ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1013444A6

NUMERO DE DEPOT : 2001/0550

Classif. Internat. : C07D

Date de délivrance le : 15 Janvier 2002

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 20 Aôut 2001 à 17H30 à l 'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9, DK-2500 VALBY-COPENHAGEN(DANEMARK)

représenté(e)(s) par : QUINTELIER Claude, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Rue de Livourne 7, -B 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE DE PREPARATION DU CITALOPRAM.

INVENTEUR(S) : Petersen Hans, Guldagervej, DK-2720 Vanlose (DK); Ahmadian Haleh, Digeparken 12, DK-2680 Solrod Strand (DK)

PRIORITE(S) 18.08.00 DK DKAPA001231

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 15 Janvier 2002
PAR DELEGATION SPECIALE :

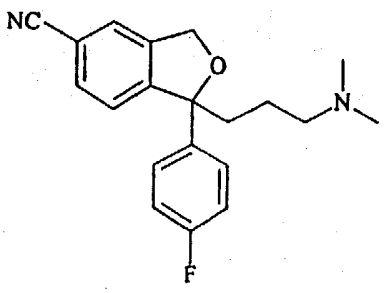
L. WUYTS
CONSEILLER

Procédé de Préparation du Citalopram

La présente invention a pour objet un procédé de préparation du médicament antidépresseur bien connu, le citalopram 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, des procédés de préparation d'intermédiaires utilisés dans la préparation du citalopram, et des procédés de conversion desdits intermédiaires en citalopram.

Arrière-plan de l'invention

Le citalopram est un médicament antidépresseur bien connu qui se trouve sur le marché depuis quelques années et qui a la structure suivante :



(I)

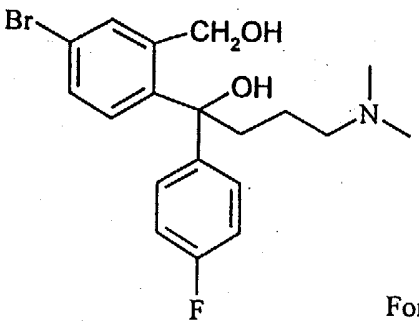
Ce composé est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) à action centrale, et a par conséquent une activité antidépressive. L'activité antidépressive du composé a été décrite dans plusieurs publications, par exemple par J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, **6**, 277-295 et A. Gravern, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, **75**, 478-486. Le composé a en outre été décrit comme présentant des effets dans le traitement de la démence et de troubles cérébrovasculaires, dans le document de brevet EP A 474580.

Le citalopram a été décrit pour la première fois dans le document de brevet DE 2 657 013, correspondant au document de brevet US 4,136,193. Cette publication de

brevet décrit la préparation du citalopram par un procédé et indique schématiquement un autre procédé pouvant être utilisé pour la préparation du citalopram.

Selon le procédé décrit, on fait réagir le 1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile correspondant avec le chlorure de 3-(*N,N*-diméthylamino)propyle en présence de méthylsulfinylméthide comme agent de condensation. Le matériel de départ est préparé à partir du dérivé 5-bromo par réaction avec du cyanure cuivreux.

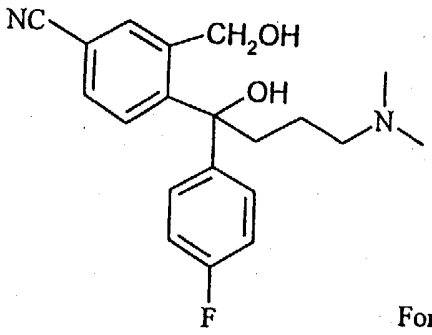
Selon ce procédé, qui n'est décrit qu'en termes très généraux, le citalopram peut être obtenu par cyclisation du composé :



Formule II

en présence d'un agent de déshydratation puis échange subséquent du groupe 5-bromo avec le cyanure cuivreux. Le matériel de départ de la formule II est obtenu à partir du 5-bromophthalide par deux réactions successives de Grignard, c'est-à-dire avec du chlorure de 4-fluorophényl magnésium et du chlorure de *N,N*-diméthylaminopropyl magnésium, respectivement.

Un procédé nouveau et surprenant et un intermédiaire pour la préparation de citalopram ont été décrits dans le brevet américain US 4,650,884, selon lequel un intermédiaire de formule :



Formule III

est soumis à une réaction de cyclisation par déshydratation avec de l'acide sulfurique fort afin d'obtenir du citalopram. L'intermédiaire de formule III est préparé à partir de 5-cyanophthalide par deux réactions successives de Grignard, c'est-à-dire avec un halogénure de 4-fluorophényl magnésium et un halogénure de *N,N*-diméthylaminopropyl magnésium, respectivement.

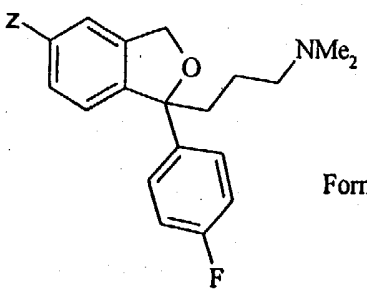
D'autres procédés sont décrits dans les demandes de brevet internationales Nos WO 98019511, WO 98019512 et WO 98019513. Les demandes WO 98019512 et WO 98019513 décrivent des procédés dans lesquels un 5-amino-, 5-alkoxycarbonyl- ou 5-(sec. aminocarbonyl)phtalide est soumis à deux réactions successives de Grignard, cyclisation et conversion du dérivé 1,3-dihydroisobenzofurane résultant en le composé 5-cyano correspondant, c'est-à-dire le citalopram. La demande de brevet internationale No. WO 98019511 décrit un procédé de fabrication du citalopram dans lequel un composé (4-substitué-2-hydroxyméthylphényl-(4-fluorophényl)méthanol est soumis à une cyclisation et le 5-substitué-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane résultant est converti en le dérivé 5-cyano correspondant, qui est alkylé avec un (3-diméthylamino)propylhalogénure afin d'obtenir le citalopram.

Enfin, des procédés de préparation des énantiomères individuels du citalopram sont décrits dans le brevet américain US 4,943,590 duquel il apparaît également que la cyclisation de l'intermédiaire de Formule III peut être effectuée via un ester labile avec une base.

On a maintenant découvert de façon surprenante, que le citalopram peut être préparé par une procédure nouvelle, avantageuse et sûre en utilisant des matériaux de départ appropriés.

Résumé de l'invention

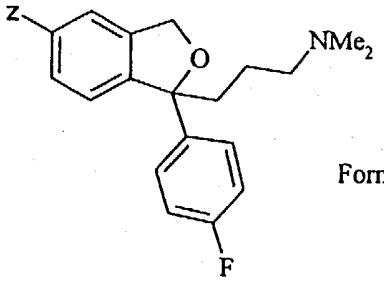
Ainsi, la présente invention concerne un nouveau procédé de préparation du citalopram de Formule I :



Formule **VIII**

comprenant :

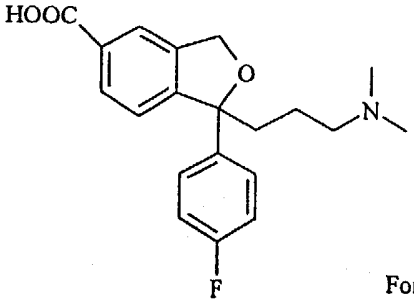
la conversion d'un composé de Formule VIII



Formule **VIII**

dans laquelle Z est un halogène,

en un composé de Formule IV



Formule **IV**

suivie de la conversion du composé de Formule IV en citalopram.

En particulier, l'invention concerne un tel procédé comprenant :

i) la réaction d'un composé de Formule IV avec un agent de déshydratation et un sulfonamide de Formule $H_2N\text{-}SO_2\text{-}R$ dans laquelle R représente :

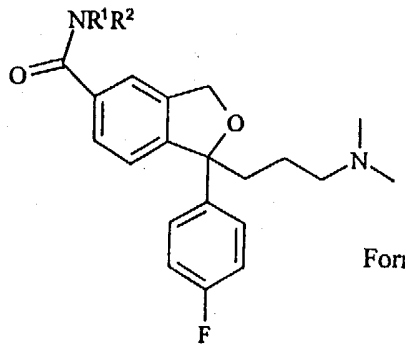
a) un groupe NH_2 éventuellement substitué, ou un $C_{1\text{-}6}$ alkyloxy ,

b) un groupe aryloxy ou hétéroaryloxy éventuellement substitué avec un halogène, $C_{1\text{-}4}$-alkyl, cyano, hydroxy, $C_{1\text{-}4}$-alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, $C_{1\text{-}4}$-alkylamino ou di-$C_{1\text{-}4}$-alkylamino, ou

c) un groupe aryl ou hétéroaryl éventuellement substitué avec un halogène, $C_{1\text{-}4}$-alkyl, cyano, hydroxy, $C_{1\text{-}4}$-alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, $C_{1\text{-}4}$-alkylamino ou di-$C_{1\text{-}4}$-alkylamino ;

ou

ii) la conversion du composé de Formule IV en l'amide correspondant de Formule V

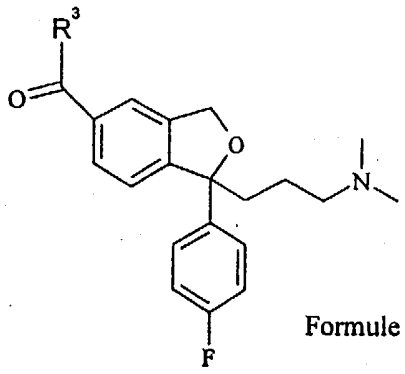


Formule V

dans laquelle R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un groupe $C_{1\text{-}6}$ alkyl, $C_{1\text{-}6}$ alkyl substitué avec un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe comprenant les groupes aryl et hétéroaryl, hydroxy, $C_{1\text{-}6}$-alkoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, aryl-$C_{1\text{-}6}$-alkoxy, ou silyl trisubstitués dans lesquels les substituants sont indépendamment les groupes $C_{1\text{-}6}$ alkyl, aryl, hétéroaryl ou aryl-$C_{1\text{-}6}$-alkyl, puis la réaction de l'amide de Formule V avec un agent de déshydratation

obtenant ainsi le citalopram sous forme de base ou d'un sel acceptable pharmaceutiquement.

La conversion d'un dérivé 5-carboxy de Formule IV en l'amide de Formule V peut être effectuée via un dérivé acide activé de Formule VI :

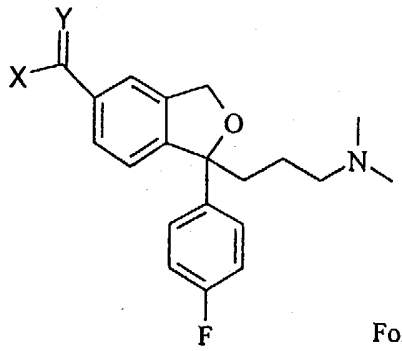


Formule **VI**

dans laquelle R^3 représente un groupe halogène, C_{1-6} alkoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, aryl-C_{1-6}-alkoxy, hétéroaryl-C_{1-6}-alkoxy, alkylcarbonate, arylcarbonate, alkylcarbamate, arylcarbamate, alkylthiocarbonate, arylthiocarbonate, alkylthiocarbamate, arylthiocarbamate, alkylacyloxy, arylacyloxy, hétéroaryl substitué ou non substitué ou aryl non substitué ou substitué par un hétéroarylacyloxy.

Selon un autre aspect, l'invention a pour objet des procédés de préparation de l'intermédiaire de Formule IV comprenant la conversion d'un composé de Formule VIII dans laquelle Z est un halogène en composé de Formule IV.

Selon un autre aspect, l'invention concerne des procédés de préparation d'intermédiaire de Formule VII



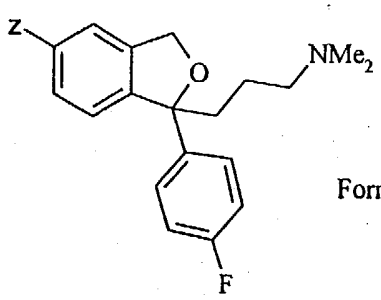
Formule VII

dans laquelle X est choisie parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;

Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisie parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4}-alkylamino;

comprenant

la conversion d'un composé de Formule VIII



Formule VIII

dans laquelle Z est un halogène
en un composé de Formule VII.

Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique anti-dépressive comprenant du citalopram sous forme de base ou de tout sel approprié fabriqué selon le procédé de l'invention.

Tout au long de la description et des revendications, le terme "agent de déshydratation" désigne tout agent de déshydratation approprié et une personne de l'art peut aisément déterminer l'agent optimal. Des exemples d'agents de déshydratation appropriés sont $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5, $SOBr_2$, $POBr_3$, PBr_5, SOI_2, POI_3, PI_5, P_4O_{10}, oxalylchloride, carbonyldiimidazole et réactifs de Vilsmeier. De préférence, on utilise un agent contenant du chlore, de préférence encore $SOCl_2$ ou $POCl_3$. Les réactifs de Vilsmeier sont des réactifs formés par mélange de *N,N*-diméthylformamide (DMF) et d'agents de déshydratation, les DMF/ $SOCl_2$ et DMF/ $POCl_3$ en sont des exemples.

Tout au long de la description et des revendications, un C_{1-6} alkyl désigne un groupe alkyl linéaire ou ramifié comprenant de un à six atomes de carbone inclusifs, tels que les méthyl, éthyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-méthyl-2-propyl, 2,2-diméthyl-1-éthyl and 2-méthyl-1-propyl. De manière similaire , un C_{1-4} alkyl désigne un tel groupe comporant de un à quatre atomes de carbone inclusifs, et C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} alkoxy et C_{1-4} alkylamine désignent de tels groupes dans lesquels le groupement alkyl est définie.

Le terme halogène désigne le fluor, chlore, brome ou iode.

Dans le procédé i) de l'invention, un mécanisme de réaction possible mais non limitatif est que le composé 5-carboxy de Formule IV réagit avec l'agent de déshydratation afin de former un dérivé activé correspondant, qui réagit alors avec le

sulfonamide, $H_2N\text{-}SO_2\text{-}R$, formant ainsi le citalopram. Lors de cette dernière réaction, une quantité catalytique d'un acide peut être nécessaire.

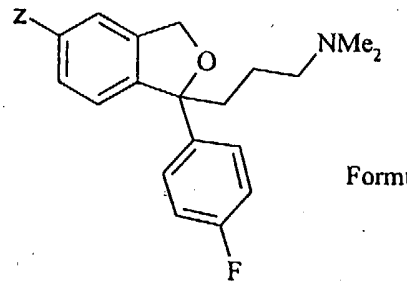
Le sulfonamide, $H_2N\text{-}SO_2\text{-}R$, utilisé dans le procédé est de préférence le sulfamide, $NH_2\text{-}SO_2\text{-}NH_2$.

Le NH_2 éventuellement substitué utilisé dans le procédé est de préférence la *tert*-butylamine.

Les réactions avec des agents de déshydratation dans le procédé selon l'invention sont réalisées sans solvant (« neat ») ou avec un solvant approprié, tel que le sulfolane ou l'acétonitrile. Lorsqu'un solvant est utilisé dans la réaction de déshydratation de ii), une quantité catalytique de *N,N*-diméthylformamide peut être nécessaire.

Dans des modes de réalisation préférés de l'invention, les procédés de préparation du citalopram et/ou des composés de Formule IV ou de Formule VII comprennent :

a) la réaction d'un 5-halo analogue de Formule VIII

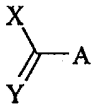


Formule **VIII**

dans laquelle Z représente un halogène,

avec Mg ou un composé organolithium, par exemple n-BuLi, ou avec un complexe organométallique composé de Mg et/ou Mn et/ou Li et alkyl ou aryl pour former un premier intermédiaire, puis ensuite

la réaction du premier intermédiaire avec CO_2, CS_2 ou un composé de Formule IX



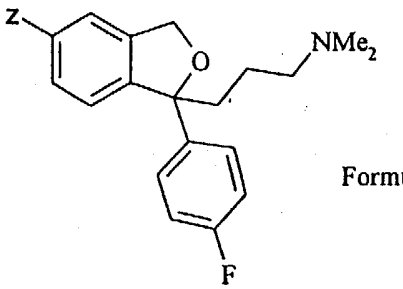
Formule **IX**

dans laquelle A et X sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 are sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;

Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisi parmi l'hydrogène, C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, pour former un deuxième intermédiaire,

et, dans les procédés de fabrication du citalopram ou de composés de Formule IV, suivie d'une réaction avec l'eau, un hydroxyde tel que NaOH, ou une solution aqueuse d'un acide ;

b) le couplage d'un composé de Formule VIII



Formule **VIII**

dans laquelle Z représente Br ou I avec un groupe acétylénique ou vinyl éventuellement substitué en présence d'un catalyseur métallique, tel qu'un catalyseur à base de nickel ou palladium, suivie de l'oxydation du groupe acétylénique ou vinyl en un carboxy permettant ainsi d'obtenir le composé de Formule IV.

Dans le procédé a), des exemples de complexes organométalliques sont les trialkylmagnésates de Formule $(R^4)_3MgLi$, les trialkylmangénates de Formule $(R^4)_3MnLi$ et les complexes de magnésium et mangénate mélangés de Formule $(R^4)_3MnMgBr$, dans lesquelles R^4 représente un des groupes C_{1-6}–alkyl ou aryl qui peuvent être identiques ou différents. Le trialkylmagnésate peut être préparé in situ à partir d'un réactif de R^4MgX (X représente un halogène) et d'un organolithium, par exemple le n-butyllithium. Le trialkylmangénate peut être préparé in situ à partir de $MnCl_2$ et d'un organolithium par exemple le n-butyllithium. $(R^4)_3MnMgBr$ peut être préparé à partir d'un réactif de Grignard R^4MgX et $MnCl_2$. Le composé 5-bromo de départ de Formule VIII peut être obtenu tel que décrit dans US 4,136,193.

Dans le procédé a), des exemples de matériaux de départ de Formule IX sont : éthyl chloroformate, phényl chloroformate, benzyl chloroformate, vinyl chloroformate, isobutyl chloroformate, éthyl chlorothiolformate, méthyl cyanoformate, carbonyldiimidazole et diéthyl carbonate. Les matériaux de départ de Formule IX sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des procédés décrits dans la littérature.

Dans le procédé b), le catalyseur à base de nickel peut être tout complexe contenant Ni(0) ou Ni(II) qui agit comme catalyseur, tel que $Ni(PPh_3)_3$ et (σ-aryl)-$Ni(PPh_3)_2Cl$, et le catalyseur à base de palladium peut être tout catalyseur contenant Pd(0) ou Pd(II), tel que $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$ et $Pd(PPh)_2Cl_2$. L'agent d'oxydation peut être tout agent approprié, tel que le peroxyde en présence d'un catalyseur rhuténium. Les composés de départ dans lesquels B est un groupe triflate peuvent être obtenus tel que décrit dans WO 0013648. Des exemples de groupes vinyl ou acétyléniques couplés

avec le composé de Formule VIII sont le méthyl acrylate, 1-bromobut-1-ène, propyne, triméthyl(prop-1-ényl)stannane, acide *E*-1-hexènylboronique et prop-1-ényl trifluorométhylsulfonate.

Le composé de Formule I peut être utilisé sous forme de base libre ou d'un sel d'addition acide acceptable pharmaceutiquement. Comme sels d'addition acide, de tels sels formés avec des acides organiques ou inorganiques peuvent être utilisés. Des exemples de tels acides organiques sont ceux avec les acides maléique, fumarique, benzoïque, ascorbique, succinique, oxalique, bisméthylènesalicylique, méthanesulfonique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartarique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, mandélique, cinnamique, citraconique, aspartique, stéarique, palmitique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzène sulfonique et théophylline acétique, ainsi que les 8-halothéophyllines, par exemple la 8-bromothéophylline. Des exemples de tels sels inorganiques sont ceux avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, sulfamique, phosphorique et nitrique.

Les sels d'addition acide des composés peuvent être préparés par des procédés connus dans l'état de la technique. On fait réagir la base soit avec la quantité calculée d'acide dans un solvant miscible dans l'eau, tel que l'acétone ou l'éthanol, puis isolement subséquent du sel par concentration et refroidissement, soit avec un excès d'acide dans un solvant non miscible dans l'eau, tel que le diéthyléther, l'éthylacétate ou le dichlorométhane, le sel se séparant spontanément.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être administrées de toute façon appropriée et sous toute forme appropriée, par exemple oralement sous forme de comprimés, capsules, poudres ou sirops, ou par la voie parentéral sous forme de solutions stériles habituelles pour injection.

Les formulations pharmaceutiques de l'invention peuvent être préparées par tout procédé conventionnel dans la technique. Par exemple, les comprimés peuvent être préparés par mélange du principe actif avec les diluants et/ou adjuvants ordinaires et compression subséquente dans une machine à fabriquer des comprimés habituelle. Des exemples d'adjuvants ou diluants comprennent : amidon de blé, amidon de pomme de terre, talc, stéarate de magnésium, gélatine, lactose, gommes et analogues. Tout autre adjuvant ou arôme, conservateur, colorant additif peut être utilisé à condition qu'il soit compatible avec les autres ingrédients.

Les solutions pour injections peuvent être préparées en dissolvant le principe actif et les additifs possibles dans une partie du solvant pour injection, de préférence de l'eau stérile, en ajustant la solution au volume souhaité, stérilisant la solution et remplissant des ampoules ou fioles appropriées avec la solution. Tout autre additif habituellement utilisé dans la technique peut être ajouté, tel que des agents de tonicité, conservateurs, anti-oxydants, etc.

Exemples

L'invention est illustrée plus en détails par les exemples suivants, qui ne sont pas considérés comme limitant la portée de l'invention mais sont donnés à titre illustratif.

Exemple 1

5-Carboxy-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzo-furane.

Procédé a) - Mg.

Une solution de bromure de 1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl magnésium dans du THF sec (90 ml) (préparé par des procédés ordinaires à partir de 5-bromo-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane (9 g, 0,024 mole) et de magnésium (0,73 g, 0,03 mole)) est ajoutée à du solide sec CO_2 (50 g). Après

addition, le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 heures. Les matériaux volatils sont retirés *in vacuo* et le résidu est repris dans l'eau (100 ml). Le pH est ajusté à 5,5 en ajoutant HCl (aqueux, 4 N). La phase aqueuse est extraite avec du toluène (100 ml). Le toluène est retiré *in vacuo* et le composé titre est obtenu sous forme d'huile. Rendement 6 g.

Procédé a) – n-BuLi

On ajoute à une solution of 5-bromo-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane (9 g, 0,024 mole) dans du tertbutyl méthyl éther (150 ml) du n-BuLi (1,6 M dans hexanes, 40 ml) à -78 à -65 °C. On laisse la température de la solution augmenter jusqu'à -30°C sur une période de 2 heures. Le mélange réactionnel est ajouté à du solide sec CO_2 (50 g). Après addition, le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 heures. Les matériaux volatils sont retirés *in vacuo* et le résidu est repris dans l'eau (100 ml). Le pH est ajusté à 5,5 par addition de HCl (aqueux, 4 N). La phase aqueuse est extraite avec du toluène (100 ml). Le toluène est retiré *in vacuo* et le composé titre est obtenu sous forme d'huile. Rendement 7,5 g.

Procédé a) - trialkylmagnésate

Du n-BuLi (20 ml, 1,6 M dans hexane) est ajouté à une solution de chlorure d'isopropylmagnésium (8,0 ml, 2 M dans diéthyléther) dans du THF (25 ml) à 0°C. Le mélange résultant est mélangé à 0°C pendant 1 heure, puis refroidi à –78°C et on ajoute une solution de 5-bromo-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane (5,0 g, 13,0 mmol) dans du THF (25 ml). Le mélange est laissé réchauffé jusqu'à –10°C pendant 1 heure, puis refroidi à nouveau à –78°C et on ajoute du CO_2 (5,7 g, 130 mmol). On laisse réchauffer le mélange à température ambiante, puis le mélange est évaporé. Une chromatographie par échange d'ions du résidu (Dowex® –50, forme acide) éluant avec 1 M NH_3 a montré que le produit est sous forme d'huile épaisse.

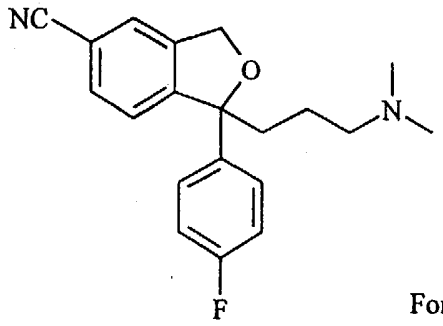
Exemple 2

5-Cyano-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane (Citalopram, base libre)

On dissout du 5-carboxy-1-(4-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane (5 g, 0,015 mole) et du sulfamide (1,65 g, 0,017 mole) dans du sulfolane (15 ml). Le thionylchloride (2,25 g, 0,019 mole) est ajouté à température ambiante et la température du mélange réactionnel est montée à 130°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est laissé refroidir jusqu'à 75°C puis on ajoute de l'eau (25 ml). La température est maintenue à 75°C pendant 15 minutes, puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le pH est ajusté à 9 avec de l'hydroxyde d'ammonium puis on ajoute de l'n-heptane (75 ml). La température est montée à 70°C et on isole la couche de *n*-heptane chaud, à partir de laquelle on cristallise le composé titre par refroidissement. Rendement 3 77 g. Pureté (zone pic HPLC) > 97%.

Revendications

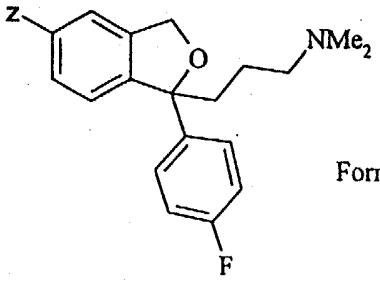
1. Procédé de préparation du citalopram



Formule I

comprenant

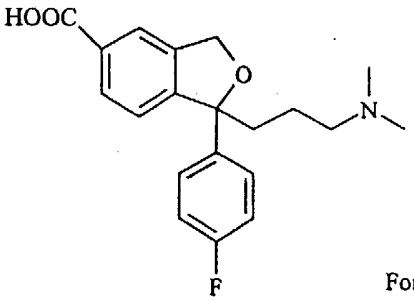
la conversion d'un composé de Formule VIII



Formule VIII

dans laquelle Z est un halogène,

en un composé de Formule IV



Formule IV

suivie de la conversion du composé de Formule IV en citalopram.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

i) la réaction d'un composé de Formule IV avec un agent de déshydratation et un sulfonamide de Formule H_2N-SO_2-R dans laquelle R représente :

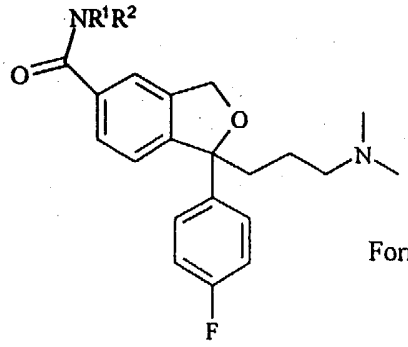
a) un groupe NH_2 éventuellement substitué, ou un C_{1-6} alkyloxy ,

b) un groupe aryloxy ou hétéroaryloxy éventuellement substitué avec un halogène, C_{1-4}-alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4}-alkylamino ou di-C_{1-4}-alkylamino, ou

c) un groupe aryl ou hétéroaryl éventuellement substitué avec un halogène, C_{1-4}-alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4}-alkylamino ou di-C_{1-4}-alkylamino ;

ou

ii) la conversion du composé de Formule **IV** en l'amide correspondant de Formule V



Formule **V**

dans laquelle R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substitué avec un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe comprenant les groupes aryl et hétéroaryl, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, aryl-C_{1-6}-alkoxy, ou silyl trisubstitués dans lesquels les substituants sont indépendamment les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou aryl-C_{1-6}-alkyl, puis réaction de l'amide de Formule V avec un agent de déshydratation obtenant ainsi le citalopram sous forme de base ou d'un sel acceptable pharmaceutiquement.

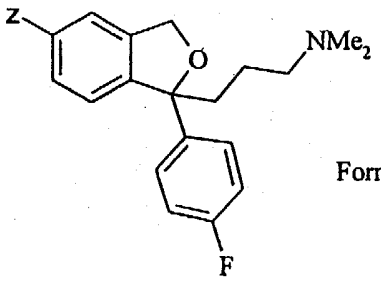
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel on fait réagir le composé de Formule IV avec $SOCl_2$ et sulfamide.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans du sulfolane.

5. Procédé selon la revendication 2, dans lequel on fait réagir le composé de Formule IV avec $POCl_3$ et *tert*-butylamine.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de Formule IV est obtenu par:

i) la réaction d'un composé de Formule VIII

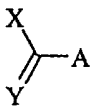


Formule **VIII**

dans laquelle Z représente un halogène,

avec Mg ou un composé organolithium, par exemple n-BuLi, ou avec un complexe organométallique composé de Mg et/ou Mn et/ou Li et les groupes alkyl ou aryl pour former un premier intermédiaire puis

ii) la réaction subséquente dudit premier intermédiaire avec CO_2, CS_2 ou un composé de Formule IX

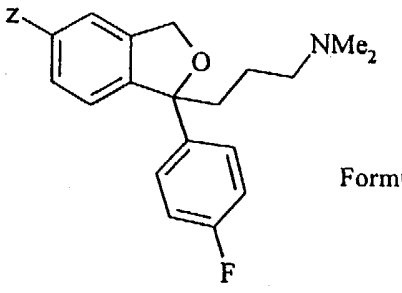


Formule **IX**

dans laquelle A et X sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 are sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec

un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;
Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisi parmi l'hydrogène, C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;
pour obtenir un deuxième intermédiaire,
iii) et ensuite la réaction du deuxième intermédiaire avec de l'eau, un hydroxyde tel que NaOH ou une solution aqueuse d'un acide.

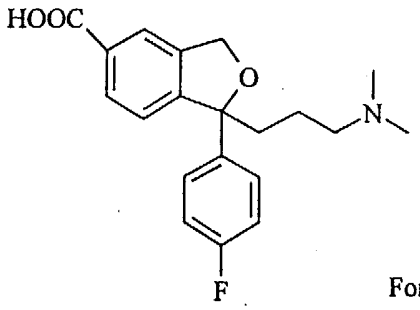
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de Formule IV est obtenu par couplage d'un composé de Formule VIII



Formule **VIII**

dans laquelle Z représente Br ou I avec un groupe acétylénique ou vinyl éventuellement substitué en présence d'un catalyseur métallique, tel qu'un catalyseur à base de nickel ou palladium, suivie de l'oxydation du groupe acétylénique ou vinyl en un carboxy permettant ainsi d'obtenir le composé de Formule IV.

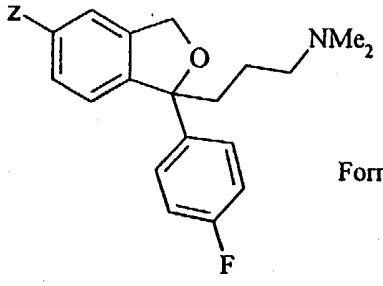
8. Procédé de préparation d'un composé de Formule IV



Formule **IV**

comprenant :

la conversion d'un composé de Formule VIII



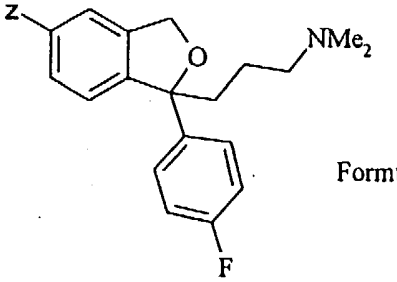
Formule **VIII**

dans laquelle Z représente un halogène

en un composé de Formule IV.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le composé de Formule IV est obtenu par:

i) la réaction d'un composé de Formule VIII

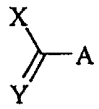


Formule **VIII**

dans laquelle Z représente un halogène,

avec Mg ou un composé organolithium, par exemple n-BuLi, ou avec un complexe organométallique composé de Mg et/ou Mn et/ou Li et alkyl ou aryl pour former un premier intermédiaire puis

ii) la réaction subséquente dudit premier intermédiaire avec CO_2, CS_2 ou un composé de Formule IX



Formule **IX**

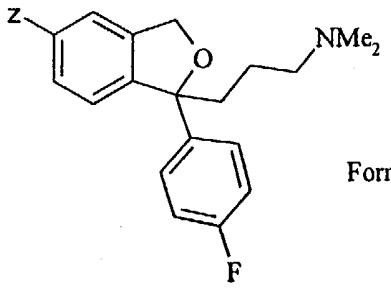
dans laquelle A et X sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 are sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;

Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisi parmi l'hydrogène, C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;

pour obtenir un deuxième intermédiaire,

iii) et ensuite la réaction du deuxième intermédiaire avec de l'eau, un hydroxyde tel que NaOH ou une solution aqueuse d'un acide.

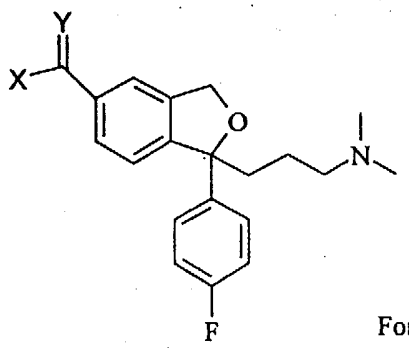
10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le composé de Formule IV est obtenu par couplage d'un composé de Formule VIII



Formule **VIII**

dans laquelle Z représente Br ou I avec un groupe acétylénique ou vinyl éventuellement substitué en présence d'un catalyseur métallique, tel qu'un catalyseur à base de nickel ou palladium, suivie de l'oxydation du groupe acétylénique ou vinyl en un carboxy permettant ainsi d'obtenir le composé de Formule IV.

11. Procédé de préparation d'un composé de Formule VII



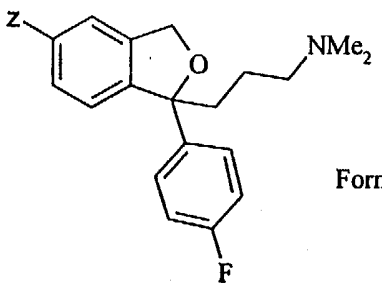
Formule **VII**

dans laquelle X est choisie parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;

Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisie parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl groups est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4}-alkylamino;

comprenant

la conversion d'un composé de Formule VIII



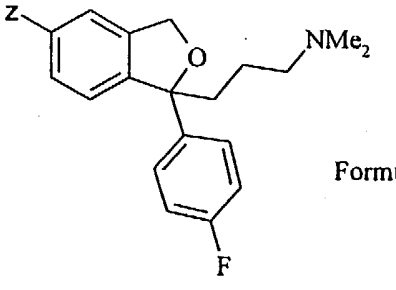
Formule **VIII**

dans laquelle Z est un halogène

en un composé de Formule VII.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le composé de Formule VII est obtenue par :

i) la réaction d'un composé de Formule VIII

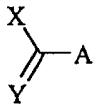


Formule **VIII**

dans laquelle Z représente un halogène,

avec Mg ou un composé organolithium, par exemple n-BuLi, ou avec un complexe organométallique composé de Mg et/ou Mn et/ou Li et alkyl ou aryl pour obtenir un premier intermédiaire puis

ii) la réaction dudit premier intermédiaire avec CO_2, CS_2 ou un composé de Formule IX



Formule **IX**

dans laquelle A et X sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les halogènes, CN, OR^5 ou SR^6 dans laquelle R^5 et R^6 are sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino, NR^7R^8 dans laquelle R^7 et R^8 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi l'hydrogène, les groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;
Y représente O, S, ou NR^9 dans laquelle R^9 est choisi parmi l'hydrogène, C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl et chacun de ces groupes C_{1-6} alkyl, aryl, hétéroaryl ou benzyl est non substitué ou substitué avec un halogène, C_{1-4} alkyl, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, trifluorométhyl, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino ou di-C_{1-4} alkylamino;
pour obtenir le composé de Formule VII.

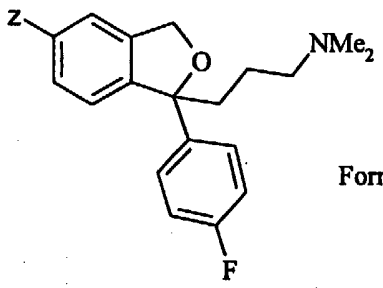
13. Citalopram sous forme de base ou de tout sel approprié fabriqué par les procédés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

14. Composition pharmaceutique comprenant le citalopram sous forme de base ou de tout sel approprié selon la revendication 10.

Abrégé

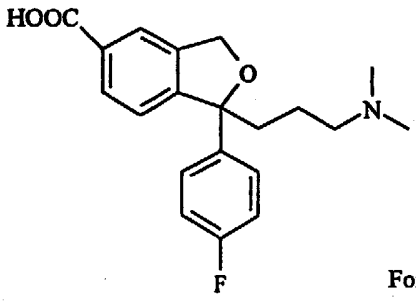
Procédé de préparation du citalopram

L'invention a pour objet un procédé de préparation du citalopram comprenant la réaction de conversion d'un composé de Formule VIII



Formule VIII

dans laquelle Z est un halogène, en un composé de Formule IV



Formule IV

suivie de la conversion du composé de Formule IV en citalopram.

Des procédés de fabrication et de conversion du composé de Formule IV sont également décrits.