



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 05 926 T2 2005.11.24**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 181 713 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 307/87**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 05 926.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK01/00147**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 913 726.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/045483**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.03.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.11.2005**

(30) Unionspriorität:

200001929 22.12.2000 DK

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**H. Lundbeck A/S, Valby,
Kopenhagen/Koebenhavn, DK**

(72) Erfinder:

**VILLA, Marco, I-35123 Padova, IT; SBROGIO,
Federico, I-30030 Favaro Veneto, IT; DANCER,
Robert, DK-1961 Frederiksberg C, DK**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR VORBEREITUNG VON REINEM CITALOPRAM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

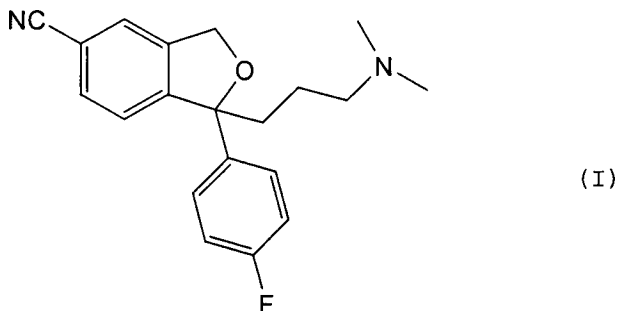
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des allgemein bekannten Antidepressivums Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von reinem Citalopram durch Cyanidaustausch.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Citalopram ist ein allgemein bekanntes Antidepressivum, das jetzt seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur hat:



[0003] Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin-(5-Hydroxytryptamin; 5-HT)-Wiederaufnahmehemmer, von dem ferner offenbart wurde, daß er Wirkungen in der Behandlung von Demenz und zerebrovaskulären Störungen zeigt, vgl. EP-A-474580.

[0004] Citalopram wurde zuerst in DE 26 57 013 offenbart, entsprechend US 4,136,193. Diese Patentveröffentlichung umreißt unter anderem ein Verfahren zur Herstellung von Citalopram aus dem entsprechenden 5-Bromderivat durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel. Weitere Verfahren zur Herstellung von Citalopram durch Austausch von 5-Halogen oder 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O- gegen Cyano werden in WO 00/11926 und WO 00/13648 offenbart.

[0005] Andere Verfahren beinhalten:

Umwandlung einer 5-Amido- oder 5-Estergruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19513);

Umwandlung einer 5-Aminogruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19512);

Umwandlung einer 5-Formylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 99/00548);

Umwandlung einer 5-Oxazoliny- oder 5-Thiazolinygruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 00/23431).

[0006] Es hat sich als schwierig erwiesen, Citalopram in der erforderlichen Qualität herzustellen. Es wurde festgestellt, daß die Verfahren aus DE 26 57 013, WO 00/11926 und WO 00/13648, die den Austausch von 5-Halogen gegen Cyano wie oben beschrieben umfassen, das Desmethyl-Citalopramderivat in inakzeptablen Mengen ergeben. Diese Verunreinigung ist schwierig durch gewöhnliche Aufarbeitsverfahren zu entfernen, was zu umfangreichen und kostspieligen Reinigungsverfahren führt.

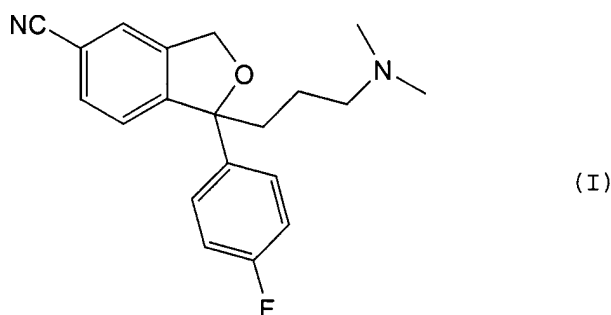
[0007] Somit ist ein Verfahren zur Entfernung von Verunreinigungen notwendig, die während der Herstellung von Citalopram durch die Cyanidaustauschreaktion gebildet werden, d.h. durch den Austausch von 5-Halogen oder dergleichen gegen 5-Cyano, um eine kommerziell attraktive Herstellung von Citalopram zu erhalten.

[0008] EP-A-0413259 offenbart ein Verfahren zur Entfernung primärer und sekundärer Amine aus tertiären Aminen.

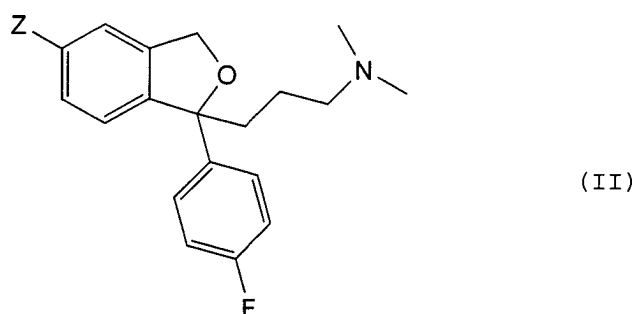
[0009] Es wurde jetzt festgestellt, daß die Desmethyl-Citalopram-Verunreinigung durch Reaktion mit einer amidbildenden Gruppe oder einer ähnlichen Gruppe entfernt werden kann. Das gebildete Amid kann vom Endprodukt durch herkömmliche Aufarbeitsverfahren abgetrennt werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von Citalopram der Formel:

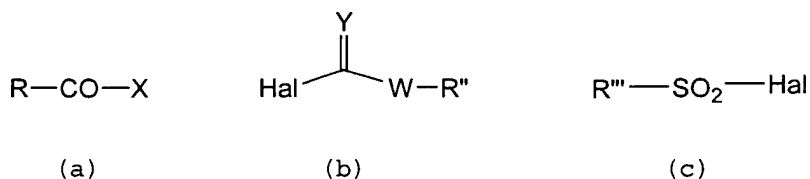


bereit, worin eine Verbindung der Formel (II):



worin Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterworfen wird;

das resultierende rohe Citalopramprodukt einer gewissen anfänglichen Reinigung unterworfen wird und anschließend mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel umgesetzt wird, das aus den Mitteln der Formeln (a), (b) und (c) ausgewählt ist:



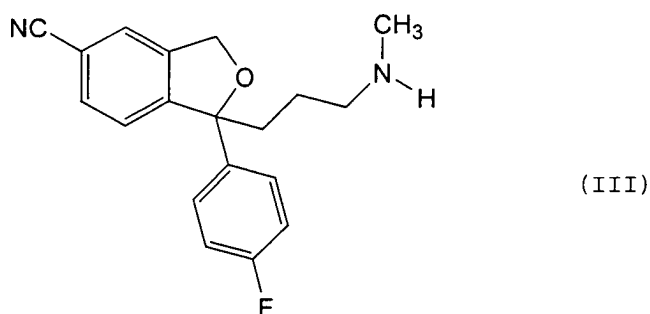
worin X Halogen oder eine Gruppe O-CO-R' ist, Hal Halogen ist, Y O oder S ist, W O, N oder S ist und R, R', R'' und R''' jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl und gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl besteht;

die Reaktionsmischung dann einer Säure/Basen-Waschung und/oder Kristallisation und Umkristallisation von Citalopram unterworfen wird, um die aus dem rohen Citalopram gebildeten Amide zu entfernen; und das resultierende Citalopramprodukt gegebenenfalls weiter gereinigt, aufgearbeitet und/oder als Base oder als ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert wird.

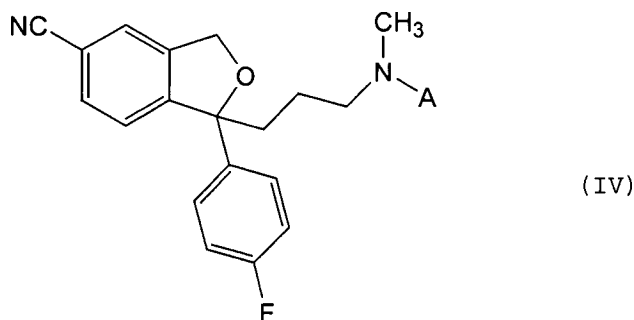
[0011] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung das obige Verfahren, in dem die Verbindung der Formel (II) das S-Enantiomer und das erhaltene Produkt Escitalopram ist.

[0012] In noch einem anderen Aspekt betrifft die vorliegend Erfindung eine antidepressive pharmazeutische Zusammensetzung, die durch das Verfahren der Erfindung hergestelltes Citalopram umfaßt.

[0013] Gemäß dem Verfahren der Erfindung wird die Desmethyl-Citalopram-Verunreinigung der Formel (III)



mit dem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Reagens der Formel (a), (b) oder (c) zur Bildung eines Amids oder einer amidartigen Verbindung der Formel (IV) umgesetzt:



worin A eine Gruppe R-CO-, R'-CO-, R"-W-CY- oder R'''-SO₂- ist, worin R, R', R" und R''', W und Y wie oben definiert sind. Das Reaktionsprodukt der Formel (IV) kann durch Säure/Basen-Waschung oder Kristallisation entfernt und verworfen werden, und Citalopram kann als reines Produkt erhalten werden, das die Anforderungen der Gesundheitsbehörden erfüllt. Außerdem kann die Reaktion unter zweckmäßigen Bedingungen durchgeführt werden.

[0014] Durchgehend in dieser Beschreibung und den Ansprüchen bezeichnet Halogen Chlor, Brom oder Iod.

[0015] Der Begriff Alkyl bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-Propyl und 2-Methyl-1-propyl.

[0016] Der Begriff Aryl bezeichnet eine carbocyclische aromatische Gruppe, wie Phenyl. Aralkyl bezeichnet eine Arylalkyl-Gruppe, worin Aryl und Alkyl wie oben definiert sind. Die Aryl- und Aralkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein, z.B. mit Alkylgruppen, wodurch zum Beispiel Toly gebildet wird.

[0017] Die Cyanidaustauschreaktion ist eine Reaktion, in der der Substituent Z in der Verbindung der Formel (II) gegen eine Cyanogruppe ausgetauscht wird. Die Cyanidaustauschreaktion kann wie folgt durchgeführt werden:

- Wenn Z Br ist, durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie in US 4,136,193 beschrieben;
- Wenn Z Iod, Brom, Chlor oder CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O- ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, durch Reaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge Cu⁺ oder Zn²⁺, wie in WO 00/13648 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder ((R^a)₄N)CN, worin (R^a)₄ vier Gruppen anzeigt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl ausgewählt sind. Alternativ kann die Reaktion mit Zn(CN)₂ in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt werden.

Der Palladiumkatalysator kann jeder geeignete Pd(0)- oder Pd(II)-haltige Katalysator sein, wie Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂ etc. Die Katalysatoren, Reaktionsbedingungen, Cu⁺- und Zn²⁺-Quellen etc. werden weiter in WO 00/13648 beschrieben.

Das palladiumkatalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmäßig, wenn Z Br ist.

- Wenn Z Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators, wie in WO 00/11926 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder ((R^a)₄N)CN, worin (R^a)₄ vier Gruppen anzeigt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl ausgewählt sind. Die Reaktion kann gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge Cu⁺ oder Zn²⁺ durchgeführt werden.

[0018] Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete Ni(0)- oder Ni(II)-haltige Komplex sein, der als Katalysator wirkt, wie Ni(PPh₃)₃, (σ-Aryl)-Ni(PPh₃)₂Cl etc., und wird bevorzugt in situ hergestellt. Die Nickelkatalysatoren und Reaktionsbedingungen werden weiter in WO 00/11926 beschrieben.

[0019] Das nickelkatalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmäßig, wenn Z Cl ist.

[0020] Die Zwischenstufe der Formel (II), worin Z Brom oder Chlor ist, kann aus Brom- bzw. Chlorphthalid hergestellt werden, wie in DE 26 57 013 beschrieben. Die Verbindung, worin Z Iod ist oder Z CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O- ist, kann wie in WO 00/13648 beschrieben hergestellt werden. Bevorzugt wird die Zwischenstufe verwendet, in der Z Br ist.

[0021] Das ein Amid oder eine amidhaltige Gruppe bildende Mittel, das im Verfahren der Erfindung verwendet wird, ist bevorzugt eine Verbindung der Formel (a), besonders bevorzugt ein Säureanhydrid oder ein Säurehalogenid, am meisten bevorzugt Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid. Das Mittel wird in einer Menge von bis zu 10 mol/mol% der Menge von Citalopram verwendet, abhängig vom Gehalt der Desmethyl-Verunreinigung der Formel (III).

[0022] Das rohe Citalopramprodukt, das aus der Cyanidaustauschreaktion resultiert, kann einer gewissen anfänglichen Reinigung unterworfen werden, bevor das Citalopramprodukt mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel umgesetzt wird, z.B. Extraktion, Kristallisation, Waschen mit einer Mischung aus einem wäßrigen und einem organischen Lösungsmittel, um Metallsalze zu entfernen.

[0023] Die Säure/Basen-Waschung kann durchgeführt werden durch:

- Auflösen des rohen Citalopramprodukts, das das Amid oder amidartige Produkt der Formel (IV) umfaßt, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Toluol,
- anschließendes Zugabe einer wäßrigen Säure, bis die Mischung sauer ist (z.B. bis der pH ca. 0,5–3 ist, besonders bevorzugt ca. 1), und Abtrennen der Citalopram enthaltenden wäßrigen Phase,
- Verwerfen der organischen Phase, die das Amid oder amidartige Produkt der Formel (IV) umfaßt, und
- anschließendes Basischmachen der wäßrigen Phase durch Zugabe einer Base und Auflösen der Mischung in einem organischen Lösungsmittel,
- anschließendes Auffangen der organischen Phase.

[0024] Das rohe Citalopram kann in jedem zweckmäßigen Lösungsmittel gelöst werden, vorzugsweise Toluol.

[0025] Die verwendete Säure kann jede Mineralsäure sein, z.B. HCl, HBr, H₂SO₄ oder H₃PO₄, oder eine Carbonsäure, wie Essigsäure, und die verwendete Base kann jede zweckmäßige Base sein, bevorzugt NH₃ oder NaOH. Das zweite organische Lösungsmittel kann jedes geeignete Lösungsmittel sein, bevorzugt das gleiche, wie es im ersten Schritt der Säure/Basen-Waschung verwendet wurde.

[0026] Die weitere Entfernung des Amids oder amidartigen Produkts der Formel (IV) und anderer Verunreinigungen kann, falls erforderlich, durch Kristallisation und/oder Umkristallisation der Citaloprambase (vgl. NL-PS 1016435) und/oder Kristallisation und Umkristallisation eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes von Citalopram durchgeführt werden.

[0027] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt folgendes:

- 5-Bromcitalopram wird mit einer Cyanidquelle wie oben beschrieben umgesetzt;
- das resultierende rohe Citalopram wird als Base in Form eines Öls isoliert;
- die Reaktionsmischung wird mit einer Mischung aus einem wäßrigen Lösungsmittel und einem organischen Lösungsmittel gewaschen, z.B. mit einer Mischung aus H₂O/Ethylendiamin und Toluol oder aus einer wäßrigen EDTA-Lösung und Toluol, um Metallsalze zu entfernen (die aus der Cyanidquelle stammen);
- bis zu 10 mol/mol% Essigsäureanhydrid wird hinzugegeben;
- die Reaktion zwischen dem Essigsäureanhydrid und der Desmethyl-Citalopram-Verunreinigung läuft ab, entweder unverdünnt oder in einem Lösungsmittel;
- die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von Salzsäure angesäuert;
- die wäßrige Phase, die das Citalopramprodukt enthält, wird von der organischen Phase abgetrennt, die die Acetamid-Verunreinigung der Formel (IV) enthält (A = Acetyl);
- die organische Phase wird verworfen;
- die wäßrige Phase wird durch Zugabe von NH₃ oder NaOH basisch gemacht, und ein organisches Lösungsmittel wird hinzugegeben;
- die organische Phase wird aufgefangen, und die freie Base wird kristallisiert;
- danach kann ein pharmazeutisch akzeptables Salz von Citalopram, wie das Hydrobromid oder Hydrochlorid, durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0028] So kann die kristalline Base mit entweder der berechneten Menge Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Ethanol, bei anschließender Isolierung des Salzes durch Aufkonzentrieren und Abkühlen oder mit einem Überschuß der Säure in einem wasserunmischbaren Lösungsmittel, wie Ethyl-ether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wobei sich das Salz spontan abtrennt, umgesetzt werden. Das Hydrobromid oder Hydrochlorid von Citalopram, das durch das Verfahren der Erfindung erhalten wird, hat eine sehr hohe Reinheit, bevorzugt mehr als 99,7 % rein, am meisten bevorzugt mehr als 99,8 % rein. Andere Salze von Citalopram, z.B. das Oxalat, können ebenfalls in einer sehr reinen Form durch dieses Verfahren erhalten werden.

[0029] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auf jedem geeigneten Weg und in jeder geeigneten Form verabreicht werden, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern oder Sirupen, oder parenteral in Form von gewöhnlichen sterilen Lösungen zur Injektion.

[0030] Die pharmazeutischen Formulierungen der Erfindung können durch herkömmliche Verfahren auf diesem Gebiet hergestellt werden. Zum Beispiel können Tabletten durch Vermischen des aktiven Bestandteils mit gewöhnlichen Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und anschließendes Verpressen der Mischung in einer herkömmlichen Tablettenpresse hergestellt werden. Beispiele für Hilfsstoffe oder Verdünnungsmittel umfassen: Maisstärke, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Lactose, Gummen und dergleichen. Beliebige andere Hilfsstoffe oder Additive, Farbstoffe, Aromen, Konservierungsmittel etc. können verwendet werden, vorausgesetzt sie sind kompatibel mit den aktiven Bestandteilen.

[0031] Lösungen für Injektionen können durch Auflösen des aktiven Bestandteils und möglicher Additive in einem Teil des Lösungsmittel zur Injektion, bevorzugt sterilem Wasser, Einstellen der Lösung auf das gewünschte Volumen, Sterilisieren der Lösung und Einfüllen in geeignete Ampullen oder Fläschchen hergestellt werden. Jedes geeignete Additiv, das herkömmlich auf diesem Gebiet verwendet wird, kann hinzugegeben werden, wie Tonizitätsmittel, Konservierungsmittel, Antioxidantien etc.

[0032] Schließlich wurde festgestellt, daß die Base zu sehr guten und stabilen festen Formulierungen mit guten Freisetzungseigenschaften formuliert werden kann (vgl. NL-PS 1016435).

[0033] Die Erfindung wird ferner durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

Herstellung von roher Citaloprambase (1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril)

[0034] Cu(I)CN (197 g, 2,2 mol) wird zu einer Lösung aus 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-brom-isobenzofuran (720 g, 1,9 mol) in Sulfolan (250 ml) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung auf 150°C für einen Zeitraum von 5 Stunden erwärmt worden ist, wird Sulfolan (500 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80°C abgekühlt, worauf Ethylendiamin (aq., 50 % G/V) hinzugegeben wird. Toluol (2 l) wird hinzugegeben und die Phasen werden getrennt.

[0035] Die organische Phase wird weiter mit EDTA (aq., 500 ml, 5 % G/V) und Wasser (2 × 500 ml) gewaschen. Die flüchtigen Stoffe aus der organischen Phase werden im Vakuum entfernt.

[0036] 540 g rohe Citaloprambase werden als Öl isoliert. Reinheit ca. 85 % gemäß HPLC (Peakfläche).

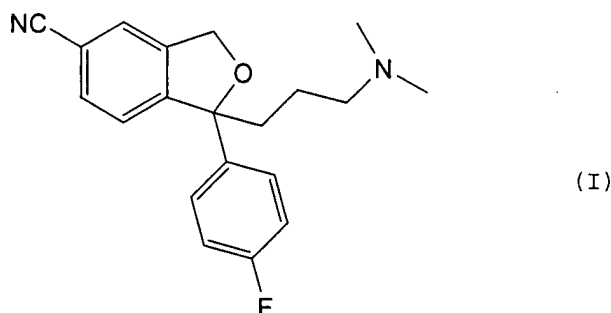
Beispiel 2

Reinigung von rohem Citalopram durch Entfernen von 1-[3-(Methylamino)-propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril als Acetamid

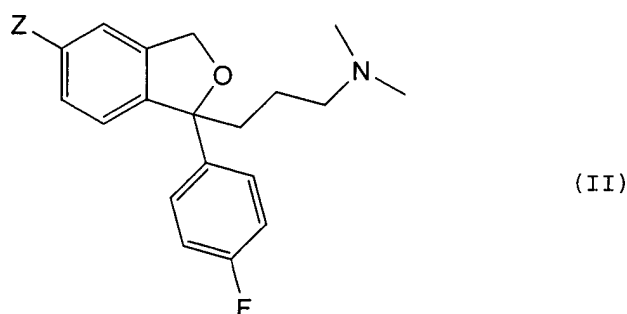
[0037] Rohe Citaloprambase aus Beispiel 1 (324 g, 1 mol) mit einem Gehalt von ca. 2,5 % mol/mol von 1-[3-(Methylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril wird in Toluol (1,5 l) gelöst. Essigsäureanhydrid (10 g, 0,1 mol) wird hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wird auf 60°C für 30 Min. erwärmt. Wasser (2 l) wird hinzugegeben, der pH wird durch Zugabe von konz. HCl (aq., 12 M) auf 1 eingestellt, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird verworfen, und der pH der wäßrigen Phase wird durch Zugabe von Ammoniak (aq., 25 % G/V) auf 9 eingestellt. Toluol (1,5 l) wird hinzugegeben, und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird verworfen, und die Lösungsmittel werden aus der organischen Phase im Vakuum entfernt. Eine Ausbeute von 330 g eines Öls, das rohe freie Base von Citalopram und Toluol enthält, wird isoliert. Der Gehalt an 1-[3-(Methylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril ist < 0,1 % mol/mol.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Citalopram:

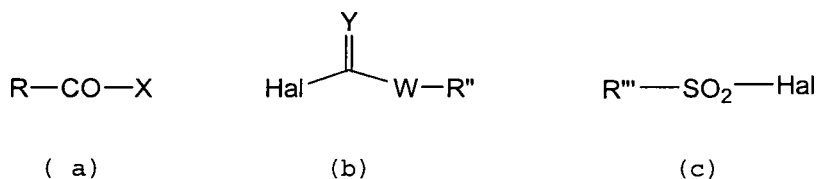


worin eine Verbindung der Formel (II):



worin Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterworfen wird;

das resultierende rohe Citalopramprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen wird und anschließend mit einem Mittel zur Bildung einer Amidgruppe oder amidartigen Gruppe, das aus den Mitteln der Formeln (a), (b) und (c) ausgewählt ist, behandelt wird:



worin X Halogen oder eine Gruppe O-CO-R' ist, Hal Halogen ist, Y O oder S ist, W O, N oder S ist und R, R', R'' und R''' jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl und gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl besteht;

die Reaktionsmischung dann einem Waschvorgang mit Säure/Base und/oder einer Kristallisation und Umkristallisation von Citalopram unterworfen wird, um die aus der rohen Citaloprammischung gebildeten Amide zu entfernen; und

das resultierende Citalopramprodukt gegebenenfalls weiter gereinigt, aufgearbeitet und als Base oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Bildung einer Amidgruppe oder amidartigen Gruppe ein Mittel der Formel R-CO-X ist, worin R und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Bildung einer Amidgruppe oder amidartigen Gruppe ein Carbonsäureanhydrid oder Acylhalogenid ist.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Bildung einer Amidgruppe oder amidartigen Gruppe Essigsäureanhydrid ist.

5. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Bildung einer Amidgruppe oder amidartigen Gruppe ein Acylchlorid ist, bevorzugt Acetylchlorid.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Z Br ist und die Cyanidaustauschreaktion durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt wird.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und daß die Cyanidaustauschreaktion durch Re-

aktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} durchgeführt wird.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und daß die Cyanidaustauschreaktion mit $\text{Zn}(\text{CN})_2$ in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Z Br ist.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Z Cl oder Br ist und daß die Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators durchgeführt wird, gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} .

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Z Cl ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen