa aislada de la etapa (d);
 - (f) combinar las capas de extracto orgánico y opcionalmente lavar con agua la capa orgánica; y
 - 10 (g) aislar y, opcionalmente, secar la capa orgánica de la etapa (f) y eliminar el disolvente orgánico,en donde el procedimiento conlleva la eliminación de impurezas de diamina de la mezcla en bruto.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el escitalopram purificado se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el procedimiento implica la eliminación de 4-dimetilamino-1-[1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-butan-1-ona procedente de la mezcla en bruto.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el procedimiento implica la eliminación de (Z)-1-{4-ciano-2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-2-benzofuran-5-il]carboniloxi]metil]fenil}-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)but-1-en-2-ilo (VII) procedente de la mezcla en bruto.
5. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un oxalato.
- 20 6. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la base es $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente orgánico es tolueno.
8. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el número total de extracciones no es mayor que 3.
9. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el número total de extracciones no es mayor de 5.
10. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el número total de extracciones se encuentra en el
- 25 intervalo entre 6 y 15.
11. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el número total de extracciones se encuentra en el intervalo de 8 a 12.
12. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el pH se ajusta a un intervalo de 7,1 a 7,7.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde el pH se ajusta a un intervalo de 7,2 a 7,7.
- 30 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde el pH se ajusta a un intervalo de 7,3 a 7,6.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el pH se ajusta a un intervalo de 7,4 a 7,6.
16. El procedimiento de la reivindicación 15, en donde el pH se ajusta a un intervalo de 7,5 a 7,6.

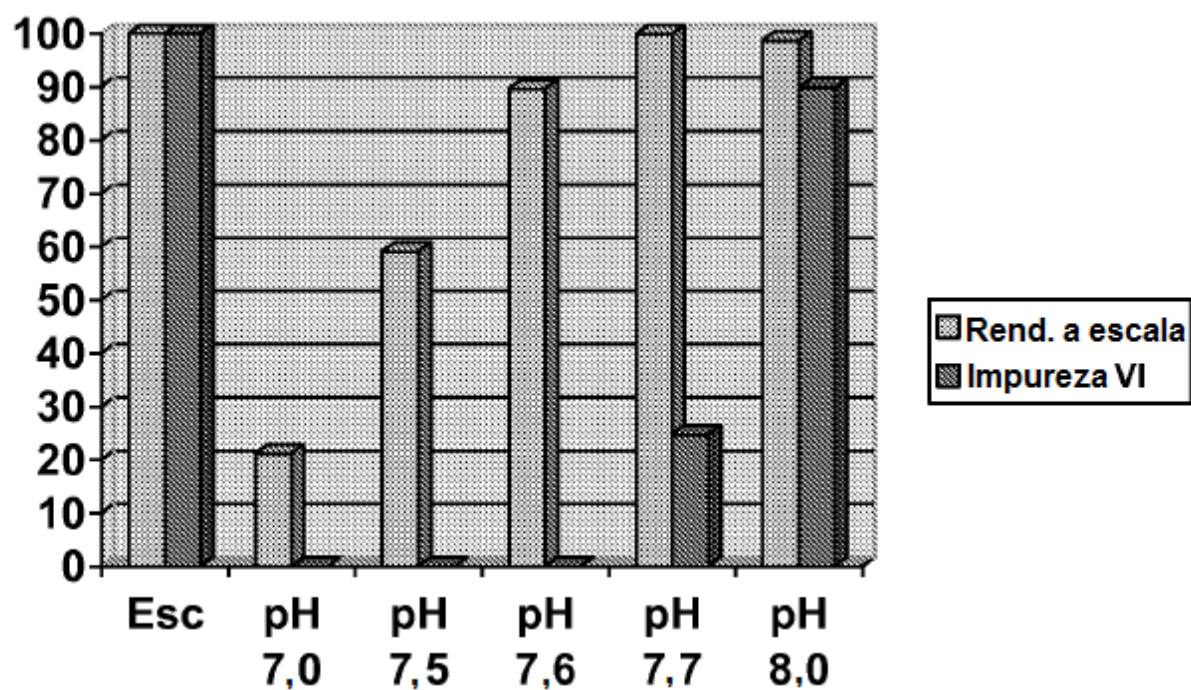


Fig. 1