



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20050893 A2

HR P20050893 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.⁷: C 07 D 307/87

(21) Broj prijave u HR: P20050893A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 12.10.2005.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP04/002522

Datum podnošenja međunarodne prijave 09.03.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 04/080988

Datum međunarodne objave 23.09.2004.

(31) Broj prve prijave: MI2003A000479 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.03.2003. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IT

(71) Podnositelj prijave:

Adorkem Technology SPA, Via L. Da Vinci, 20, 24062 Costa Volpino, IT

(72) Izumitelji:

Giovanni Cotticelli, Via Penati, 8, 20063 Cernusco sul Naviglio, IT

Leone Dall'asta, Via Friuli, 11, 20135 Milano, IT

Gianluca Di Lernia, Via Manzoni, 29/C4, 20090 Buccinasco, IT

(74) Punomoćnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: PROCES PRIPREME CIJANO-IZOBENZOFURONA

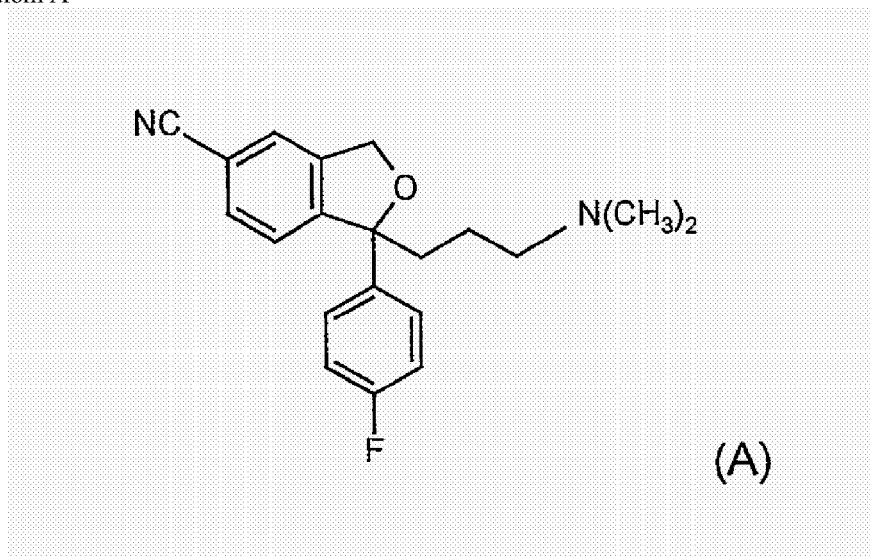
(57) Sažetak: Proces pripreme citaloprana i farmaceutski prihvatljivih soli prikazan je reakcijom 5-cijanofalida sa 4-fluorofenil magnezij halidom, reduciranjem 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzoniirila sa sredstvom koje reducira ketone do alkohola, podvrgavanjem tako dobivenog 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)-hidroksimetil]benzoniirila cikličkoj reakciji kako bi se dobio 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzo-furankarbonitril bez 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, kao i tretiranjem 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila sa 3-(dimetilamino)propil halidom uz prisustvo lužine.

HR P20050893 A2

OPIS IZUMA

5 Ovaj izum odnosi se na proces pripreme čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, jedinstvenim serijama reakcija, kao i na njegov prijelaz u 1-[(3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i farmaceutski prihvatljive soli.

Spomenuti cijano-izobenzofuran, 1-[(3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran-karbonitril, prikazan je formulom A



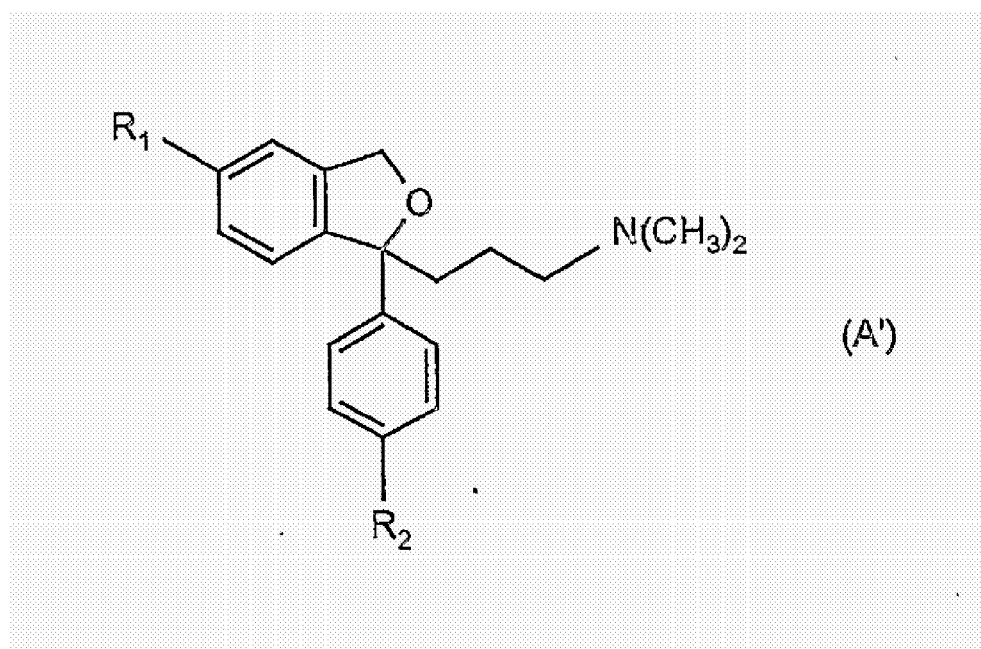
10

poznat pod međunarodnim imenom "citalopram", aktivni je sastojak lijekova koji se u obliku hidrobromida rabi za pripremu farmaceutskih pripravaka za liječenje depresije.

15

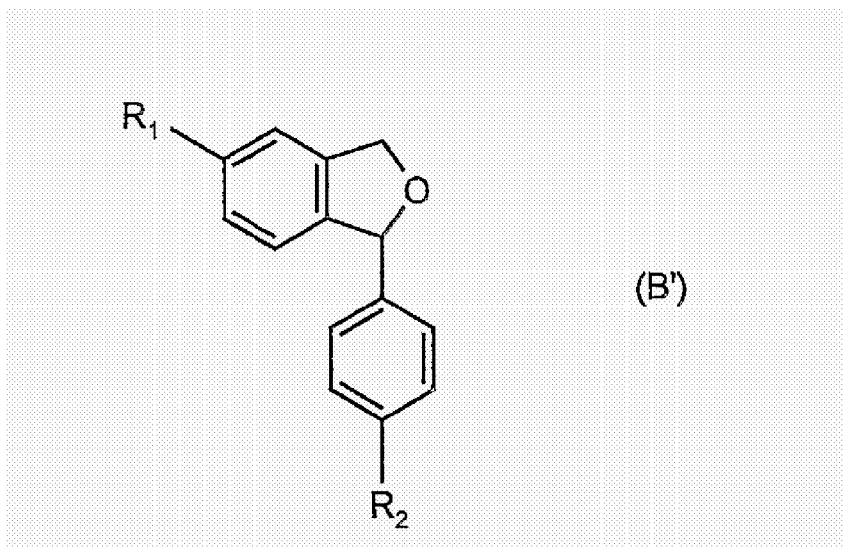
Citalopram je prvi puta opisan u belgijskom patentu 850,401 (što odgovara US 4,136,193) i patentirano je mnogo postupaka za njegovu pripremu.

Dokument US 4,136,193 prikazuje porodicu spojeva formule A'

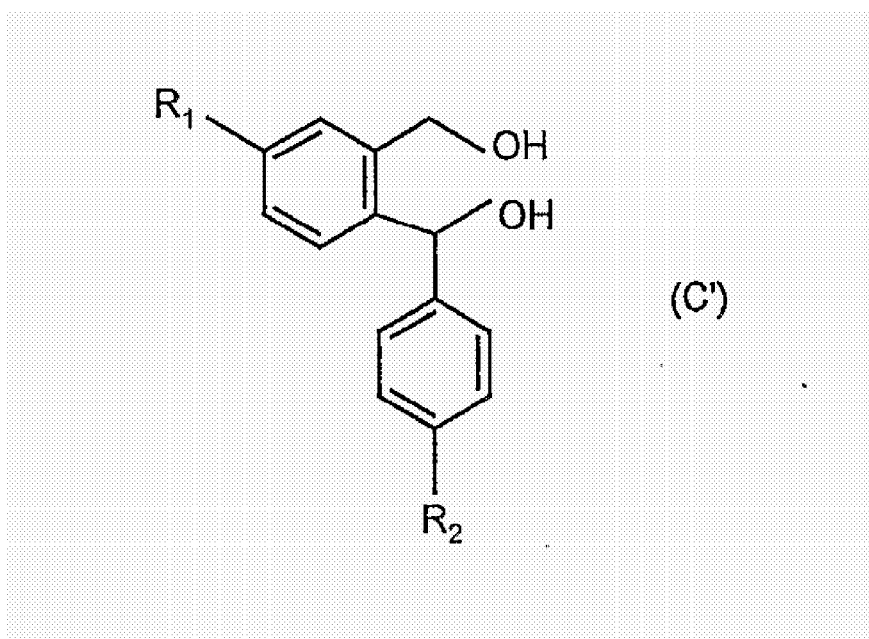


20

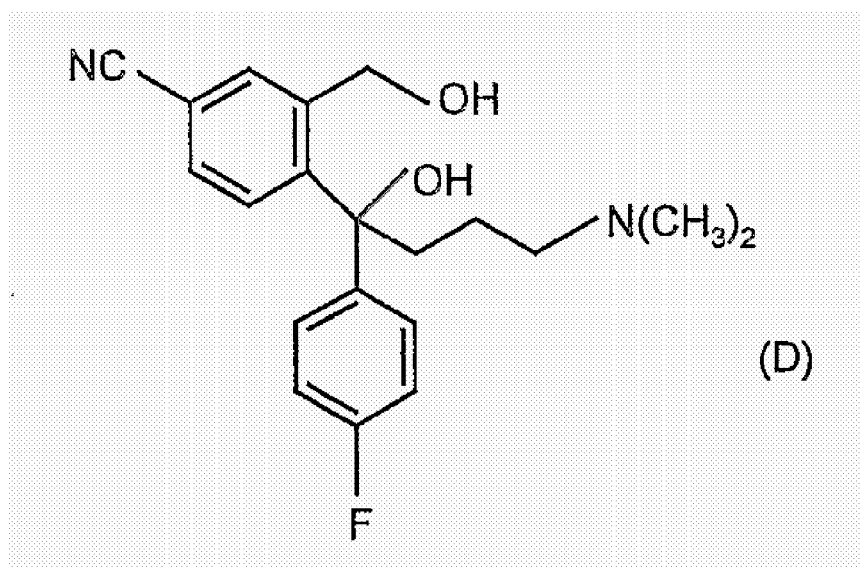
gdje R₁ i R₂ predstavljaju halogen, trifluorometilnu skupinu, cijano skupinu ili skupinu R-CO-, gdje je R, C₁-C₄ alkil. Prema spomenutom dokumentu, spojevi formule A' mogu se pripremiti reakcijom spoja formule B'



- gdje su R_1 i R_2 kao iznad definirani, sa 3-(dimetilamino)propil halidom u prisustvu lužine. Isti dokument ne govori kako su spojevi formule B' pripremljeni, gdje je R_1 cijano, a R_2 fluoro skupina, ali je u dva primjera prikazana priprema spoja B', gdje je R_1 bromo, a R_2 fluoro skupina, reakcijom 5-bromoftalida sa 4-fluorofenil magnezijevim bromidom, redukcijom time dobivenog 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)bromobenzena s litij aluminijskim hidridom te ciklizacijom tako dobivenog diola formule C'



- gdje je R_1 bromo, a R_2 fluoro skupina, sa 60% fosfornom kiselinom. Prema tom dokumentu, stručnjak može zaključiti da je postupak pripreme spojeva formule A' općenitog karaktera i da se reakcija s 4-fluorofenil magnezijevim bromidom može također primijeniti i na 5-cijanofthalidu.
- Zapravo, EP 171,943 pokazuje postupak sinteze koji rabi dvije Grignard-ove reakcije počevši od 5-cijanofthalida, gdje se prva reakcija odvija sa 4-fluorofenil magnezijevim bromidom, a druga s derivatom magnezija dobivenim s 3-(dimetilamino)propil magnezijevim kloridom kako bi se dobio diol, preteča citaloprama, prikazan formulom D



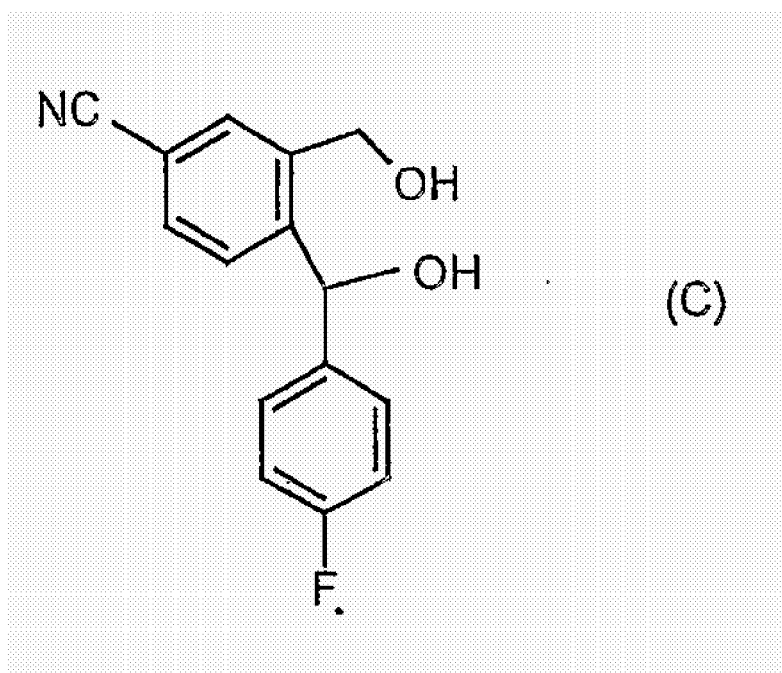
koji je cikliziran do citaloprama.

5 Analogno, dokument WO 98/19511 (koji odgovara US 6,291,689) pokazuje proces gdje se 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitril reducira sa natrijevim borohidridom kako bi se dobio diol formule C', gdje je R₁ cijano, a R₂ fluoro skupina, koji se ciklizira u 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran karbonitril, a koji se zatim pretvara u citalopram reakcijom s 3-(dimetilamino)propil kloridom u prisustvu lužine. Prema tom dokumentu, proces se može provoditi izolacijom međuprodukata ili bez njihove izolacije, ali spomenuti dokument ne daje nikakve informacije o
10 tome kako provesti proces jedinstvenim postupkom.

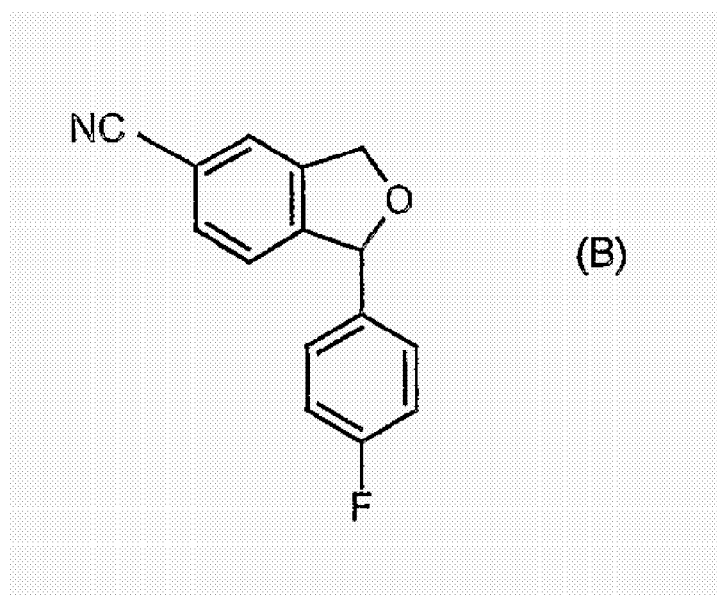
Nadalje, proces opisan u WO 98/19511, koji se znatno preklapa s prethodno izloženim dokumentima BE 850,401 i US 4,136,193, daje samo 29% 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (spoj formule B' gdje je R₁ = CN, a R₂ = F).

15 Pretpostavljeno je i eksperimentalno dokazano da reakcija 4-fluorofenil magnezijevog bromida s 5-cijanofталidom dovodi do smjese u kojoj je osim željenog 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitrila u značajnoj količini prisutan i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitril. U sljedećoj ciklizaciji taj nusproizvod, koji ostaje nepromijenjen tijekom redukcije, na primjer, s LiAlH₄ ili NaBH₄, daje 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril koji, obzirom da je teško odvojiv od međuproizvoda 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, izaziva probleme u sintezi konačnog citaloprama. Potvrda oblikovanja gore navedenog
20 nusproizvoda moguća je obradom 5-cijanofталida sa viškom 4-fluorofenil magnezijevog bromida, čime su uz oblikovanje 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitrila uzima u obzir izolacija i karakterizacija tog nusproizvoda. Isti je princip primijenjen i kod pripreme 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila koji je time izoliran i karakteriziran. Na temelju istraživanja topljivosti 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenuofurankarbonitrila i 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, moguće je razdvojiti ta dva
25 proizvoda za vrijeme sinteze citaloprama počevši od 5-cijanofталida.

Zahvaljujući identifikaciji nusproizvoda, utvrđeno je da je djelovanjem prema Primjeru 3 dokumenta BE 850,401 (US 4,036,193), počevši od 5-cijanofталida, nakon reakcije s 4-fluorofenil magnezijevim halidom, uzastopnom redukcijom
30 do diola (C)



i ciklizacijom do 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B)



5

10 moguće izolirati smjesu koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran i 1,1-bis-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran karbonitril i koju je moguće obraditi otapalom koje otapa 1,1-bis-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u uvjetima kod kojih je 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril netopiv, na primjer, sa izopropanolom ili metil-*t*-butileterom. U tim se uvjetima dobiva mnogo više čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B), dok nusproizvod 1,1-bis-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril ostaje u otopini te se na taj način i izdvaja.

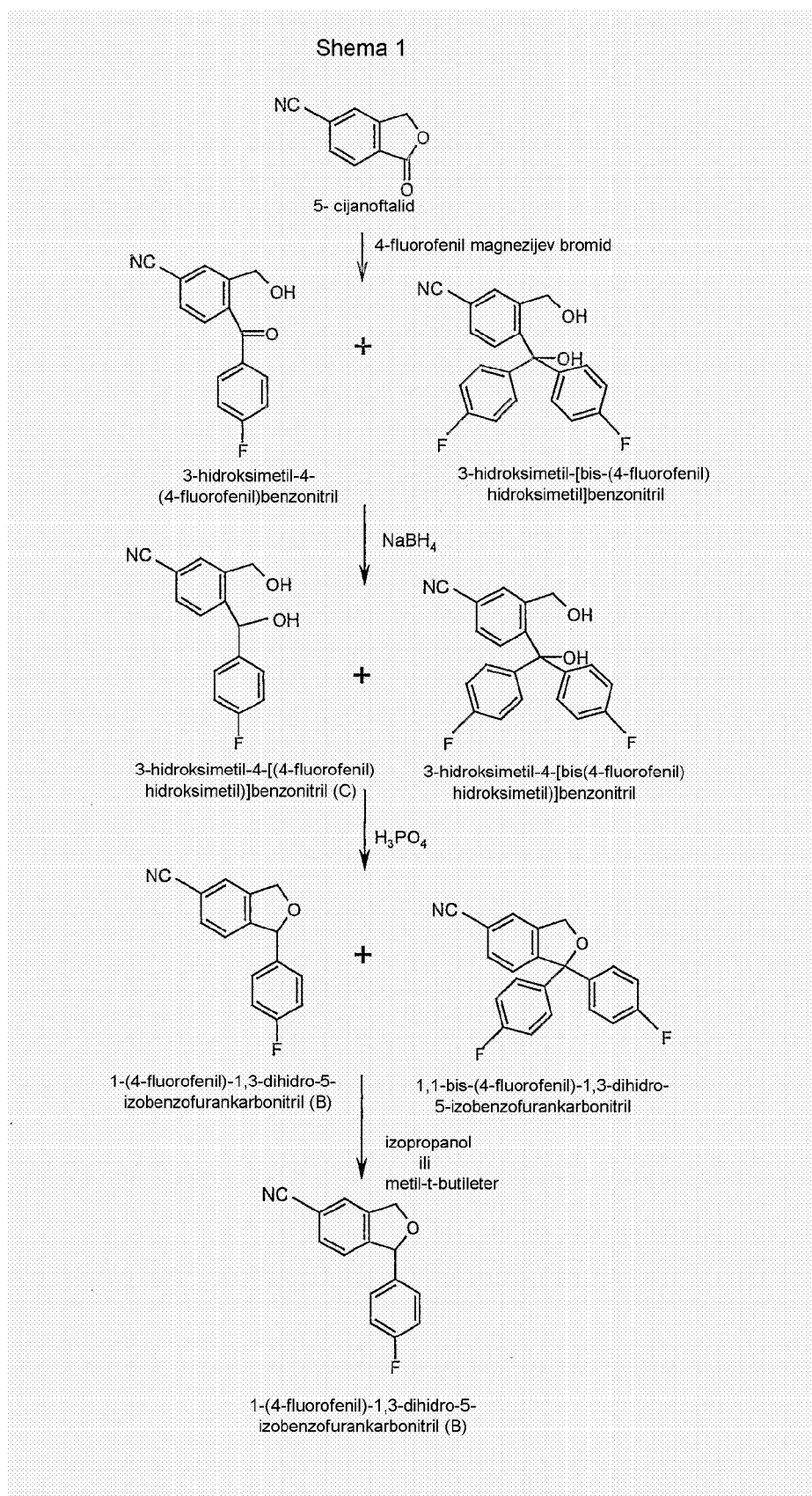
15 Slijed reakcija prikazan je ispod na Shemi 1, a naznačeno je i okruženje koje se preferira. Od 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila dobivenog reakcijom sa 3-(dimetilamino)propil halidom u prisustvu sredstva za kondenziranje, kao što su alkalni metali, na primjer, natrijev amid ili kalijev amid, butil litij, fenil litij, natrijev hidrid i slično, kao što je opisano u BE 850,401 (US 4,136,193) moguće je dobiti citalopram visokog stupnja čistoće u obliku slobodne lužine ili jedne od njenih ne toksičnih, kiselih adicijских soli.

20 Izrazi "čisti citalopram" i "citalopram visokog stupnja čistoće" odnose se na citalopram ili na njegove farmaceutski prihvatljive soli, osobito hidrobromid, u kojima nije moguće utvrditi 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u NMR spektru dobivenom aparaturom Bruker AMX 400 MHz.

Pojmovi "topivo", "netopivo" i izraz "sposoban da se otapa" odnose se na stupanj topljivosti gore spomenutih spojeva u normalnim uvjetima, naime, kod umjerenih koncentracija i temperature, ili pak netopljivosti, uzimajući u obzir da u slučaju 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila i 1,1'-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila to ovisi o procjenjivanju razlike topljivosti između ta dva spoja. Na indikativan, ali ne i limitirajući način može se smatrati da je otapalo pogodno za razdvajanje dvaju spojeva, ukoliko je u spomenutom otapalu 1,1'-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril "vrlo topiv", "topiv" ili "prilično topiv" prema kriteriju Europske farmakopeje (European Pharmacopea) ili Farmakopeje Sjedinjenih Država (United States Pharmacopea, USP), dok je u istom otapalu 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril "vrlo slabo topiv" ili "gotovo netopiv".

10 Slika 1 prikazuje osobine 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila u $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ spektru dobivenom aparaturom Bruker AMX 400 MHz.

15 Slika 2 prikazuje osobine 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila u $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ spektru dobivenom aparaturom Bruker AMX 400 MHz.



Slika 3 prikazuje osobine čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila u ¹H-NMR i ¹³C-NMR spektru dobivenom aparaturom Bruker AMX 400 MHz.

Prema tome, predmet ovog izuma je prikazati proces pripreme 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila koji obuhvaća:

- (a) reakciju 5-cijanofalida sa 4-fluorofenil magnezijevim halidom;
- 5 (b) tretiranje time dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-(4-fluoro-benzoil)benzonitril i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitril, sa sredstvom za reduciranje ketona u alkohole;
- (c) podvrgavanje tako dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)-hidroksimetil]benzonitril (C) i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluoro-fenil)hidroksimetil]benzonitril, reakciji ciklizacije te izoliranje smjese koja sadrži 1-
- 10 (4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) i 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril;
- (d) tretiranje tako dobivene smjese otapalom koje može otopiti 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv, te obnavljanje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B).

15 Koraci (a), (b) i (c) provode se bez izoliranja spojeva međuprodukata prema poznatim literaturnim postupcima, na primjer, prema postupku citiranom u US 4,136,193 koji je specifično opisan, počevši od 5-bromofalida, u primjerima 1 i 3 spomenutog dokumenta.

Zapravo, korak (a), sadržava pripremu 5-cijanofalida sa 4-fluorofenilmagnezijevim halidom, prema klasičnom
20 postupku Grignard-ove reakcije, na primjer pod uvjetima koji su opisani u Primjeru 1 dokumenta US 4,136,193 za 5-bromofalid, tretiranjem 1,05÷1,35 ekvivalenata Grignard-ove otopine, 15÷20%-tne, pripremljene od *p*-fluorobromobenzena i magnezija u eteru, na primjer, tetrahidrofuranu, sa 5-cijanofalidom i dodavanjem spomenutog Grignard-ovog reagensa u količinama dovoljnim za trošenje gotovo čitavog početnog 5-cijanofalida. U praksi, operater kontrolira smjer reakcije pomoću HPLC [kolona: Develosil C18 4,6 × 250 mm, 5μ; DETEKTOR: UV 240 nm;
25 PROTOK: 1,5 ml/min; GRADIJENT: A: aq. NH₄H₂PO₄ + H₃PO₄ pri pH = 2,85 / B: CH₃CN/H₂O = 9/1 (v/v)] i zaustavlja je kada preostane 2÷3% neraegiranog 5-cijanofalida. Dobiveni se proizvod direktno podvrgava sljedećem koraku (b) koji se sastoji od reduciranja pomoću sredstva za reduciranje ketona u alkohole, na primjer, s NaBH₄ ili s LiAlH₄ kao što je opisano u Primjeru 3 dokumenta US 4,136,193 kako bi se dobio odgovarajući 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitril.

30 Prema preferiranom okruženju, koji uključuje pripremu u sigurnim uvjetima, redukcija se provodi vodenom otopinom NaBH₄ i natrijevog hidroksida. Spomenuta vodena otopina dodaje se pri temperaturi ne višoj od 15°C i reakcija završava na kraju dodavanja. Prema tome, to je dovoljno da se ukloni vodena faza, upari organsko otapalo, a ostatak da se podvrgne sljedećem koraku (c).

35 Korak (c), koji se sastoji od ciklizacije diola, provodi se obradom materijala dobivenog na kraju koraka (b) sa 60% fosfornom kiselinom, kao što je opisano u Primjeru 1 dokumenta US 4,36,193, za odgovarajući 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]-bromobenzen.

40 Prema preferiranom okruženju, postupak opisan u US 4,136,193 izgleda jednostavniji otapanjem materijala dobivenog na kraju koraka (b) u organskom otapalu, prije svega etil acetatu ili tetrahidrofuranu, te provođenjem reakcije sa 60% fosfornom kiselinom u dvofaznom sistemu, kako bi se izbjeglo stvaranje voštanih ostataka koje je teško obraditi. Ostatak dobiven prema preferiranom načinu provođenja koraka (b) otopljen je u etil acetatu, a nakon dodavanja 60% fosforne kiseline, reakcija se provodi u dvofaznom sistemu, na primjer voda/etil acetat.

45 U koraku (d), dobiveni sirovi materijal, koji sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) i 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, tretiran je pogodnim otapalom kako bi se otopio 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u uvjetima kod kojih je 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) gotovo netopiv, na primjer, sa izopropanolom ili metil-*t*-butileterom.

50 Prema preferiranom okruženju, proces ovog izuma provodi se, npr. bez izolacije međuprodukata, sve dok se dobiva 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril bez 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, a spomenuti 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril se postepeno prevodi u citalopram. U praksi, Grignard-ova otopina se priprema dodavanjem otopine 4-fluorobromobenzena u tetrahidrofuranu magneziju, u prisustvu tragova joda, pri temperaturi od 70°C, a nakon oko 30 minuta, pri istoj temperaturi, otopina je
55 dodana suspenziji 5-cijanofalida u tetrahidrofuranu pri -20÷0°C, preferira se pri -10÷0°C. Na kraju reakcije, kada je prisutno manje od 5% početnog 5-cijanofalida, derivat magnezija je raščlanjen vodom, ili bolje, vodenom otopinom amonijeveg klorida, a hladna otopina tetrahidrofurana, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitril i 3-hidroksimetil-4[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]-benzonitril, tretirana je vodenom otopinom NaBH₄ i NaOH.

60 Dobivena smjesa, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksi-metil]benzonitril (C) i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitril, ekstrahirana je s etil acetatom. Organska faza je koncentrirana, ostatak je otopljen

organskim otapalom, gdje se preferira etil acetat, a otopina je tretirana sa 60% fosfornom kiselinom i zagrijana. Na kraju reakcije, nakon odvajanja faza, organska faza, koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, isprana je vodom, obezbojena aktivnim drvenim ugljenom i koncentrirana u vakuumu. Uljni ostatak tretiran je odabranim otapalom, prije svega izopropanolom ili metil-*t*-butileterom, zatim je otapalo upareno u vakuumu. Ukoliko je potrebno, djelovanje otapalom te naredno uparivanje ponavlja se nekoliko puta i dobiva se kristalna suspenzija koja se sastoji od čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B). Taj je spoj izoliran 70÷75%, jednostavnom filtracijom, u odnosu na početni 5-cijanofталid. Općenito, tako dobiveni proizvod ima čistoću veću od 98%, sadrži 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u postotku nižem od 0,5%, što vodi narednoj pripremi citaloprama visokog stupnja čistoće, ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, tretiranjem sa 3-(dimetilamino)propil halidom u prisustvu osnovnog kondenzirajućeg sredstva. Ovaj način pripreme prikazan je ispod na Shemi 2.

1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, koji sadrži 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u postotku manjem od 0,5%, novi je proizvod koji predstavlja daljnji predmet istraživanja ovog izuma.

Čisti 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B), dobiven na kraju koraka (a)-(d), može dalje reagirati sa 3-(dimetilamino)propil halidom u prisustvu osnovnog kondenzirajućeg sredstva kako bi se izolirao citalopram visokog stupnja čistoće, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u količinama većim od onih dobivenih bilo kojim drugim procesom koji kao početni materijal rabe 5-cijanofталid.

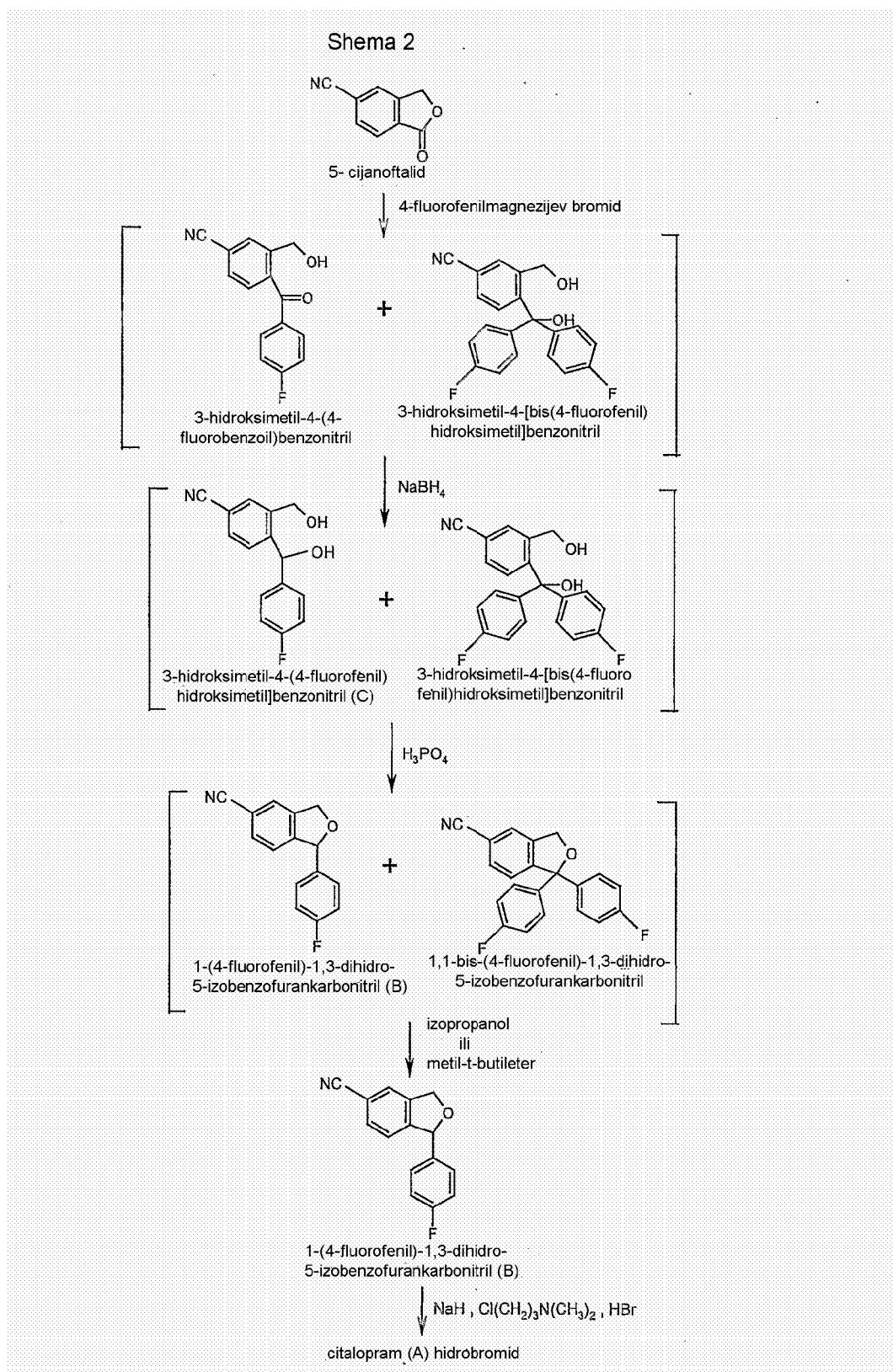
Prema tome, drugi predmet ovog izuma je osiguranje procesa pripreme citaloprama ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli koji obuhvaća:

- (a) reakciju 5-cijanofталida sa 4-fluorofenil magnezij halidom;
- (b) tretiranje time dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-(4-fluoro-benzoil)benzonitril i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitril, sa sredstvom za reduciranje ketona u alkohole;
- (c) podvrgavanje tako dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]-benzonitril (C) i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluoro fenil)hidroksimetil] benzonitril, ciklizaciji i izolaciji smjese koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) i 1,1-bis(4-fluoro fenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril;
- (d) tretiranje tako dobivene smjese pogodnim otapalom koje otapa 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, a u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv, te dobivanje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B);
- (e) tretiranje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B) sa 3-(dimetilamino) propil halidom u prisustvu osnovnog kondenzirajućeg sredstva i izoliranje citaloprama kao slobodne lužine ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli.

Koraci (a)-(d) provode se kao što je iznad opisano, a čisti 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B), dobiven na kraju koraka (d), podvrgava se narednom koraku (e).

U koraku (c) mogu se kao halidi indiferentno rabiti kloridi, bromidi ili jodidi, a preferiraju se kloridi.

Kao osnovno sredstvo kondenziranja mogu biti uključene bilo koje od baza koje se rabe u reakcijama alkilacije, kao što su natrijev amid, kalijev amid, butil litij, fenil litij ili natrijev hidrid.



Kondenzacija se provodi u inertnom otapalu, a preferira se dimetil sulfoksid.

- 5 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B), dobiven na kraju koraka (d), otopljen je u dimetil sulfoksidu, a tako dobivena otopina dodana je suspenziji natrijevog hidrida u dimetil sulfoksidu, smjesa je tretirana a 3-(dimetilaminopropil) kloridom, a oblici citaloprama izolirani su konvencionalnim postupcima, u obliku slobodne baze ili njenih soli.

Na kraju reakcije dodana je voda, a citalopram je ekstrahiran s etil acetatom, nakon odgovarajućeg ispiranja vodom, organska faza, koja sadrži citalopram, koncentrirana je do ulja, koje se u biti sastoji od baze citaloprama, a tretiranjem sa HBr u acetonu daje citalopram hidrobromid u kojem nije moguće otkriti 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril u NMR spektru dobivenom aparaturom Bruker AMX 400MHz. Dobiveni proizvod uzastopno se pročišćava poznatim postupcima, na primjer, uzastopnim pranjem hladnom vodom.

Prema tome, proces ovog izuma daje pripremu citalopram hidrobromida u mnogo većim količinama od bilo kojeg drugog postupka koji uključuje 5-cijanofталid kao početni materijal. Nadalje, izbjegavanjem uporabe međuprodukata koji sadrže preteče CN skupine, proces ovog izuma se mnogo lakše provodi i daje citalopram visoke čistoće u vrlo zadovoljavajućim količinama.

U pripremanjima, prikazanim ovdje ispod, izolirani su nusproizvodi koji se oblikuju u sintezi počevši od 5-cijanofталida. One predstavljaju referentne standarde za kontrolu procesa izuma.

Sljedeći primjeri ilustriraju izum.

Priprema I

20%-tna otopina 4-fluorofenilmagnezijevog bromida u tetrahidrofuranu

U bocu od 4 l, uz protok dušika, pri sobnoj temperaturi, stavljeno je 53,5 g čestica magnezija i 0,3 g joda, smjesa je zatim zagrijavana na 70°C jedan sat, te je dodana otopina 369,5 g 4-fluorobromobenzena u 1960 ml tetrahidrofurana. Nakon završetka dodavanja, smjesa je zagrijavana uz refluks na 68-70°C tijekom 30 minuta, a dobivena je otopina zatim hlađena na 25°C. Dobiveno je 2000 g 20%-tne otopine 4-fluorofenilmagnezijevog bromida koji se čuva u mraku i u atmosferi dušika.

Priprema II

3-hidroksimetil-4[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitril

(a) Sinteza

Suspenciji 20 g 5-cijanofталida u 150 ml tetrahidrofurana, uz protok dušika, pri 25°C, dodano je 422,6 g 20%-tne otopine 4-fluorofenilmagnezijevog bromida, dobivenog u PRIPREMI I, i utvrđeno je povećanje temperature smjese na oko 35°C. Smjesa je miješana sve dok HPLC kontrolom [KOLONA: Develosil C18 4,6 × 250 mm, 5 μ; DETEKTOR: UV 240 nm; PROTOK: 1,5 ml/min; GRADIJENT: A: aq. NH₄H₂PO₄ + H₃PO₄ – pH = 2,85 / B: CH₃CN/H₂O = 9/1 (v/v)] nije uočen nestanak 5-cijanofталida. Kada je reakcija gotova, dodano je 200 ml 15%-tne vodene otopine amonijevog klorida, uz održavanje temperature ne više od 30°C, zatim su faze razdvojene, a organska je faza koncentrirana u vakuumu te je dobiveno 52 g žutog ulja, sirovog 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila, čistoće 92,12%.

(b) Pročišćavanje

U bocu od 250 ml dodano je 20 g sirovog 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila, dobivenog prethodnom sintezom, i 100 ml etil acetata. Smjesa je miješana sve dok nije dobivena otopina u koju je dodano 30 ml silikagela 60, a zatim je otapalo upareno u vakuumu sve dok nije dobiven suhi prah. Posebno je pripremljena kolona promjera 5 cm sa 3000 ml silikagela 60 (čestice Ø 0,063-0,200 mm) za gravimetrijsku kolonu, uporabom smjese heksan/etil acetata 9/1 (v/v) kao eluenta. Proizvod, prethodno adsorbiran na silikagel 60, stavljen je u kolonu pripremljenu kao što je opisano i eluiran spomenutom smjesom. Frakcije koje sadrže proizvode, skupljane su i koncentrirane u vakuumu pri 50°C pomoću Rotavapor®-a (otopina je zapjenjena pa ju je tijekom koncentriranja potrebno uzeti uz mjere opreza). Dobiveni uljni ostaci tretirani su sa 100 ml diklometana i otopina je koncentrirana te je dobiveno 11,6 g 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila u obliku bijelih kristala, m.p. = 66,4-72,3°C i čistoće (HPLC) = 97,35%.

¹H-NMR i ¹³C-NMR podaci proizvoda naznačeni su na Slici 1.

Priprema III

1,1-Bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril

(a) Sinteza

U bocu od 500 ml stavljeno je 22 g sirovog 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila, dobivenog prethodnim korakom (a) PRIPREME II, i 100 ml 60% H₃PO₄ i smjesa je zagrijana na 100°C. Nakon 3½-satnog miješanja reakcija je prekinuta kada je HPLC kontrolom [KOLONA: Develosil C18 4,6 × 250 mm, 5 μ; DETEKTOR:

UV 240 nm; PROTOK: 1,5 ml/min; GRADIJENT: A: aq. $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{pH} = 2,85$ / B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$ (v/v)] uočena prisutnost 0,2% početnog materijala. Nakon hlađenja na 25°C, smjesa je tretirana sa 100 ml etil acetata i 125 g vode + leda, a zatim je miješana 30 minuta pri 25°C. Faze su odvojene, organska je faza skupljana, a vodena faza je ekstrahirana sa 100 ml etil acetata. Vodena je faza izdvojena, a skupljena organska faza je isprana sa 150 ml vode. Izdvojena organska faza je obezbojena pomoću 1 g aktiviranog drvenog ugljena. Nakon 30-minutnog miješanja pri 25°C, drveni je ugljen uklonjen preko Celite® sloja, a filtrat je koncentriran u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiveno narančasto-žuto ulje. Time je dobiveno 23 g sirovog 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, čistoće (HPLC) = 88,6%.

(b) Pročišćavanje

U bocu od 1 l stavljen je 21 g sirovog 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila dobivenog u (a) i 400 ml heksana. Smjesa je zagrijavana uz refluks 30 minuta, a zatim hlađena na 0°C i ostavljena da se miješa pri toj temperaturi tijekom 2 sata. Proizvod je dobiven u obliku svijetlo žutih kristala filtracijom i ispiranjem sa 20 ml hladnog heksana. Time je dobiveno 23 g 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, m.p. = 104,7÷106,2°C, čistoće = 97,7%.

$^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ podaci proizvoda naznačeni su na Slici 2.

Primjer 1

Čisti 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril

Suspenziji 95 g 5-cijanofthalida u 710 ml tetrahidrofurana, prethodno ohlađenoj na -10°C, dodavano je 384 g 20% otopine 4-fluorofenilmagnezijevog bromida u tetrahidrofuranu, dobivenog u PRIPREMI I ("Grignard-ova otopina"), tijekom dva sata pri temperaturi ne višoj od -5°C, a zatim je pri istim uvjetima u tri puta dodano 230 g, 115 g i 49 g Grignard-ove otopine. Kada je reakcija završena, dodano je 675 ml 15% vodene otopine amonijevog klorida, kroz jedan sat, uz održavanje temperature niže od 0°C. Faze su razdvojene tako da je vodena faza ekstrahirana sa 285 ml tetrahidrofurana, a organska je faza skupljana.

Organska faza (950 ml), koja teoretski sadrži količinu od 150 g 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitrila, koji se odnosi na početni 5-cijanofthalid, i oko 14÷16% 3-hidroksimetil-4[bis(4-fluorofenil)-hidroksimetil]benzonitrila, hlađena je na 0÷5°C u atmosferi dušika. Tijekom 30 minuta smjesi je dodavana otopina od 23,3 g NaBH_4 , 230 ml vode i 1 ml 30% NaOH pri temperaturi ne većoj od 15°C. Na kraju dodavanja, HPLC kontrolom [KOLONA: Develosil C18 4,6 × 250 mm, 5 μ ; DETEKTOR: UV 240 nm; PROTOK: 1,5 ml/min; GRADIJENT: A: aq. $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{pH} = 2,85$ / B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$ (v/v)] utvrđen je nestanak 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitrila. Temperatura je održavana na 25°C, vodena je faza izdvojena, a tetrahidrofuran je uparen u vakuumu pri 50°C. Ostatku je dodano 100 ml etil acetata i otapalo je upareno u vakuumu pri 50°C, a zatim je dodano drugih 350 ml etil acetata. Faze su odvojene, organska je faza skupljana, a vodena je faza ekstrahirana sa 230 ml etil acetata. Faze su razdvojene, vodena je faza odbačena, a organske su faze skupljane dajući 720 ml otopine u etil acetatu, koja sadrži 150 g 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila i istu količinu 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]-benzonitrila sadržanog u početnoj otopini.

Ovoj otopini dodano je 930 ml 60% H_3PO_4 pri 25°C, a dvofazna smjesa voda/etil acetat (81÷82°C) zagrijavana je uz refluks tijekom 2 sata. Kontrola pomoću HPLC-a (vidi iznad) pokazuje nestajanje 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitrila sadržanih u početnoj otopini. U tako dobivenu smjesu, koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila i oko 14÷16% 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, dodano je 750 ml vode, a zatim su faze razdvojene. Organska faza je skupljana, a vodena je faza ekstrahirana sa 600 ml etil acetata. Nakon odvajanja faza, organske su faze skupljane, a vodena faza je ekstrahirana sa dodatnih 450 ml etil acetata. Vodena faza je izdvojena, a skupljene organske faze isprane su sa 750 ml vode koja je sadržavala NaCl . Organska faza je obezbojena sa 4,6 g aktiviranog drvenog ugljena, a nakon 30-minutnog miješanja pri 25°C i naredne filtracije preko Celite® sloja, filtrat je koncentriran u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiven uljni ostatak koji je zatim tretiran sa 150 ml izopropanola. Otopina je koncentrirana u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiven svijetlo žuti ostatak koji je tretiran s dodatnih 150 ml izopropanola. Tako dobivena suspenzija ostavljena je da se miješa 30 minuta pri 25°C, a zatim 15 sati pri 0÷5°C, te je konačno filtrirana. Nakon ispiranja na filtru sa 2 × 30 ml izopropanola, proizvod je sušen u vakuumu pri 50°C te je dobiveno 94 g 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, što je prema procjeni 65,8% od početnog 5-cijanofthalida, čistoće (HPLC) = 98,2÷98,5% i sa sadržajem 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila nižim od 0,5%.

$^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ podaci proizvoda naznačeni su na Slici 3.

Primjer 2Čisti 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril

5 Suspenziji 95 g 5-cijanofthalida u 710 ml tetrahidrofurana, prethodno ohlađenoj na -10°C, dodavano je 384 g 20% otopine 4-fluorofenilmagnezijevog bromida u tetrahidrofuranu, dobivenog u PRIPREMI I ("Grignard-ova otopina"), tijekom dva sata pri temperaturi ne višoj od -5°C, a zatim je pri istim uvjetima u tri puta dodano 230 g, 115 g i 49 g Grignard-ove otopine. Kada je reakcija završena, dodano je 675 ml 15% vodene otopine amonijevog klorida, kroz jedan sat, uz održavanje temperature ne više od 0°C. Faze su razdvojene tako da je vodena faza ekstrahirana sa 285 ml tetrahidrofurana. Nakon odvajanja faza vodena je faza izdvojena, a organska faza (950 ml), koja teoretski sadrži 10 količinu od 150 g 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoi)benzonitrila, u odnosu na početni 5-cijanofthalid, i oko 14÷16% 3-hidroksimetil-4-[4-bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila. Otopina je hlađena na 0÷5°C u atmosferi dušika i smjesi je dodavana otopina od 23,3 g NaBH₄, 230 ml vode i 1 ml 30% NaOH tijekom 30 minuta pri temperaturi ne većoj od 15°C. Na kraju dodavanja, HPLC kontrola (vidi Primjer 1) pokazuje nestanak 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoi)benzonitrila. Temperatura smjese je održavana na 25°C i faze su razdvojene; vodena je faza uklonjena, a tetrahidrofuran je uparen u vakuumu pri 50°C. Ostatku je dodano 100 ml etil acetata i otapalo je upareno u vakuumu pri 50°C, a zatim je dodano drugih 350 ml etil acetata. Faze su odvojene, organska je faza skupljana, a vodena je faza ekstrahirana sa 230 ml etil acetata. Faze su razdvojene, vodena je faza odbačena, a organske su faze skupljane dajući 720 ml otopine u etil acetatu, koja teoretski sadrži 150 g 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila, u odnosu na početni 5-cijanofthalid, i istu količinu nusproizvoda 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila sadržanog u početnoj otopini.

Tako dobivenoj otopini dodano je 930 ml 60% H₃PO₄ pri 25°C i smjesa je zagrijavana je uz refluks tijekom 2 sata (81÷82°C), a nakon toga kontrola pomoću HPLC-a (vidi Primjer 1) pokazuje nestajanje 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitrila i 3-hidroksimetil-4-[bis(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitrila sadržanih u početnoj otopini. U tako dobivenu smjesu, koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i oko 14÷16% 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, dodano je 750 ml vode, a zatim su faze razdvojene. Organska faza je skupljana, a vodena je faza ekstrahirana sa 600 ml etil acetata, zatim su organske faze skupljane, a vodena faza je ekstrahirana sa dodatnih 450 ml etil acetata. Nakon odvajanja faza, vodena faza je izdvojena, a skupljene organske faze isprane su sa 750 ml vode koja je sadržavala NaCl. Organska faza je obezbojena sa 4,6 g aktiviranog drvenog ugljena, a nakon 30-minutnog miješanja pri 25°C i naredne filtracije preko Celite® sloja, filtrat je koncentriran u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiven uljni ostatak koji je zatim tretiran sa 50 ml metil-*t*-butiletera. Smjesa je koncentrirana u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiven svijetlo žuti ostatak koji je tretiran s dodatnih 50 ml metil-*t*-butiletera. Tako dobivena suspenzija miješana je 30 minuta pri 25°C, a zatim 15 sati pri 0÷5°C, te je konačno filtrirana. Isprana je sa 2 × 30 ml hladnog metil-*t*-butiletera i sušena u vakuumu pri 50°C. Dobiven je 101 g 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, čistoće (HPLC) = 98,2÷98,5% i sa sadržajem 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila nižim od 0,5%. Matične tekućine koncentrirane su u vakuumu pri 50°C i ostatak je tretiran sa 100 ml metil-*t*-butiletera, a dobivena suspenzija je ostavljena da se miješa pri 25°C tijekom 30 minuta, a zatim pri 0÷5°C tijekom 15 minuta. Nakon filtracije, ostatak je ispran sa 2 × 15 ml metil-*t*-butiletera i sušen u vakuumu pri 50°C tijekom 5 sati. Na taj način dobiveno još 5,2 g čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila. 106,2 g = 74,4% teoretske količine u odnosu na početni 5-cijanofthalid.

Primjer 3Citalopram hidrobromid

45 Smjesi 5,42 g natrijevog hidrida u 120 ml dimetilsulfoksida, prethodno zagrijanoj na 60°C tijekom 30 minuta, uz protok dušika, dodana je otopina 30 g 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, dobivenog u Primjeru 2, u 75 ml dimetilsulfoksida bez prekoračenja 25°C. Otopina je miješana tijekom 30 minuta, a u 10 minuta dodano je 33 g 3-(dimetilamino)propilklorida bez prekoračenja 25°C. Nakon oko 2 sata miješanja pri 25°C, smjesa je ohlađena na 10°C i dodano je 300 ml vode, a zatim 120 ml etil acetata. Smjesa je miješana i razrijeđena sa 1650 ml vode i 120 ml etil acetata. Zatim je smjesa ostavljena da se miješa 1 sat te su iza toga razdvojene faze; organska faza je skupljana, a vodena je isprana sa 3 × 150 ml etil acetata. Nakon odvajanja faza, vodena faza je izdvojena, a skupljena organska faza je isprana sa 900 ml vode. Organska faza je dehidrirana pomoću bezvodnog NaSO₄ i koncentrirana u vakuumu pri 50°C sve dok nije dobiveno ulje koje je tretirano sa 60 ml acetona. Smjesa je miješana kako bi se dobila otopina, a zatim je hlađena na 10°C i tretirana sa 10 ml 40% HBr kako bi se pH vrijednost namjestila sa 9,8÷9,5 na 7,0. Nakon stalnog miješanja kroz 1 sat kod pH = 7, otapalo je upareno u vakuumu pri 50°C, a ostatak je tretiran sa 100 ml acetona. Suspenzija je miješana 30 minuta pri 25°C, a zatim hlađena na 0÷5°C i ostavljena da se hladi kroz 15 sati. Proizvod je filtriran, ispran hladnim acetonom (0÷5°C) i sušen u vakuumu pri 50°C. Time je dobiveno 34,88 g citalopram hidrobromida čistoće (HPLC) = 99,15%.

PATENTNI ZAHTJEVI

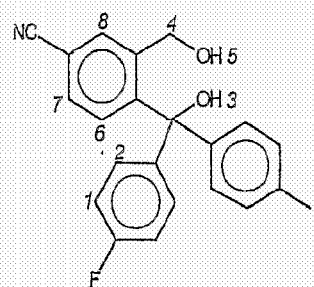
1. Proces pripreme čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, **naznačen time**, da obuhvaća:
 - (a) reakciju 5-cijanofthalida sa 4-fluorofenilmagnezijevim halidom;
 - 5 (b) tretiranje time dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitril i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluorofenil)hidroksimetil]benzonitril, sa sredstvom za reduciranje ketona u alkohole;
 - (c) podvrgavanje tako dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)-hidroksimetil]benzonitril (C) i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluoro-fenil)hidroksimetil]benzonitril, reakciji ciklizacije i izoliranje smjese koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) i 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril; te
 - 10 (d) tretiranje tako dobivene smjese otapalom koje može otopiti 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril i u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv, te obnavljanje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B), pri čemu je spomenuto otapalo izopropanol ili metil-*t*-butileter.
- 15 2. Proces prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se u koraku (b) redukcija provodi pomoću NaBH₄ u vodi i natrijevog hidroksida.
3. Proces prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se ciklizacija provodi sa fosfornom kiselinom u dvofaznom mediju voda/organsko otapalo.
4. Proces prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da se spomenuti dvofazni medij sastoji od vode/etil acetata.
- 20 5. Proces prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da je rabljeno otapalo u koraku (d) izopropanol ili metil-*t*-butileter koje otapa 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, a u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv.
6. Proces prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) reagira s 3-(dimetilamino)propil halidom u prisustvu osnovnog kondenzirajućeg sredstva te da se izolira citalopram u obliku slobodne baze ili njenih farmaceutski prihvatljivih soli.
- 25 7. Proces prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da se klorid rabi kao halid, natrijev hidrid kao osnovno kondenzirajuće sredstvo, a sama se kondenzacija provodi u dimetilsulfoksidu.
8. Proces pripreme citaloprama ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, **naznačen time**, da obuhvaća:
 - (a) reakciju 5-cijanofthalida sa 4-fluorofenilmagnezijevim halidom;
 - 30 (b) tretiranje time dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-(4-fluoro-benzoil)benzonitril i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluorofenil)hidroksimetil] benzonitril, sa sredstvom za reduciranje ketona u alkohole;
 - (c) podvrgavanje tako dobivene smjese, koja sadrži 3-hidroksimetil-4-[(4-fluorofenil)hidroksimetil]-benzonitril (C) i 3-hidroksimetil-4-[bis-(4-fluoro-fenil)hidroksimetil] benzonitril, ciklizaciji i izolaciji smjese koja sadrži 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) i 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril;
 - 35 (d) tretiranje tako dobivene smjese pogodnim otapalom koje otapa 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, a u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv, te dobivanje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B), gdje je spomenuto otapalo izopropanol ili metil-*t*-butileter;
 - 40 (e) tretiranje čistog 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila (B) sa 3-(dimetilamino)-propil halidom u prisustvu osnovnog kondenzirajućeg sredstva i izoliranje citaloprama kao slobodne baze ili njenih farmaceutski prihvatljivih soli.
9. Proces prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da se u koraku (b) redukcija provodi pomoću NaBH₄ u vodi i natrijevog hidroksida.
- 45 10. Proces prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da se ciklizacija provodi sa fosfornom kiselinom u dvofaznom mediju voda/organsko otapalo.
11. Proces prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da se spomenuti dvofazni medij sastoji od vode/etil acetata.
12. Proces prema bilo kojem od zahtjeva 8 do 11, **naznačen time**, da je korišteno otapalo u koraku (d) izopropanol ili metil-*t*-butileter koje otapa 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, a u kojem 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril (B) nije topiv.
- 50 13. Spoj 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, **naznačen time**, da sadrži manje od 0,5% 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila.

55 SAŽETAK

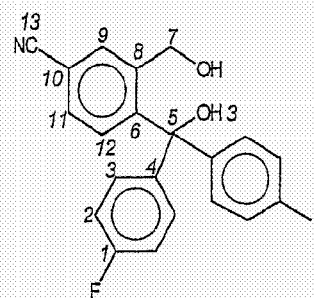
Proces pripreme citaloprama i farmaceutski prihvatljivih soli prikazan je reakcijom 5-cijanofthalida sa 4-fluorofenil magnezij halidom, reduciranjem 3-hidroksimetil-4-(4-fluorobenzoil)benzonitrila sa sredstvom koje reducira ketone do alkohola, podvrgavanjem tako dobivenog 3-hidroksimetil-4[(4-fluorofenil)-hidroksimetil]benzonitrila cikličkoj reakciji kako bi se dobio 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril bez 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila, kao i tretiranjem 1,1-bis(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila sa 3-(dimetilamino)propil halidom uz prisustvo lužine.

SLIKA 1
NMR KARAKTERIZACIJA

¹ H-NMR (DMSO-d6)			
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	N° H	DOZNAKA
8,01	s	1	H8
7,62 - 7,60	d	1	H7
7,19 - 7,17	m	8	H1 e H2
6,96	s	1	H3
6,74 - 6,72	d	1	H6
5,29 - 5,26	t	1	H5
4,39 - 4,38	s	2	H4



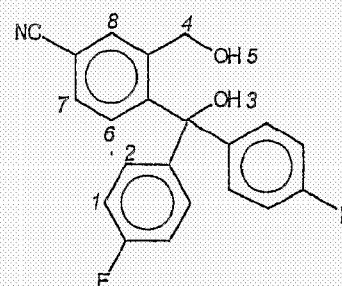
¹³ C-NMR (DMSO-d6)		
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	DOZNAKA
163 - 161	d	C1
149	s	C8
145	s	C6
143	s	C4
131 - 130	m	C9+C3+C11+C12
119	s	C13
115,7 - 115,5	d	C2
111	s	C10
81	s	C5
61	s	C7



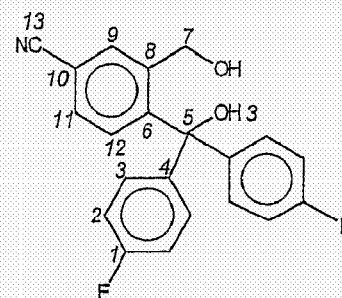
SLIKA 2

NMR KARAKTERIZACIJA

¹ H-NMR (DMSO-d ₆)			
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	N° H	DOZNAKA
8,01	s	1	H8
7,62 - 7,60	d	1	H7
7,19 - 7,17	m	8	H1 e H2
6,96	s	1	H3
6,74 - 6,72	d	1	H6
5,29 - 5,26	t	1	H5
4,39 - 4,38	s	2	H4

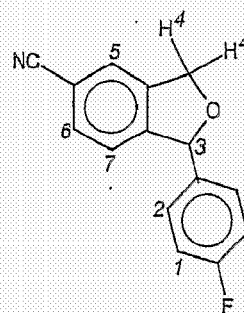


¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)		
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	DOZNAKA
163 - 161	d	C1
149	s	C8
145	s	C6
143	s	C4
131 - 130	m	C9+C3+C11+C12
119	s	C13
115,7 - 115,5	d	C2
111	s	C10
81	s	C5
61	s	C7



SLIKA 3
NMR KARAKTERIZACIJA

¹ H-NMR (DMSO-d6)			
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	N° H	DOZNAKA
7,96	s	1	H5
7,81 - 7,78	d	1	H6
7,51 - 7,26	m	5	H1 + H2 + H7
6,34	s	1	H3
5,44 - 5,41	d	1	H4
5,26 - 5,23	d	1	H4'



¹³ C-NMR (DMSO-d6)		
δ (p.p.m.)	RAZNOLIKOST	DOZNAKA
163 - 161	d	C1
147	s	C8
141	s	C4
138	s	C7
133	s	C10
129,54 - 129,46	d	C3
126 - 123	2s	C9 + C12
119	s	C13
116,3 - 116,1	d	C2
111	s	C11
85	s	C5
73	s	C6

