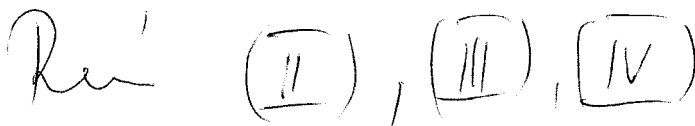


## ELJÁRÁS 5-CIANO-1-(4-FLUORFENIL)-1,3-DIHDROIZOBENZO- FURÁN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### Kivonat

A találmány tárgya eljárás 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán előállítására, mely vegyület köztiterméként hasznosítható a jól ismert antidepresszáns hatóanyag, a citalopram - szabatos kémiai nevén 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril - előállítására.

A (II) képletű 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofuránt a találmány értelmében úgy állítják elő, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet – ebben a képletben R jelentése halogénatom,  $\text{CF}_3$ -( $\text{CF}_2$ ) $_n$ - $\text{SO}_2$ -O- általános képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám), -OH-, -CHO-, - $\text{CH}_2\text{OH}$ -, - $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -, - $\text{CH}_2\text{NO}_2$ -, - $\text{CH}_2\text{Cl}$ -, - $\text{CH}_2\text{Br}$ -, - $\text{CH}_3$ -, - $\text{NHR}^1$ -, - $\text{COOR}^2$  vagy - $\text{CONR}^2\text{R}^3$  csoport (az utóbbi három csoportban  $\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom vagy alkilkarbonilcsoport, míg  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy adott esetben szubsztituált alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent) vagy (IV) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom;  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek vagy együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek;  $\text{R}^6$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;  $\text{R}^7$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, karboxilcsoport vagy az utóbbi valamelyik prekursor-csoportja; vagy  $\text{R}^6$  és  $\text{R}^7$  együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek) - a (II) képletű vegyületté alakítanak.



P 03 00 134

*Képviselő:***DANUBIA** Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*Budapest*

## ELJÁRÁS 5-CIANO-1-(4-FLUORFENIL)-1,3-DIHDROIZOBENZO- FURÁN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán előállítására, mely vegyület köztitermékként hasznosítható a jól ismert antidepresszáns hatóanyag, a citalopram - szabatos kémiai nevén 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril - előállítására.

A citalopram tehát jól ismert antidepresszáns hatású hatóanyag, amely néhány éve forgalomban van és az (I) képlettel jellemezhető. Ez a vegyület szelektív, központilag ható szerotonin (5-hidroxitriptamin; 5-HT) újrafelvételt gátló inhibitor, ennek megfelelően antidepresszáns aktivitásokat mutat. A vegyület antidepresszáns aktivitását számos publikációban ismertették, csupán példaképpen utalunk a következő kettőre: Hyttel, J.: Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 6, 277-295 (1982); és Gravem, A.: Acta Psychiatr. Scand., 75, 478-486 (1987). A vegyület továbbá öregkori elmebaj és cerebrovaszkuláris rendellenességek kezelésére is felhasználható, miként ez bemutatásra kerül az A-474 580 számú európai közrebocsátási iratban.

A citalopramot először a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásnak megfelelő 2 657 015 számú német szabadalmi leírásban ismertették. Ez a publikáció leírja a citalopram előállítását egy adott módszerrel, továbbá utal olyan további módszerre is, amellyel a citalopram előállítható.

Az említett publikációban ismertetett eljárás értelmében a megfelelő 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitrilt 3-(N,N-dimetilamino)propilkloriddal reagáltatják metilszulfonilmetid mint kondenzálószer jelenlétében. A kiindulási vegyületet a megfelelő 5-bróm-származékból állítják elő réz(I)cianiddal való reagáltatás útján.

A WO 98/019511 számú nemzetközi közrebocsátási iratban a citalopram előállítására olyan eljárást ismertetnek, amelynek során egy, a 4-helyzetben ciano-, alkoxikarbonil- vagy alkilaminokarbonilcsoporttal szubsztituált 2-hidroximetilfenil-(4-fluorfenil)metanol-származékot gyűrűzésnek vetnek alá, majd a kapott 5-(alkoxikarbonil- vagy alkilaminokarbonil-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán-származékot a megfelelő 5-ciano-származékká alakítják át és végül az utóbbit egy (3-dimetilamino)-propilhalogeniddel alkilezik a citalopram előállítása céljából.

Meglepő módon felismertük, hogy a citalopram előállítható egy olyan új, előnyös eljárással, amelynek során egy 5-szubsztituált 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofuránt átalakítunk 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofuránná azt megelőzően, hogy 3-dimetilaminopropilcsoporttal alkileznénk.

A fentiek alapján a találmány tárgya új eljárás a citalopram előállításánál hasznosított (II) képletű 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet – ebben a képletben R jelentése halogénatom,  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  általános képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám), -OH-, -CHO-, -CH<sub>2</sub>OH-,

-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>3</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -COOR<sup>2</sup> vagy -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> csoport (az utóbbi három csoportban R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilkarbonilcsoport, míg R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy adott esetben szubsztituált alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent) vagy (IV) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom; R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek vagy együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek; R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, karboxilcsoport vagy az utóbbi valamelyik prekursor-csoportja; vagy R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek) a (II) képletű vegyületté alakítunk.

Ez a (II) képletű vegyület mint intermedier vegyület citaloprammá alakítható a korábbiakban említett alkilezés útján.

A találmány egy további aspektusában olyan antidepresszáns hatású gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárás egyik foganatosítási módja értelmében egy, R helyén halogénatomot hordozó (III) általános képletű vegyületet egy cianid-forrással végzett reagáltatás útján, adott esetben egy katalizátor jelenlétében alakítunk a (II) képletű vegyületté.

A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja értelmében egy, R helyén CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O- általános képletű triflát-csoportot – ebben az általános képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám – hordozó (III) általános képletű vegyületet alakítunk a (II) képletű vegyületté egy cianid-forrással végzett reagáltatás útján, adott esetben egy katalizátor jelenlétében.

Cianid-forrásként célszerűen a szakirodalomból e célra jól ismert vegyületeket, így például nátriumcianidot, káliumcianidot, cink(II)cianidot, réz(I)cianidot vagy  $(R'')_4NCN$  általános képletű vegyületeket – ebben a képletben mindegyik  $R''$  1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy adott esetben két  $R''$  helyettesítő együtt gyűrűt képez a nitrogén-atommal – vagy ezek kombinációit használjuk.

A cianid-forrást sztöichiometrikus mennyiségben vagy fölöslegben, előnyösen 1 mólekvivalens kiindulási anyagra vonatkoztatva 1-2 mólekvivalens mennyiségben használjuk.

Ha  $R$  jelentése halogénatom vagy egy  $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$  általános képletű csoport – ebben a képletben  $n$  értéke 0 és 8 közötti egész szám –, akkor a találmány szerinti eljárást végrehajthatjuk egy katalizátor jelenlétében vagy távollétében. Katalizátorként használhatjuk a Sakakibara és munkatársai által a Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985-1990 (1988) szakirodalmi helyen ismertetett nikkel(0)-, palládium(0)- vagy palládium(II)katalizátorokat. Előnyös katalizátorok a következők:  $Ni(PPh_3)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Ni(PPh)_2Cl$  vagy  $Pd(PPh)_2Cl_2$ .

A találmány szerinti eljárás egy előnyös fogatosítási módja értelmében egy nikkel(0) komplexet *in situ* állítunk elő a cianidcsoportra való cserereakciót megelőzően úgy, hogy egy nikkel(II)-prekurzort, például nikeldikloridot vagy nikeldibromidot egy fémmel, így például cinkkel, magnéziummal vagy mangánnal redukálunk komplex ligandumok, előnyösen trifenilfoszfin fölöslegének jelenlétében.

A palládium- vagy nikkel-katalizátort célszerűen 0,5 – 10, előnyösen 2 – 5 mol% mennyiségben hasznosítjuk.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös fogatosítási módja értelmében a reagáltatást katalitikus mennyiségű  $Cu^+$ - vagy  $Zn^{++}$ -ionok jelenlétében hajtjuk végre.

A  $Cu^+$ , illetve  $Zn^{++}$ -ionok katalitikus mennyisége alatt szubsztöchio-

metrikus mennyiségeket, így például 0,1 – 5 %, előnyösen 1-3 % mennyiséget értünk. Célszerűen 1 ekvivalens palládiumra mintegy 0,5 ekvivalensnyi mennyiségben hasznosítjuk az említett ionokat. E célra bármely célszerűen alkalmazható  $\text{Cu}^{+}$ - vagy  $\text{Zn}^{++}$ -forrást hasznosíthatunk, így például  $\text{Cu}^{+}$  esetében előnyösen réz(I)jodidot, míg  $\text{Zn}^{++}$  esetében előnyösen cink(II)cianidot hasznosítunk.

A reagáltatást végrehajthatjuk a Sakakibara és munkatársai által a Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985-1990 (1988) szakirodalmi helyen ismertett oldószerek közül bármelyikkel. Oldószerként előnyös acetonitril, etil-acetát, tetrahidrofurán, dimetilformamid vagy NMP használata.

A találmány szerinti eljárás egyik foganatosítási módja értelmében egy, R helyén klóratomot hordozó (III) általános képletű vegyületet nátriumcianiddal reagáltatunk  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$  jelenlétében, amelyet előnyösen az előzőekben ismertetett módon in situ állítunk elő.

A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja értelmében egy, R helyén bróm- vagy jódatomot hordozó (III) általános képletű vegyületet káliumcianiddal, nátriumcianiddal, réz(I)cianiddal vagy cink(II)-cianiddal reagáltatunk  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  jelenlétében. A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja értelmében szubsztöchiometrikus mennyiségekben réz(I)cianidot vagy cink(II)cianidot hasznosítunk mint keringtethető cianid-forrást.

A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja értelmében egy, R helyén bróm- vagy jódatomot hordozó (III) általános képletű vegyületet a megfelelő cianovegyületté réz(I)cianiddal végzett reagáltatás útján, katalizátor nélkül alakítunk át. Ilyen esetben előnyösen a reagáltatást megemelt hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás egy foganatosítási módja értelmében a cianocsoport bevitelére szolgáló reakciót oldószer hozzáadása nélkül hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás egy további fogatosítási módja értelmében a cianocsoport bevitelére szolgáló reakciót valamely  $(R')_4N^+X^-$  általános képletű ionos folyadékban – ebben az általános képletben  $R'$  jelentése alkilcsoport vagy két  $R'$  együtt gyűrűt alkot és  $X^-$  jelentése ellenion – hajtjuk végre. A találmány szerinti eljárás egy fogatosítási módja értelmében  $(R')_4N^+X^-$  általános képletű vegyületként az (V) képletű vegyületet használjuk.

A találmány szerinti eljárás egy további fogatosítási módja értelmében a cianocsoport bevitelére szolgáló reakciót egy apoláros oldószerben, így például benzolban, xilolban vagy mezitilénben hajtjuk végre mikrohullámokkal végzett besugárzás alatt, e célra a Prolabo cég Synthewave 1000 márkanévű berendezését használva. E módszer egyik fogatosítási módja értelmében ezt a reagáltatást oldószer nélkül végezzük.

A hőmérséklet a reakció típusától függően változhat. Ha katalizátort nem hasznosítunk, akkor előnyösen 100 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk. Ha azonban a reagáltatást mikrohullámok befolyása alatt hajtjuk végre, akkor a reakcióelegy hőmérséklete akár 300 °C fölé emelkedhet. Előnyösebben 120 °C és 150 °C, a leginkább előnyösen 130 °C és 150 °C között dolgozunk.

Ha katalizátort hasznosítunk, akkor előnyösen 0 °C és 100 °C között dolgozunk. Még előnyösebben 40 °C és 90 °C, a leginkább előnyösen 60 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

Az egyéb reakciókörülményeket, oldószereket könnyen meghatározhatjuk az ilyen típusú reagáltatásokat ismertető szakirodalmi publikációk alapján.

A találmány szerinti eljárás egy további fogatosítási módja értelmében egy, R helyén valamely (IV) általános képletű oxazolin- vagy tiazolincsoportot – ebben az általános képletben X,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  jelentése a korábban megadott – hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy ala-

kítunk át (II) képletű vegyületté, hogy egy dehidratálószeret hasznosítunk, vagy – alternatív módon, ha X jelentése kénatom – a tiazolingyűrűt termikus hasításnak vagy egy gyökös iniciátorral, így például peroxiddal vagy pedig fénnel végzett kezelésnek vetjük alá.

Dehidratálószerként hasznosítunk bármely szokásosan használt alkalmas dehidratálószeret, így például foszforoxidtrikloridot, tionilkloridot, foszforpentakloridot, polifoszforsavat (PPA) és  $P_4O_{10}$  összképletű foszforoxidot. A reagáltatást egy szerves bázis, így például piridin, vagy pedig katalitikus mennyiségű tercier amid jelenlétében hajthatjuk végre.

Előnyösen úgy járunk el, hogy egy megfelelő (III) általános képletű oxazolin- vagy tiazolin-származékot tionilkloriddal mint dehidratálószerrel kezelünk, a reagáltatást katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot tartalmazó toluolban végrehajtva. Alternatív módon dehidratálószerként használhatunk egy Vilsmeier-reagens, azaz egy olyan vegyületet, amely egy klórozószer, előnyösen egy savklorid, így például foszgén, oxalilklorid, tionilklorid, foszforoxidtriklorid, foszforpentaklorid, foszforpentaklorid, klórhangyasav-triklórmetilészter (gyakran röviden difoszgénnek nevezik) vagy bisz(triklórmetil)karbonát (gyakran röviden trifoszgénnek nevezik) és egy tercier amid, így például N,N-dimetilformamid vagy egy N,N-dialkilalkánamid, így például N,N-dimetilacetamid reagáltatása útján állítható elő. Egy klasszikus Vilsmeier-reagens a klórmetiléndimetiliminiumklorid. A Vilsmeier-reagenst *in situ* állítjuk elő úgy, hogy a kiindulási (III) általános képletű oxazolin- vagy tiazolin-származékot és a tercier amidot tartalmazó reakcióelegyhez egy klórozószeret adunk.

Ha X jelentése kénatom, akkor egy (IV) általános képletű tiazolincsoport cianocsoporttá átalakítását végrehajthatjuk termális átalakítás útján, a tiazolincsoport termális lebontását előnyösen egy vízmentes szerves oldószerben, még előnyösebben egy aprotikus poláros oldószerben, így például N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamidban, dimetilszulfoxid-

ban vagy acetonitrilben végrehajtva. A 2-tiazolilcsoport termális lebontás útján cianocsoporttá 60 °C és 140 °C közötti hőmérsékleten alakul át. A termális lebontást célszerűen egy alkalmas oldószerben, előnyösen acetonitrilben visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralással hajthatjuk végre. A termikus lebontás célszerűen végrehajtható oxigén vagy egy oxidálószer jelenlétében. X helyén kénatomot és R<sup>7</sup> helyén karboxilcsoportot vagy ennek prekursor-csoportját hordozó (IV) általános képletű tiazolin-csoport átalakítható cianocsoporttá úgy is, hogy egy gyökös iniciátorral, így például fénnnyel vagy peroxidokkal végzünk kezelést.

A találmány szerinti eljárás egy további fogatosítási módja értelmében egy, R helyén formilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet a (II) képletű vegyületté úgy alakítunk át, hogy a formilcsoportot oximcsoporttá alakítjuk, majd az utóbbit dehidratáljuk.

A formilcsoport cianocsoporttá átalakítása során tehát először valamely R<sup>8</sup>-V-NH<sub>2</sub> általános képletű reagenssel – a képletben R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport és V jelentése oxigén-, nitrogén- vagy kénatom – végzünk reagáltatást, majd ezt követően egy szokásos dehidratálószerrel, így például tionilkloriddal, ecetsavanhidrid és piridin elegyével, piridin és sósav elegyével vagy foszforpentakloriddal dehidratálást. R<sup>8</sup>-V-NH<sub>2</sub> általános képletű reagensként előnyösen hidroxilamint, továbbá olyan vegyületeket használunk, amelyeknél R<sup>8</sup> jelentése alkil- vagy arilcsoport és V jelentése nitrogén- vagy oxigénatom.

A találmány szerinti eljárás egy további fogatosítási módja értelmében egy, R helyén karboxilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk a (II) képletű vegyületté, hogy az előbbi amiddá alakítjuk egy megfelelő savkloridon vagy észteren át, majd az amidot vetjük alá dehidratálásnak.

A savkloridot célszerűen úgy állítjuk elő, hogy a kiindulási savat foszforoxidtrikloriddal, foszforpentakloriddal vagy tionilkloriddal reagáltatjuk oldószer távollétében vagy egy alkalmas oldószerben, például toluolban vagy katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot tartalmazó toluolban. Az észtert úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő kiindulási karbonsavat egy alkohollal reagáltatjuk egy sav, előnyösen egy ásványi sav vagy egy Lewis-sav, így például hidrogénklorid, kénsav, foszforoxidtriklorid, foszforpentaklorid, foszforpentaklorid vagy tionilklorid jelenlétében. Alternatív módon az észter előállítható a savkloridból egy alkohollal végzett reagáltatás útján. Az észtert vagy a savkloridot azután egy amiddá alakítjuk ammóniával vagy egy, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilaminnal, előnyösen terc-butilaminnal végzett amidálás útján.

Az amiddá átalakítást végrehajthatjuk úgy is, hogy az észtert ammóniával vagy egy alkilaminnal nyomás alatt melegítés közben reagáltatjuk.

Az amidcsoportot azután cianocsoporttá alakítjuk dehidratálás útján. E célra dehidratálószerként bármely szokásos dehidratálószeret hasznosíthatunk, az optimális dehidratálószer kiválasztása az adott területen jártas szakember számára nem jelent problémát. A célszerűen alkalmazható dehidratálószerekre példaképpen megemlíthetjük a tionilkloridot, foszforoxidtrikloridot és foszforpentakloridot, előnyösen a tionilkloridot.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös fogatosítási módja értelmében a karbonsavat egy alkohollal, előnyösen etanollal reagáltatjuk foszforoxidtriklorid jelenlétében, majd az így kapott megfelelő észtert ezután ammóniával reagáltatjuk, majd az ekkor kapott megfelelő amidot tionilkloriddal reagáltatjuk katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot tartalmazó toluolban.

Alternatív módon egy, R helyén karboxilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet klórszulfonilizocianáttal reagáltathatunk a megfelelő nitril előállítása céljából, vagy pedig egy dehidratálószerrel és egy szul-

fonamiddal kezelhetünk a WO 00/44738 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

Így egy, R helyén  $-\text{COOR}^2$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet a (II) képletű vegyületté alakíthatunk amiddá történő átalakítás, majd az ezt követő dehidratálás útján.

Továbbá egy, R helyén  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet a (II) képletű vegyületté alakíthatunk dehidratálás útján, a cianocsoportot így kialakítva.

A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja értelmében egy, R helyén  $-\text{NHR}^1$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk (II) képletű vegyületté át, hogy először hidrolizálást végzünk, a képződött szabad aminocsoportot diazotáljuk és a diazotált köztiterméket egy cianid-forrással reagáltatjuk.

Cianid-forrásként a leginkább előnyösen nátriumnitritet, réz(I)cianidot és/vagy nátriumcianidot használunk. Ha  $\text{R}^1$  jelentése az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilkarbonilcsoport, akkor először a kiindulási vegyületet hidrolízisnek vetjük alá, majd az így kapott,  $\text{R}^1$  helyén hidrogénatomot hordozó vegyületet az előzőekben ismertetett módon továbbalakítjuk. A hidrolízist savas vagy bázikus körülmények között hajthatjuk végre.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület úgy alakítható át a (II) képletű vegyületté, hogy TMSI alkalmazásával végzünk kezelést a cianocsoport kialakítása céljából.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület úgy alakítható át a (II) képletű vegyületté, hogy oxidálást végzünk réz(I)klorid jelenlétében a cianocsoport kialakítása céljából.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület úgy alakítható át a (II) képletű vegyületté, hogy ezüstnitráttal végzünk reagáltatást a megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoport kialakítása céljából, ezt követően pedig TMSI alkalmazásával végzünk kezelést a cianocsoport kialakítása céljából.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület a (II) képletű vegyületté alakítható ezüstnitráttal végzett reagáltatás útján, majd az így kapott megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot TMSI alkalmazásával cianocsoporttá alakítva, vagy pedig ugyanezt a reagáltatássorozatot végrehajthatjuk úgy, hogy először ammóniával végzünk kezelést, majd az így kapott megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  csoportot oxidálásnak vetjük alá réz(I)-klorid jelenlétében cianocsoport kialakítása céljából.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_3$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület úgy alakítható át a (II) képletű vegyületté, hogy először egy bázissal, majd valamely  $\text{R}^9\text{ONO}_2$  általános képletű vegyülettel – ebben a képletben  $\text{R}^9$  jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport – kezelést végzünk, majd az így kialakított  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot TMSI alkalmazásával végzett kezelés útján alakítjuk cianocsoporttá.

Egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{OH}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyület úgy alakítható át a (II) képletű vegyületté, hogy először tionilkloriddal vagy tionilbromiddal végzünk kezelést, majd az így kialakított  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  vagy  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportot a korábbiakban ismertetett módon cianocsoporttá alakítjuk.

Az R helyén halogénatomot hordozó (III) általános képletű vegyületek előállíthatók az 1 526 331 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon, az R helyén  $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{CF}_2)-\text{CF}_3$  és  $-\text{OH}$  csoportot hordozó vegyületek analóg módon állíthatók elő a WO 00/13648 nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel, az R helyén oxazolin- vagy tiazolincsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületek analóg módon állíthatók elő a WO 00/23431 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel, az R helyén  $-\text{CH}_2\text{OH}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületek analóg módon állíthatók elő a PCT/DK01/00123 számú nemzetközi bejelentésben ismertetett vegyületekkel, az R helyén formilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyüle-

tek analóg módon állíthatók elő a WO 99/30548 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel, az R helyén karboxilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületek, illetve a megfelelő észterek és amidok előállíthatók a WO 98/19513 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon, illetve az R helyén  $-NHR^1$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületek előállíthatók a WO 98/19512 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon.

A citalopram jelenleg kereskedelmi forgalomban van mint antidepresszáns hatóanyag racemátként. A közeljövőben azonban a citalopram aktív S-enantiomerje kerül majd kereskedelmi forgalomba. Az S-citalopram előállítható az optikailag aktív izomerek kromatográfiás elkülönítése útján.

A leírásban és az igénypontokban az „alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil-, 2,2-dimetil-1-etil- és a 2-metil-1-propilcsoportot értjük.

Hasonló módon az „alkenilcsoport” és „alkinilcsoport” kifejezések alatt 2-6 szénatomot, illetve egy kettőskötést vagy hármaskötést tartalmazó csoportokat, így például az etenil-, propenil-, butenil-, etinil-, propinil- és butinilcsoportot értjük.

Az „arilcsoport” kifejezés alatt mono- vagy biciklusos karbociklusos aromás csoportokat, így például a fenil- és naftilcsoportot, különösen a fenilcsoportot értjük.

Az „aralkilcsoport” kifejezés alatt olyan arilalkilcsoportokat értünk, amelyeknél az arilcsoport és az alkilcsoport jelentése a fentiekben megadott.

A „halogénatom” kifejezés alatt a klór-, bróm- vagy jódatomot értjük.

A citalopram felhasználható szabad bázisként, közelebbről kristályos

formájú szabad bázisként, vagy pedig gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában. A savaddíciós sók előállíthatók szerves vagy szervetlen savakkal. Az ilyen szerves sókra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavval, fumársavval, benzoésavval, aszkorbinsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilénszalícilsavval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkősavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnameinsavval, citrakonsavval, aszparáginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-aminobenzoésavval, glutaminsavval, benzolszulfonsavval és teofillinecetsavakkal előállított sókat, továbbá 8-halogénteofillinekkal, például 8-brómteofillinnel képzett sókat. Az ilyen szervetlen sókra példaképpen megemlíthetjük a hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétromsavval képzett sókat.

A találmány szerinti savaddíciós sók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például a bázist reagáltathatjuk számított mennyiségű savval vízzel elegyedő oldószerben, például acetonban vagy etanolban, majd a sót ezután koncentráls és hűtés útján elkülönítjük, vagy pedig használhatunk fölöslegben vett savat vízzel nem elegyedő oldószerben, például dietiléterben, etilacetátban vagy diklórmétánban, amikor a só magától kiválik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények elkészíthetők bármely e célra jól ismert formában, bármely beadásra alkalmas módon, így például orális beadás céljából tabletták, kapszulák, porok vagy szirupok formájában, vagy pedig parenterális beadás céljára injektálásra alkalmas szokásos steril oldatokként.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például tablettákat úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásos hordozó- és/vagy

hígítószerekkel, majd ezt követően a kapott keveréket hagyományos tabletázóberendezésben sajtolásnak vetjük alá. A hordozó-, hígító- és egyéb segédanyagokra példaképpen megemlíthetjük a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatint, laktózt és gyantaféleségeket. Használhatunk továbbá más adalékokat is, így például színezékeket, aromaanyagokat és konzerválószerket, feltéve, hogy ezek összeférhetők a hatóanyaggal.

Az injektálásra alkalmas oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot és az adott esetben használt adalékanyagokat feloldjuk injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, majd az így kapott oldatot az oldószer további részével a kívánt térfogatra beállítjuk, az oldatot ezután sterilizáljuk és alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Az ilyen készítmények előállítása során alkalmazhatunk bármely, e célra jól ismert adalékanyagot, így például tonicitás beállítására alkalmas anyagot, konzerválószer vagy antioxidánst.

## Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás a (II) képletű 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet – ebben a képletben R jelentése halogénatom,  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  általános képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám), -OH-, -CHO-, -CH<sub>2</sub>OH-, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>3</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -COOR<sup>2</sup> vagy -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> csoport (az utóbbi három csoportban R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilkarbonilcsoport, míg R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy adott esetben szubsztituált alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent) vagy (IV) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom; R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek vagy együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek; R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, karboxilcsoport vagy az utóbbi valamelyik prekursor-csoportja; vagy R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> együtt 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot alkotnak és ezáltal spiro-gyűrűt képeznek) - a (II) képletű vegyületté alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű köztiterméket alkilezés útján alakítjuk citaloprammá, majd az utóbbit vagy ennek valamelyik gyógyászatilag elfogadható sóját elkülönítjük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén halogénatomot hordozó (III) általános képletű vegyületet egy cianid-forrással végzett reagáltatás útján, adott esetben egy katalizátor jelenlétében alakítunk a (II) képletű vegyületté.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  általános képletű triflát-csoportot – ebben az általános képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám – hordozó (III) általános képletű vegyületet alakítunk a (II) képletű vegyületté egy cianid-forrással végzett reagáltatás útján, adott esetben egy katalizátor jelenlétében.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén valamely (IV) általános képletű oxazolin- vagy tiazolincsoportot – ebben az általános képletben X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése a korábban megadott – hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át (II) képletű vegyületté, hogy egy dehidratálószeret hasznosítunk, vagy – alternatív módon, ha X jelentése kénatom – a tiazolingyűrűt termikus hasításnak vagy egy gyökös iniciátorral, célszerűen peroxiddal vagy pedig fénnel végzett kezelésnek vetjük alá.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén formilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet a (II) képletű vegyületté úgy alakítunk át, hogy a formilcsoportot oximcsoporttá alakítjuk, majd az utóbbit dehidratáljuk.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén karboxilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk a (II) képletű vegyületté, hogy az előbbi amiddá alakítjuk egy megfelelő savkloridon vagy észteren át, majd az amidot vetjük alá dehidratálásnak.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $\text{-COOR}^2$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet amiddá történő átalakítás, majd az ezt követő dehidratálás útján alakítunk át (II) képletű vegyületté.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet az utóbb említett csoport dehidratálása és így cianocsoporttá történő átalakítása útján konvertálunk át (II) képletű vegyületté.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{NHR}^1$  általános képletű csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk (II) képletű vegyületté át, hogy először hidrolizálást végzünk, a képződött szabad aminocsoportot diazotáljuk és a diazotált köztterméket egy cianid-forrással reagáltatjuk.

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át a (II) képletű vegyületté, hogy TMSI alkalmazásával végzünk kezelést a cianocsoport kialakítása céljából.

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át a (II) képletű vegyületté, hogy oxidálást végzünk réz(I)klorid jelenlétében a cianocsoport kialakítása céljából.

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át a (II) képletű vegyületté, hogy ezüstnitráttal végzünk reagáltatást a megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoport kialakítása céljából, ezt követően pedig TMSI alkalmazásával végzünk kezelést a cianocsoport kialakítása céljából.

14. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet a (II) képletű vegyületté ezüstnitráttal végzett reagáltatás útján alakítunk át, majd az így kapott megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot TMSI alkalmazásával cianocsoporttá alakítva, vagy pedig ugyanezt a reagáltatássorozatot

végrehajthatjuk úgy, hogy először ammóniával végzünk kezelést, majd az így kapott megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  csoportot oxidálásnak vetjük alá réz(I)-klorid jelenlétében cianocsoport kialakítása céljából.

15. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_3$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át a (II) képletű vegyületté, hogy először egy bázissal, majd valamely  $\text{R}^9\text{ONO}_2$  általános képletű vegyülettel – ebben a képletben  $\text{R}^9$  jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport – kezelést végzünk, majd az így kialakított  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoportot TMSI alkalmazásával végzett kezelés útján alakítjuk cianocsoporttá.

16. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy, R helyén  $-\text{CH}_2\text{OH}$  csoportot hordozó (III) általános képletű vegyületet úgy alakítunk át a (II) képletű vegyületté, hogy először tionilkloriddal vagy tionilbromiddal végzünk kezelést, majd az így kialakított  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  vagy  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportot

i) ezüstnitráttal reagáltatjuk a megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  csoport kialakítása céljából és az utóbbit TMSI-vel kezeljük cianocsoport kialakítása céljából; vagy

ii) ammóniával kezeljük a megfelelő  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  csoport kialakítása céljából és az utóbbit réz(I)kloriddal kezeljük cianocsoport kialakítása céljából.

17. A 3., 4. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy cianid-forrásként nátriumcianidot, káliumcianidot, cink(II)cianidot, réz(I)cianidot vagy  $(\text{R}'')_4\text{NCN}$  általános képletű vegyületeket – ebben a képletben mindegyik  $\text{R}''$  1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy adott esetben két  $\text{R}''$  helyettesítő együtt gyűrűt képez a nitrogénatommal – vagy ezek kombinációit használjuk.

18. A 3., 4. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy  $Zn^{2+}$  vagy  $Cu^{+}$  ionokat sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazunk más cianid-forrással kombinációban.

19. Antidepresszáns gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaz.

+ 1 rajz  
Rm'

A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
Köszönjük a közreműködést  
szabadalmi ügyvivő

