

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1017415

12 C OCTROOI⁶

21 Aanvraag om octrooi: 1017415

51 Int.Cl.⁷
C07D307/87, A61K31/343

22 Ingediend: 21.02.2001

30 Voorrang:
24.02.2000 DK 200000296
13.03.2000 DK 200000401

41 Ingeschreven:
18.05.2001 I.E. 2001/07

47 Dagtekening:
18.05.2001

45 Uitgegeven:
02.07.2001 I.E. 2001/07

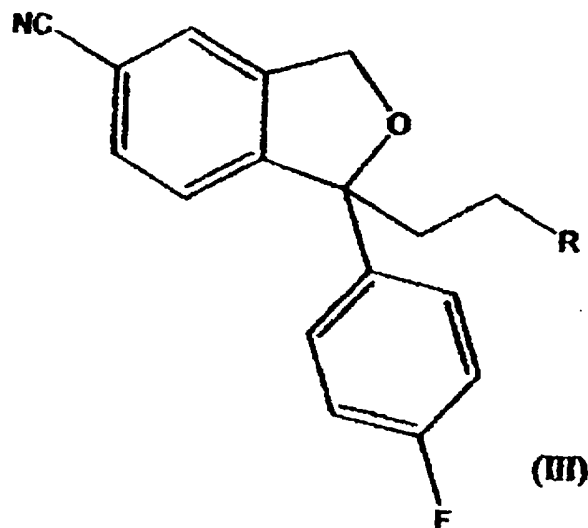
73 Octrooihouder(s):
H. Lundbeck A/S te Valby, Denemarken (DK).

72 Uitvinder(s):
Hans Petersen te Vanlose (DK)
Michael Harold Rock te Hvidovre (DK)
Haleh Ahmadian te Solrod Strand (DK)

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Werkwijze voor de bereiding van Citalopram.

57 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram, waarbij eerst een intermediair wordt gevormd volgens formule (III), waarbij R is $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ of $-\text{CO}-\text{NHR}^8$, waarin Pg een beschermende groep voor een alcoholgroep is, Pg_1 en Pg_2 beschermende groepen voor een aminogroep zijn, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen uit alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of aralkylgroepen of R^1 en R^2 tezamen een keten van 2 tot 4 koolstofatomen vormen, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk worden gekozen uit alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of aralkylgroepen en R^8 een waterstofatoom of een methylgroep is, gevolgd door omzetting van de groep R in een dimethylaminomethylgroep en isoleren van citalopram in de basische vorm of als een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.



NL C 1017415

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Werkwijze voor de bereiding van Citalopram.

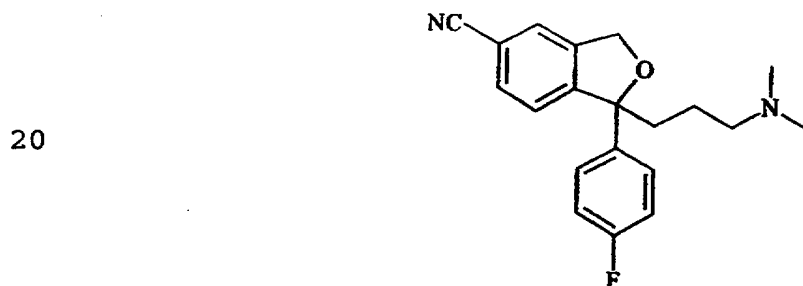
5

Beschrijving

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van het welbekende antidepressivum Citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Achtergrond van de uitvinding

Citalopram is een welbekend antidepressivum dat nu enkele jaren in de handel verkrijgbaar is en dat de volgende structuur heeft:



25 Het is een selectief, centraal werkende heropnameremmer van serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT), die dienovereenkomstig werking als antidepressivum heeft. De werking als antidepressivum van de verbinding is in verschillende publicaties vermeld, b.v. J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295 en A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Voor de verbinding is bovendien beschreven dat deze effecten te zien geeft bij de behandeling van dementie en cerebrovasculaire stoornissen, EP-A-0.474.580.

35 Citalopram werd voor het eerst beschreven in DE 2.657.013, dat overeenkomt met US 4.136.193. In deze oc-

trooipublicatie wordt de bereiding van citalopram volgens één werkwijze beschreven en wordt een verdere werkwijze geschetst die voor de bereiding van citalopram kan worden toegepast.

5 Volgens de beschreven werkwijze wordt het overeenkomstige 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbo-
nitril tot reactie gebracht met 3-(N,N-dimethylamino)propylchloride in aanwezigheid van methylsulfinylmethide als
condensatiemiddel. Het uitgangsmateriaal werd bereid uit
10 het overeenkomstige 5-broomderivaat door reactie met koper(I)cyanide.

In de Internationale octrooiaanvraag no. WO 98/019511 wordt een werkwijze voor de bereiding van citalopram beschreven waarbij een (4-(cyaan, alkyloxycarbonyl of alkyla-
15 minocarbonyl)-2-hydroxymethylfenyl-(4-fluorfenyl)methanol-
verbinding een ringsluiting ondergaat. Het resulterende 5-(alkyloxycarbonyl of alkylaminocarbonyl)-1-(4-fluorfenyl)-
1,3-dihydroisobenzofuran wordt in het overeenkomstige 5-cyaanderivaat omgezet en het 5-cyaanderivaat wordt daarna
20 gealkyleerd met een (3-dimethylamino)propylhalogenide om citalopram te verkrijgen.

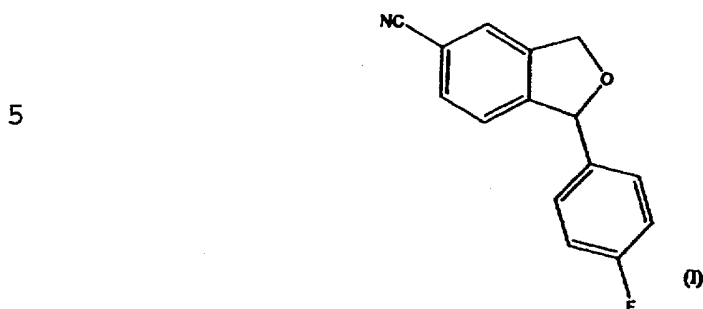
Verrassenderwijs is nu gevonden dat citalopram bereid kan worden volgens een nieuwe gunstige werkwijze waarbij 5-cyaan-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran wordt
25 gealkyleerd met een verbinding die in een dimethylaminopropylgroep kan worden omgezet.

De alkylering volgens de uitvinding is bijzonder voordelig omdat de vorming van bijproducten door polymerisatie van het alkyleringsmiddel wordt voorkomen, waardoor
30 het mogelijk geworden is de gebruikte hoeveelheid alkyleringsmiddel te verlagen. Bovendien worden bij de werkwijze volgens de uitvinding hoge opbrengsten verkregen.

Samenvatting van de uitvinding

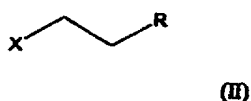
35 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram, welke werkwijze

de reactie omvat van een verbinding met de formule (I):



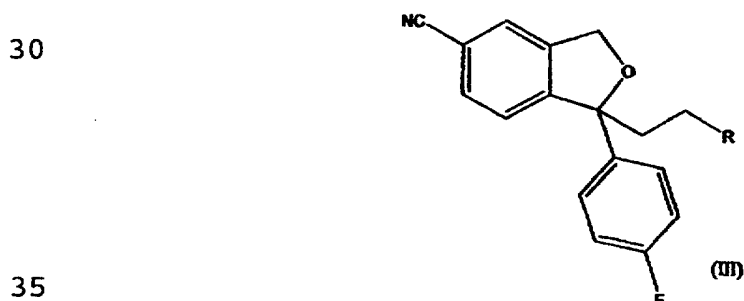
10

met een verbinding met de formule:



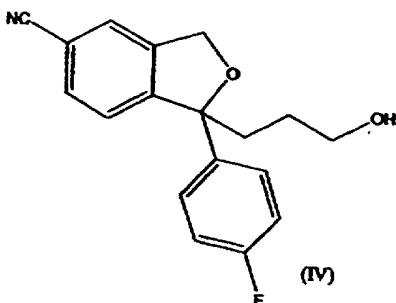
15 waarin X een geschikte vertrekkende groep is en R is
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ of $-\text{CO}-\text{NHR}^8$, waarin Pg een beschermende groep voor
 een alcoholgroep is, Pg_1 en Pg_2 beschermende groepen voor
 20 een aminogroep zijn, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen
 uit alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en optioneel met alkyl
 gesubstitueerde aryl- of aralkylgroepen of R^1 en R^2 tezamen
 een keten van 2 tot 4 koolstofatomen vormen, R^3 , R^4 , R^5 , R^6
 en R^7 onafhankelijk worden gekozen uit alkyl-, alkenyl-,
 25 alkynyl- en optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of
 aralkylgroepen en R^8 een waterstofatoom of een methylgroep
 is,

waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



waarin R zoals hiervoor wordt gedefinieerd, gevolgd door omzetting van de groep R in een dimethylaminomethylgroep en isoleren van citalopram in de basische vorm of als een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

5 Bij een eerste uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt de verbinding met de formule (I) tot reactie gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is
 -CH₂-O-Pg, waarin Pg een beschermende groep voor een alcoholgroep is, gevolgd door verwijderen van de beschermende
 10 groep, waarbij de overeenkomstige alcohol met de formule:



15

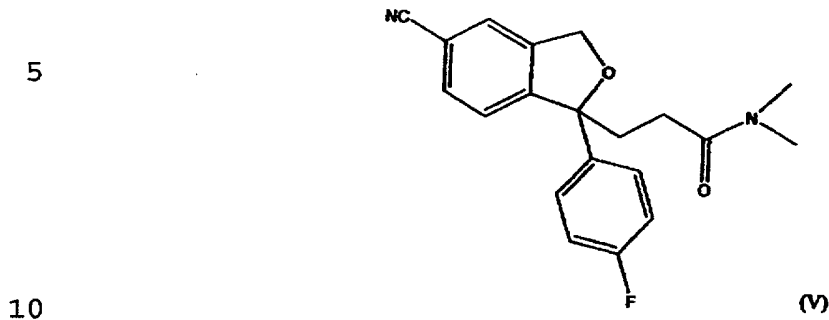
wordt gevormd.

20 Daarna wordt de alcoholgroep omgezet in een geschikte vertrekende groep zoals een halogeen of -O-SO₂-R⁰, waarin R⁰ een alkyl- of optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of aralkylgroep is, waarna de resulterende verbinding dan:

- a) tot reactie wordt gebracht met dimethylamine of een
 25 metaalzout daarvan, waarbij citalopram wordt gevormd,
 b) tot reactie wordt gebracht met methylamine, waarbij een verbinding met de onderstaande formule (XII) wordt gevormd, gevolgd door een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd, of
 30 c) tot reactie wordt gebracht met een azide, gevolgd door reductie, waarbij de overeenkomstige aminoverbinding met de onderstaande formule (VI) wordt gevormd en daarna methylering of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

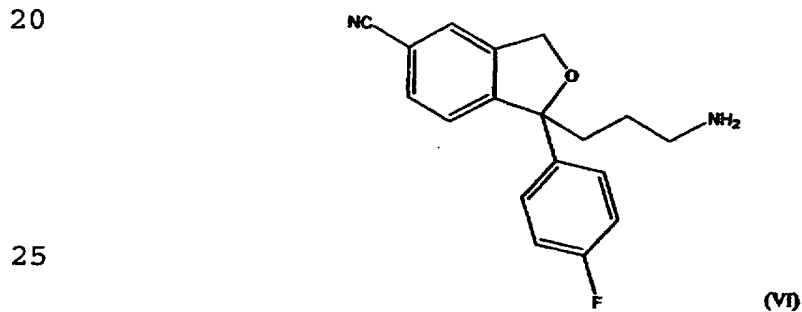
35 Bij een tweede uitvoeringsvorm wordt de verbinding met de formule (I) tot reactie gebracht met een verbinding

met de formule (II) waarin R is $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, gevolgd door reductie van de resulterende verbinding met de formule:



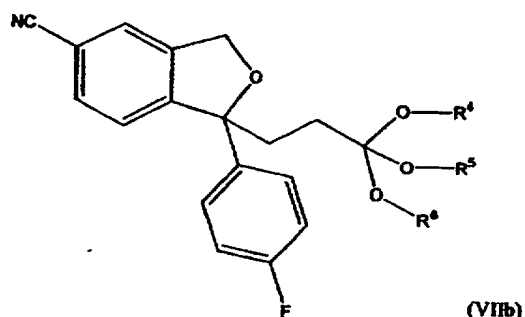
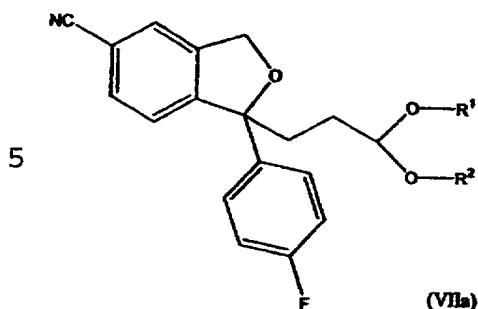
waarbij citalopram wordt gevormd.

Bij een derde uitvoeringsvorm wordt de verbinding met de formule (I) tot reactie gebracht met een verbinding met 15 de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Pg}_1)(\text{Pg}_2)$, waarin Pg_1 en Pg_2 beschermende groepen voor een aminogroep zijn en daarna verwijderen van de beschermende groepen teneinde een verbinding te vormen met de formule:



gevolgd door methylering van de vrije aminogroep of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

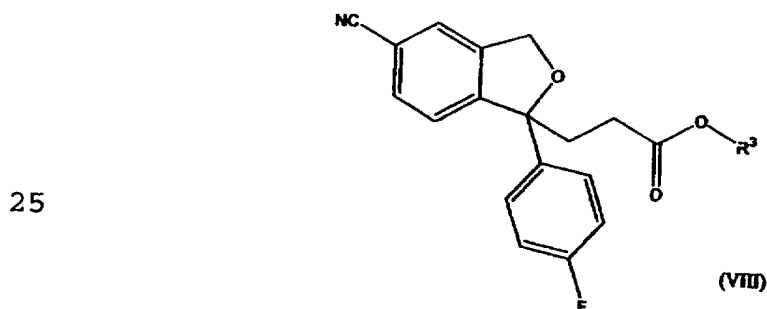
Bij een vierde uitvoeringsvorm kan citalopram worden bereid door reactie van een verbinding met de formule (I) met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ of $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, waarin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 en R^6 35 zoals hiervoor worden gedefinieerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule (VIIa) of (VIIb):



10 waarin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 en R^6 zoals hiervoor worden gedefinieerd, gevolgd door vrijmaken van de verbinding met de formule (VIIa) of (VIIb) en vervolgens een reductieve aminering van het resulterende aldehyd met dimethylamine, waarbij citalopram wordt gevormd.

15 Bij een vijfde uitvoeringsvorm kan citalopram worden bereid door reactie van een verbinding met de formule (I) met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{COOR}^3$ en R^3 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

20

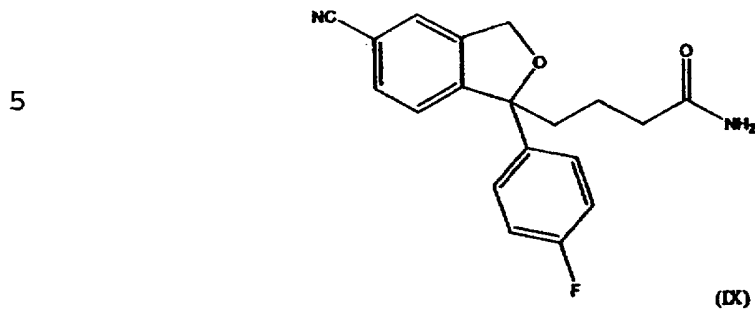


25

waarin R^3 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, welke verbinding daarna wordt omgezet in een amide met de formule (V) of een alcohol met de formule (IV), waarna deze zoals hierboven beschreven in citalopram wordt omgezet.

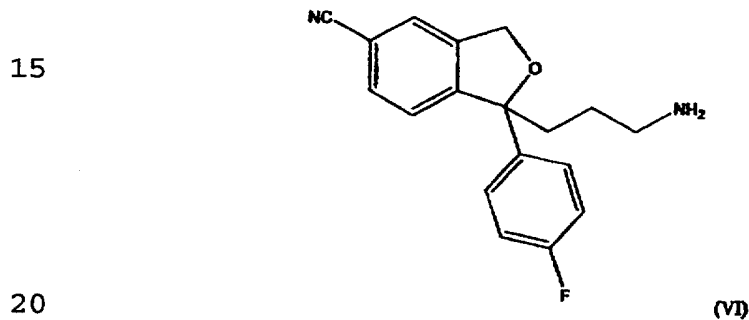
In een zesde uitvoeringsvorm heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram waarbij een verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II)

waarin R is $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



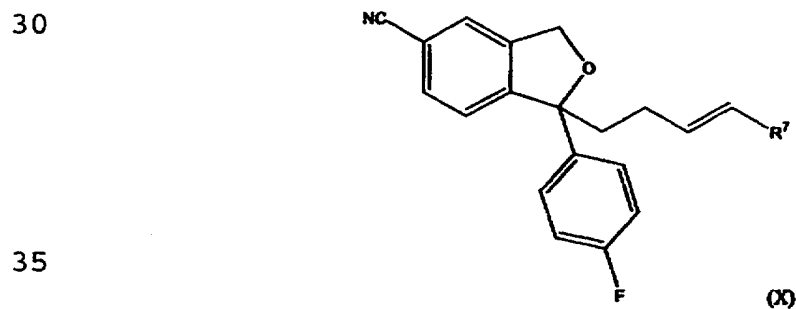
10

die met een hypohalogenide wordt behandeld, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

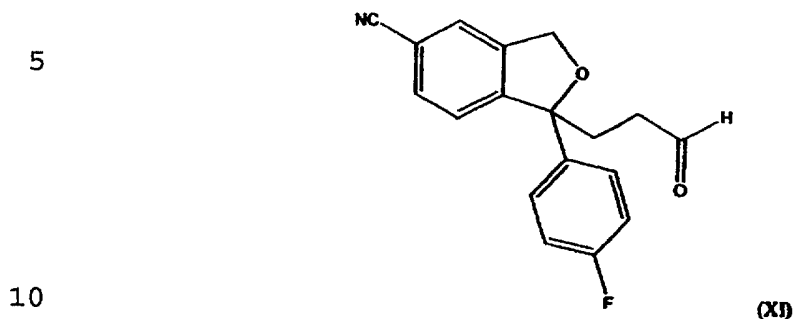


gevolgd door methylering van de vrije aminogroep of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

In een zevende uitvoeringsvorm heeft de uitvinding 25 betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram waarbij een verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}=\text{CHR}'$, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



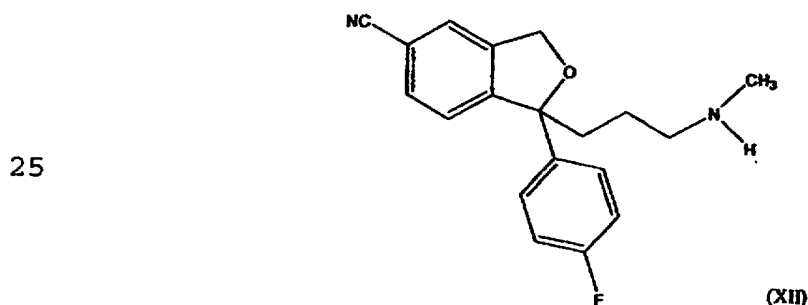
waarin R^7 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, die wordt geoxideerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



gevolgd door reductieve aminering met dimethylamine, waarbij citalopram wordt gevormd.

15 In een achtste uitvoeringsvorm heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram waarbij een verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{Me}(\text{Pg}_1)$, gevolgd door verwijdering van de

20 beschermende groep, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

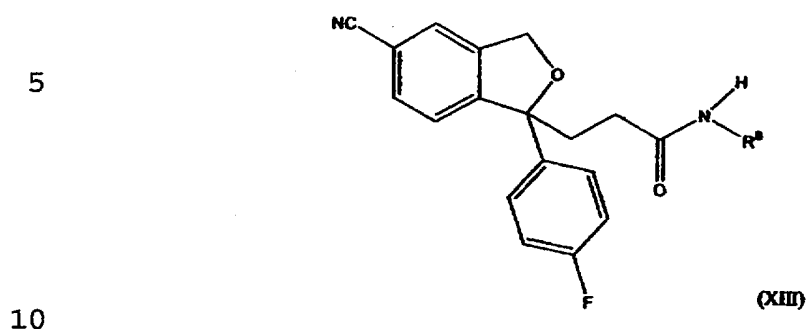


30 en daarna methylering van de aminogroep of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

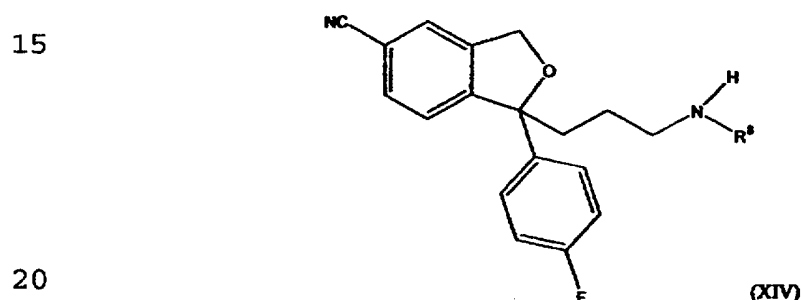
In een laatste uitvoeringsvorm heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor de bereiding van citalopram waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie

35 wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CO}-\text{NHR}^8$, waarin R^8 een waterstofatoom of een

methylgroep is, gevolgd door reductie van de resulterende verbinding met de formule:



waarin R^8 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



waarin R^8 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, gevolgd door methylering of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

25 In een ander aspect voorziet de onderhavige uitvinding in nieuwe tussenproducten met de algemene formules (III), (IV), (VI), (XI) en (XII).

In weer een ander aspect heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een farmaceutische samenstelling als
30 antidepressivum die volgens de werkwijze van de uitvinding bereid citalopram omvat.

De alkyleringsstap waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) wordt op geschikte wijze uitgevoerd
35 door behandeling van de verbinding met de formule (I) met een base zoals bijvoorbeeld LDA (lithiumdiisopropylamine),

LiHMDS (hexamethyldisilazaan-lithium), NaH, NaHMDS (hexamethyldisilazaan-natrium) en metaalalkoxiden zoals NaOMe, KOMe, LiOMe, NaO-tert-Bu, KO-tert-Bu en LiO-tert-Bu in een aprotisch organisch oplosmiddel zoals THF (tetrahydrofuran), DMF (dimethylformamide), NMP (N-methylpyrrolidon), ethers zoals ether en dioxolaan, toluen, benzeen of alkanen alsmede mengsels daarvan. Het gevormde anion wordt dan tot reactie gebracht met een verbinding met de formule (II), waarbij een groep met de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$ op de 1-10 plaats van het isobenzofuranylringsysteem wordt ingevoerd.

De vertrekkende groepen X kunnen een halogenide zijn of een sulfonaat met de formule $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^0$ waarin R^0 een alkylgroep of een optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of aralkylgroep is. Op geschikte wijze is R^0 een methyl- of 15 p-methylfenylgroep.

De substituenten R^1 en R^2 zijn bij voorkeur alkyl of aralkyl of R^1 en R^2 vormen tezamen een keten van 2 tot 4 koolstofatomen. Op geschikte wijze zijn R^1 en R^2 hetzelfde.

De substituenten R^3 , R^4 , R^5 en R^6 zijn bij voorkeur 20 alkyl of aralkyl. Op geschikte wijze zijn R^4 , R^5 en R^6 hetzelfde.

R^7 is bij voorkeur alkyl of aralkyl.

De beschermende groep Pg voor de alcoholgroep kan een trialkylsilylgroep, een benzylgroep of een tetrahydropyran-25 nylgroep (THP) zijn.

Volgens de uitvinding wordt de beschermende groep voor de alcoholgroep verwijderd, waarbij de verbinding met de formule (IV) wordt gevormd, met toepassing van de klassieke werkwijzen voor het verwijderen van de beschermende 30 groep in kwestie.

Zo kan, wanneer de beschermende groep trialkylsilyl is, de beschermende groep worden verwijderd door behandeling met een base, een organisch of anorganisch zuur of een fluoride zoals KF en een trialkylaminofluoride.

35 Wanneer Pg benzyl is, kan de beschermende groep worden verwijderd door reductie met gebruikmaking van Pd/C

of Pt/C als katalysator.

Wanneer Pg een tetrahydropyranyl (THP) groep is, kan de beschermende groep worden verwijderd door behandeling met een organisch of anorganisch zuur of met harsen met H⁺-groepen zoals Dowex H⁺ of Amberlyst.

De alcoholgroep in de verbinding met de formule (IV) wordt omgezet in een geschikte vertrekkende groep zoals een halogeen of een sulfonaat met de formule -O-SO₂-R⁰ waarin R⁰ zoals hiervoor wordt gedefinieerd, door reactie met reagentia zoals thionylchloride, mesylchloride, tosylchloride, enz.

De resulterende verbinding wordt daarna tot reactie gebracht met dimethylamine of een metaalzout daarvan, b.v. M⁺·N(CH₃)₂, waarin M⁺ is Li⁺ of Na⁺. De reactie wordt op geschikte wijze uitgevoerd in een aprotisch organisch oplosmiddel zoals THF (tetrahydrofuran), DMF (dimethylformamide), NMP (N-methylpyrrolidon), ethers zoals ether en dioxolaan, toluen, benzeen of alkanen alsmede mengsels daarvan. De verbinding met de formule (IV) die een geschikte vertrekkende groep bevat, kan ook worden omgezet in citalopram door reactie met dimethylammoniumchloride in aanwezigheid van een base. Als alternatief kan de verbinding met de formule (IV) die een geschikte vertrekkende groep bevat zoals een sulfonaat met de formule -O-SO₂-R⁰ waarin R⁰ zoals hiervoor wordt gedefinieerd, tot reactie worden gebracht met een azide, zoals natriumazide, gevolgd door reductie met gebruikmaking van Pd/C als katalysator, waarbij een verbinding met de formule (VI) wordt gevormd en daarna methylering of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

De verbinding met de formule (IV) die een geschikte vertrekkende groep bevat, kan ook worden omgezet in citalopram door reactie met methylamine, waarbij een verbinding met de bovenstaande formule (XII) wordt gevormd, gevolgd door methylering of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

De reductie van het amide met de formule (V) wordt op geschikte wijze uitgevoerd in toluëen met gebruikmaking van Red-Al als reductiemiddel.

Geschikte groepen Pg_1 en Pg_2 zijn aralkylgroepen of 5 groepen $-O-SO_2-R^0$ waarin R^0 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, gewoonlijk benzyl- of tosylgroepen, of Pg_1 en Pg_2 vormen tezamen met het N-atoom waaraan ze zijn gebonden een optioneel gesubstitueerde ftaalimidegroep.

De beschermende groepen Pg_1 en Pg_2 kunnen volgens de 10 klassieke werkwijzen voor het verwijderen van dergelijke beschermende groepen worden verwijderd. Ftaalimidegroepen kunnen aldus worden omgezet in een aminogroep door behandeling met hydrazine of methylamine en ethanol.

Wanneer de beschermende groep een aralkylgroep, zoals 15 een benzylgroep is, kan deze worden verwijderd door reductie, gewoonlijk in aanwezigheid van Pd/C of Pt/C als katalysator.

Sulfonaatgroepen met de formule $-O-SO_2-R^0$ kunnen door behandeling met Red-Al worden verwijderd.

20 De vrije aminogroep in de verbinding met de formule (VI) kan gemethyleerd worden met methyleringsmiddelen zoals MeI en Me_2SO_4 , waarin Me methyl is. De methylering wordt met toepassing van de klassieke werkwijzen voor het uitvoeren van dergelijke reacties uitgevoerd.

25 Als alternatief wordt citalopram door reductieve aminering gevormd. Volgens deze werkwijze wordt de verbinding met de formule (VI) tot reactie gebracht met verbindingen zoals formaldehyd, paraformaldehyd of trioxan in aanwezigheid van een reductiemiddel zoals $NaBH_4$ of $NaBH_3CN$. 30 De reductieve aminering wordt met toepassing van de klassieke werkwijzen voor het uitvoeren van dergelijke reacties uitgevoerd.

De verbinding met de formule (VIIa) of (VIIb) kan op geschikte wijze in het overeenkomstige aldehyd worden 35 omgezet door behandeling met een organisch of anorganisch zuur of met harsen met H^+ -groepen zoals Dowex H^+ of Amber-

lyst.

Het resulterende aldehyd kan in citalopram worden omgezet met een reductieve aminering, d.w.z. door reactie met dimethylamine in aanwezigheid van een reductiemiddel 5 zoals NaBH_4 of NaBH_3CN . De dimethylamine kan in de zoutvorm als het dimethylammoniumchloride aan het reactiemengsel worden toegevoegd.

Het esterderivaat met de formule (VIII) kan in citalopram worden omgezet via de overeenkomstige alcohol met de 10 formule (IV) door reduceren van de ester met gebruikmaking van Red-Al als reductiemiddel of via het overeenkomstige amide met de formule (V) door reactie van de ester met $\text{NH}(\text{Me})_2$ of een metaalzout daarvan.

Op geschikte wijze is het voor de omzetting van een 15 verbinding met de formule (IX) in een verbinding met de formule (VI) bruikbare middel NaOH/Br_2 .

De oxidatie van de verbinding met de formule (X) kan worden uitgevoerd door behandeling van de verbinding met ozon in een polair oplosmiddel zoals ethanol, water, azijn- 20 zuur of esters daarvan. Als alternatief kan de verbinding met de formule (X) worden behandeld met oxidatiemiddelen zoals NaIO_4 , $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ en KMnO_4 .

De reductieve aminering van een verbinding met de formule (XI) kan op geschikte wijze worden uitgevoerd door 25 reactie met dimethylamine in aanwezigheid van een reductiemiddel zoals NaBH_4 of NaBH_3CN . De dimethylamine kan in de zoutvorm als het dimethylammoniumchloride aan het reactiemengsel worden toegevoegd.

De aminogroep in de verbindingen met de formule (XII) 30 en (XIV) kan gemethyleerd worden met methyleringsmiddelen zoals MeI en Me_2SO_4 , waarin Me methyl is. De methylering wordt met toepassing van de klassieke werkwijzen voor het uitvoeren van dergelijke reacties uitgevoerd.

Als alternatief kan de aminogroep in de verbinding 35 met de formule (XII) en (XIV) gemethyleerd worden door reductieve aminering. Volgens deze werkwijze wordt de

1017415

verbinding met de formule (XII) of (XIV) tot reactie gebracht met verbindingen zoals formaldehyd, paraformaldehyd of trioxan in aanwezigheid van een reductiemiddel zoals NaBH_4 of NaBH_3CN . De reductieve aminering wordt met toepassing van de klassieke werkwijzen voor het uitvoeren van dergelijke reacties uitgevoerd.

De reactieomstandigheden, oplosmiddelen, enz. die voor de hiervoor beschreven reacties worden gebruikt, zijn de klassieke omstandigheden voor dergelijke reacties en kunnen door een deskundige eenvoudig worden vastgesteld.

Het uitgangsmateriaal met de formule (I) kan bereid worden zoals is beschreven in het US-octrooi no. 4.136.193 of zoals is beschreven in WO 98/019511.

Verbindingen met de formule (II) zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen met toepassing van de klassieke technieken uit in de handel verkrijgbare uitgangsmaterialen worden bereid.

Citalopram is in de handel als als antidepressivum werkend geneesmiddel in de vorm van het racemaat. In de nabije toekomst zal echter de actieve S-enantiomeer van citalopram ook op de markt geïntroduceerd worden.

S-citalopram kan worden bereid door scheiding van de optisch actieve isomeren met chromatografie.

In de gehele beschrijving en conclusies verwijst de uitdrukking "alkyl" naar een vertakte of niet-vertakte alkylgroep met één tot zes koolstofatomen, grenzen inbegrepen, zoals een methyl-, ethyl-, 1-propyl-, 2-propyl-, 1-butyl-, 2-butyl-, 2-methyl-2-propyl-, 2,2-dimethyl-1-ethyl- en 2-methyl-1-propylgroep.

Evenzo worden met "alkenyl" en "alkynyl" respectievelijk groepen aangeduid met twee tot zes koolstofatomen, met inbegrip van respectievelijk een dubbele binding of een drievoudige binding, zoals een ethenyl-, propenyl-, butenyl-, ethynyl-, propynyl- en butynylgroep.

De uitdrukking "aryl" verwijst naar een mono- of bicyclische carbocyclische aromatische groep, zoals een

fenyl- en naftylgroep, in het bijzonder een fenylgroep.

De uitdrukking "aralkyl" verwijst naar een arylalkylgroep, waarin aryl en alkyl zoals hiervoor zijn gedefinieerd.

5 "Optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl en aralkyl" verwijst naar aryl- en aralkylgroepen die optioneel met een of meer alkylgroepen gesubstitueerd kunnen zijn.

Halogeen betekent chloor, broom of jood.

Citalopram kan worden gebruikt als de vrije base, in
10 het bijzonder de vrije base in kristallijne vorm, of als een farmaceutisch aanvaardbaar zuur-additiezout daarvan. Als zuur-additiezouten kunnen die zouten worden gebruikt, die zijn gevormd met organische of anorganische zuren. Voorbeelden van dergelijke organische zouten zijn zouten
15 met maleïnezuur, fumaarzuur, benzoëzuur, ascorbinezuur, barnsteen-
zuur, oxaalzuur, bismethyleensalicylzuur, methaan-
sulfonzuur, ethaandisulfonzuur, azijnzuur, propionzuur, wijnsteen-
zuur, salicylzuur, citroenzuur, gluconzuur, melk-
zuur, appelzuur, amandelzuur, kaneelzuur, citraconzuur,
20 asparaginezuur, stearinezuur, palmitinezuur, itaconzuur,
glycolzuur, p-aminobenzoëzuur, glutaminezuur, benzeensul-
fonzuur en theofyllineazijnzuur, alsmede 8-halogeentheofyl-
linen, bijvoorbeeld 8-broomtheofylline. Voorbeelden van
anorganische zouten zijn zouten met waterstofchloride,
25 waterstofbromide, zwavelzuur, sulfaminezuur, fosforzuur en
salpeterzuur.

De zuur-additiezouten van de verbindingen kunnen volgens in de techniek bekende werkwijzen worden bereid. De base wordt tot reactie gebracht met ofwel de berekende
30 hoeveelheid zuur in een met water mengbaar oplosmiddel, zoals aceton of ethanol, met daaropvolgende isolatie van het zout door concentreren en koelen, ofwel met een over-
maat zuur in een met water niet-mengbaar oplosmiddel, zoals ether, ethylacetaat en dichloormethaan, waarbij het zout
35 zich spontaan afscheidt.

Farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding

kunnen worden toegediend op een geschikte wijze en in een geschikte vorm, bijvoorbeeld oraal in de vorm van tabletten, capsules, poeders of siropen, of parenteraal in de vorm van de gebruikelijke steriele oplossingen voor injectie.

Farmaceutische formuleringen volgens de uitvinding kunnen volgens de klassieke werkwijzen in de techniek worden bereid. Tabletten bijvoorbeeld kunnen worden bereid door mengen van het werkzame bestanddeel met de gewone toevoegsels en/of verdunningsmiddelen en vervolgens persen van het mengsel in een klassieke tabletteermachine. Voorbeelden van toevoegsels of verdunningsmiddelen omvatten: maïs-zetmeel, aardappelzetmeel, talk, magnesiumstearaat, gelatine, lactose, gommen en dergelijke. Elk ander toevoegsel of elke andere toevoeging, kleurstoffen, geurstoffen, conserveermiddelen, enz. kan worden gebruikt, mits deze verenigbaar zijn met de werkzame bestanddelen.

Oplossingen voor injecties kunnen worden bereid door oplossen van het werkzame bestanddeel en de mogelijke toevoegsels in een gedeelte van het oplosmiddel voor injectie, bij voorkeur steriel water, instellen van de oplossing op het gewenste volume, steriliseren van de oplossing en afvullen in geschikte ampullen of flesjes. Elk geschikt toevoegsel dat gewoonlijk in de techniek wordt gebruikt, kan worden toegevoegd, zoals toniseermiddelen, conserveermiddelen, antioxidatiemiddelen, enz.

De uitvinding wordt verder door de volgende voorbeelden geïllustreerd.

30 Voorbeeld 1

Een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril (4,8 g, 0,02 mol) in THF (50 ml) werd onder stikstof bij -30°C druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van LDA (butyllithium 1,6 M (15 ml), diisopropylamine 2,6 g). Na 10 minuten roeren bij -30°C werd druppelsgewijs een oplossing van het alkylhalogenide (0,02 mol) in

THF (25 ml) toegevoegd, waarna men het geheel bij kamertemperatuur liet komen en nog 60 minuten extra roerde. De reactie werd daarna met ijs gestopt, het reactiemengsel werd geëxtraheerd met toluen (3 x 50 ml), gewassen met 5 water (50 ml) en geconcentreerd bij verminderde druk. Het residu werd gezuiverd met chromatografie over silicagel met gebruikmaking van n-heptaan/EtOAc-mengsels als eluens. Het resulterende anion wordt daarna tot reactie gebracht met een verbinding met de formule (II).

10

Voorbeeld 2

Bereiding van 1-[(3-benzyloxy)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-iso-
15 benzofurancarbonitril (2,2 g, 9,2 mmol) in THF (40 ml) werd onder stikstof bij -78°C toegevoegd aan een oplossing van LDA (12 mmol) in THF (70 ml). Na 30 minuten roeren bij -78°C werd een oplossing van benzyl-3-broompropylether (2 ml, 12 mmol) in THF (10 ml) toegevoegd, waarna men het
20 resulterende mengsel bij kamertemperatuur liet komen en nog 2 h roerde. Daarna werd het mengsel uitgegoten op ijs/ H_2O (100 ml) en met Et_2O (3 x 150 ml) geëxtraheerd. De organische extracten werden gewassen met H_2O (100 ml) en een verzadigde oplossing van natriumchloride in water (100 ml),
25 gedroogd en ingedampt. Na chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc 5:1) van het residu werd het product als een olie verkregen (2,0 g, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,35 (1H, m); 1,45 (1H, m); 2,23 (2H, m); 3,38 (2H, dd, $J=5,5$ en 6,6 Hz); 4,38 (2H, s); 5,14 (1H, d, $J=13,7$ Hz); 5,19 (1H,
30 d, $J=13,7$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,25 (3H, $J=7,27$ Hz); 7,32 (2H, m); 7,58 (2H, dd, $J=5,6$ en 8,8 Hz); 7,75 (3H, m).

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-[3-(tetrahydropyranyl)-oxy]propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

35

Dezelfde werkwijze werd toegepast, waarbij de in de

aanhef vermelde verbinding als een olie werd verkregen (2,0 g, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,40 (6H, m); 1,52 (1H, m); 1,65 (1H, m); 2,20 (2H, m); 3,30 (1H, m); 3,38 (1H, m); 3,55 (1H, m); 3,65 (1H, m); 4,45 (1H, dd); 5,15 (1H, d, $J=13,0$ Hz); 5,19 (1H, d, $J=13,0$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,58 (2H, dd, $J=5,7$ en $9,0$ Hz); 7,75 (1H, d, $J=8,0$ Hz); 7,79 (2H, s + d, $J=8,0$ Hz).

Voorbeeld 3

10 Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

(i) Een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (13,4 g, 60 mmol) in THF (450 ml) werd onder stikstof bij -78°C toegevoegd aan een oplossing van LDA (76 mmol) in THF (30 ml). Na 30 minuten bij -78°C roeren, werd een oplossing van (3-broompropoxy)-tert-butyl-dimethylsilaan (16,8 ml, 72 mmol) in THF (30 ml) toegevoegd, waarna men het resulterende mengsel bij kamertemperatuur liet komen en het 2 h werd geroerd. Daarna werd het mengsel uitgegoten op ijs/ H_2O (400 ml) en met Et_2O (3 x 500 ml) geëxtraheerd. De organische extracten werden gewassen met H_2O (500 ml) en een verzadigde natriumchloride-oplossing in water (500 ml), gedroogd en ingedampt. Het residu werd opgelost in methanol (400 ml), waarna 1 M HCl (200 ml) werd toegevoegd. De resulterende oplossing werd 1 h bij kamertemperatuur geroerd en ingedampt. Na chromatografie van het residu over silicagel (heptaan, EtOAc 5: 1) werd het in de aanhef vermelde product als een olie verkregen (14,4 g, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,25 (2H, m); 2,18 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 3,31 (2H, q, $J=6,2$ Hz); 4,34 (1H, t, $J=6,2$ Hz); 5,12 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 5,17 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,58 (2H, dd, $J=6,0$ en $8,8$ Hz); 7,72 (1H, s); 7,78 (2H, br d, $J=6,0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 27,4; 37,3; 59,8; 71,0; 90,7; 110,5; 114,8; 115,2; 118,8; 123,2; 125,6; 126,9; 127,1; 132,0; 139,9; 140,6; 149,5; 160,9; 162,0.

(ii) Aan een oplossing van 1-[(3-benzyloxy)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (1,2 g, 3,1 mmol) en 1,4-cyclohexadien (5,5 ml, 58,1 mmol) in ethanol (50 ml) werd Pd/C (4 g, 5%) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 2 dagen onder stikstof onder terugvloeiende verwarming verwarmd, daarna tot kamertemperatuur afgekoeld en over celiet gefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt en het residu werd met chromatografie over silicagel gezuiverd, waarbij het in de aanhef vermelde product als een olie (0,75 g, 80%) werd verkregen. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5 (2H, m); 2,25 (2H, m); 3,5 (2H, t); 5,2 (2H, dd); 7,05 (2H, t, J=10,0 Hz); 7,41 (3H, m); 7,49 (1H, br s); 7,56 (2H, J=7,0 Hz).

(iii) Aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-[3-(tetrahydropyranyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (1,5 g, 4,1 mmol) in methanol werd een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur·monohydraat (60 mg) toegevoegd, waarna het resulterende mengsel 1 h bij kamertemperatuur werd geroerd en daarna werd ingedampt. Na chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc 5: 1) werd het in de aanhef vermelde product (1,0 g, 91%) verkregen. Het ¹H-NMR-spectrum (CDCl₃) was hetzelfde als het voor 1-[(3-benzyloxy)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril verkregen spectrum.

Voorbeeld 4

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-[(3-p-tolueensulfonyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (2,5 g, 8,4 mmol) in toluen (50 ml) bij 0-5°C werd triethylamine (2,5 ml, 18,0 mmol) en een oplossing van p-tolueensulfonylchloride (2,6 g, 13,6 mmol) in toluen (10 ml) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 3 dagen bij kamertemperatuur geroerd en daarna gewassen met H₂O en een verzadigde NaH-

CO₂-oplossing in water. Na indampen van het organische extract gevolgd door chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc 4:1) van het residu werd het in de aanhef vermelde product als een olie verkregen (1,6 g, 42%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,6 (2H, m); 2,15 (2H, m); 2,45 (3H, s); 4,05 (2H, t, J=8,0 Hz); 5,15 (2H, s); 7,05 (2H, t, J=8,5 Hz); 7,30-7,42 (5H, m); 7,50 (1H, s); 7,6 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,75 (2H, d, J=7,5 Hz).

10 Voorbeeld 5

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methaansulfonyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (14,4 g, 50,0 mmol) in THF (500 ml) bij 0-5°C werd triethylamine (30 ml, 41,8 mmol) en een oplossing van methaansulfonylchloride (11,6 ml, 150 mmol) in THF (20 ml) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd overnacht bij kamertemperatuur geroerd, waarna toluen (200 ml) werd toegevoegd en het 20 werd gewassen met H₂O en een verzadigde NaHCO₃-oplossing in water. Na indampen van de organische fase gevolgd door chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc 3: 1) van het residu werd het in de aanhef vermelde product als een olie verkregen (12,0 g, 64%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70 (2H, m); 25 2,25 (2H, m); 2,90 (3H, s); 4,22 (2H, t, J=7,0 Hz); 5,14 (1H, d, J=13,2 Hz); 5,14 (1H, d, J=13,2 Hz); 7,01 (2H, t, J=9,0 Hz); 7,41 (2H, d; J=9,0 Hz); 7,45 (1H, d, J=8,0 Hz); 7,52 (1H, s); 7,61 (1H, br d, J=8,0 Hz).

30 Voorbeeld 6

Bereiding van 1-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, (Citalopram-oxalaat).

Aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-[(3-p-tolueensulfonyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (0,20 g, 0,4 mmol) in DMF (10 ml) werd triethylamine 35

(1,4 ml, 7,0 mmol) en dimethylammoniumchloride (0,41 g, 5,0 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd overnacht bij 70°C geroerd, daarna tot kamertemperatuur afgekoeld, uitgetogen op ijs/H₂O en met Et₂O (3 x 30 ml) geëxtraheerd. De 5 organische extracten werden gewassen met H₂O en een verzadigde NaCl-oplossing in water en ingedampt. Het residu werd gezuiverd met chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc, triethylamine 1:3:4%) en uit aceton als het oxalaat gekristalliseerd (0,12 g, 70%). DSC (open kamer): $T_{\text{begin}} =$
 10 158,96, $T_{\text{piek}} = 162,14$. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,42 (1H, m); 1,51 (1H, m); 2,22 (2H, t, J=8,0 Hz); 2,62 (6H, s); 2,95 (2H, t, J=8,0 Hz); 5,15 (1H, d, J=14,0 Hz); 5,23 (1H, d, J=14,0 Hz); 7,18 (2H, t, J=9,0 Hz); 7,59 (2H, dd, J=5,0 en 8,0 Hz); 7,74 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,79 (1H, d, J=7,0 Hz);
 15 7,80 (1H, br s). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 19,3; 37,0; 42,3; 56,7; 71,2; 90,3; 110,7; 115,2; 115,3; 118,8; 123,2; 125,8; 127,0; 132,1; 139,9; 140,0; 148,161,4; 164,3. Anal. (C₂₀H₂₁N₂O·C₂H₂O₄): ber. C: 63,76; H: 5,59; N: 6,76. Gevonden C: 63,50; H: 5,78; N: 6,63.

20

Voorbeeld 7

Bereiding van 1-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, (Citalopram: oxalaat).

25 Dimethylamine (18 ml, 100 mmol, 33%'s in ethanol) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methaansulfonyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (1,0 g, 2,7 mmol) in ethanol (10 ml) en THF (20 ml). Het resulterende mengsel werd 1 h bij kamertempe-
 30 ratuur en 3 h bij 60°C geroerd. Na afkoelen werd het reactiemengsel ingedampt. Aan het residu werd 1 M NaOH (70 ml) toegevoegd, waarna werd geëxtraheerd met Et₂O (100 ml). Het organische extract werd gewassen met een verzadigde natriumchloride-oplossing in water, waarna werd gedroogd en
 35 ingedampt. Het residu werd gefiltreerd over silicagel (EtOAc, heptaan, triethylamine 75:25:1) en uit aceton als

het oxalaat gekristalliseerd (0,72 g, 65%). DSC (open kamer): $T_{\text{begin}} = 158,56$, $T_{\text{piek}} = 161,59$. De NMR-spectra waren hetzelfde als de voor bij voorbeeld 6 bereid citalopram-oxalaat verkregen spectra. Anal. ($C_{20}H_{21}N_2O \cdot C_2H_2O_4$): ber. C: 63,76; H: 5,59; N: 6,76. Gevonden C: 63,57; H: 5,51; N: 6,77.

Voorbeeld 8

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-[3-(ftaalimidopropyl)]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (4,4 g, 20 mmol) in THF (40 ml) werd onder stikstof bij -78°C toegevoegd aan een oplossing van LDA (24 mmol) in THF (70 ml). Na 30 min roeren bij -78°C werd een oplossing van 2-(3-broompropyl)ftaalimide (6,4 g, 24 mmol) in THF (20 ml) toegevoegd, waarna men het resulterende mengsel bij kamertemperatuur lieten komen en het 5 h werd geroerd. Daarna werd het mengsel uitgegoten op ijs/ H_2O (200 ml) en met Et_2O (3 x 250 ml) geëxtraheerd. De organische extracten werden gewassen met H_2O (100 ml) en een verzadigde natriumchloride-oplossing in water (100 ml), waarna werd gedroogd en ingedampt. Na chromatografie van het residu over silicagel (heptaan, EtOAc 5:1) werd het product als een geel poeder (3,0 g, 36%) verkregen. Een monster werd geherkristalliseerd uit ethanol. $^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$) δ : 1,69 (1H, m); 1,74 (1H, m); 1,93 (1H, m); 3,08 (1H, dt, $J=4,7$ en $12,2$ Hz); 3,85 (1H, ddd, $J=1,4$ en $7,1$ en $11,8$ Hz); 4,08 (1H, ddd, $J=4,2$ en $10,8$ en $17,9$ Hz); 5,09 (1H, d, $J=13,1$ Hz); 5,20 (1H, d, $J=13,1$); 6,60 (1H, d, $J=7,5$ Hz); 7,06 (2H, t, $J=9,4$ Hz); 7,28 (1H, t, $J=7,5$ Hz); 7,42 (1H, t, $J=7,5$ Hz); 7,43 (1H, s); 7,58 (1H, d, $J=8,0$ Hz); 7,77 (1H, d, $J=7,5$ Hz); 7,80 (1H, t, $J=5,2$ Hz); 7,95 (1H, d, $J=8,0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$) δ : 23,4; 31,8; 59,3; 72,6; 92,3; 112,6; 114,7; 118,2; 122,9; 123,7; 124,8; 125,2; 129,0; 131,1; 131,6; 132,9; 135,8; 140,9; 144,1; 145,6; 161,6; 163,6; 170,9. Anal. ($C_{26}H_{19}FN_2O_3 \cdot 1/2C_2H_5OH$):

ber. C: 72,15; H: 4,93; N: 6,23. Gevonden C: 72,66; H: 5,14; N: 6,09.

Voorbeeld 9

5 Bereiding van 1-(3-azidopropyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Natriumazide (5,5 g, 80,5 mmol) werd aan een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methaansulfonyloxy)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (4,0 g, 10,6 mmol) 10 in DMF (100 ml) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 3 h bij 40°C geroerd en daarna 2 h onder terugvloei-koeling verwarmd. Na afkoelen werd het reactiemengsel in H₂O uitgegoten en met Et₂O (4 x 200 ml) geëxtraheerd. De organische extracten werden gewassen met H₂O en een verzadigde natriumchloride-oplossing in water, waarna werd gedroogd en 15 ingedampt, waarbij het ruwe product als een bruine olie (1,3 g, 45%) werd verkregen. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,40 (2H, m); 2,22 (2H, m); 3,30 (2H, t, J=6,6 Hz); 5,10 (1H, d, J=13,7 Hz); 5,21 (1H, d, J=13,7 Hz); 7,18 (2H, t, J=8,5 20 Hz); 7,59 (2H, dd, J=5,2 en 8,5 Hz); 7,78 (3H, s + d, J=8,1 Hz).

Bereiding van 1-(3-Aminopropyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

25 Een mengsel van 1-(3-azidopropyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (1,3 g, 4,4 mmol) en palladium op kool (0,6 g, 5%) in ethanol (50 ml) werd 2 h gehydrogeneerd. Het mengsel werd door celiet gefiltreerd en ingedampt, waarbij het ruwe product als een bruine olie 30 (0,8 g, 66%) werd verkregen. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,11 (1H, m); 1,22 (1H, m); 2,12 (2H, m); 2,48 (2H, t, J=7,1 Hz); 5,15 (1H, d, J=13,7 Hz); 5,19 (1H, d, J=13,7 Hz); 7,15 (2H, t, J=8,9 Hz); 7,58 (2H, dd, J=5,2 en 8,5 Hz); 7,72 (1H, d, J=8,4 Hz); 7,78 (2H, s + d, J=8,1 Hz).

35

Bereiding van 1-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, (Citalopram-oxalaat).

Natriumcyaanboorhydride (0,34 g, 5,4 mmol) werd 5 toegevoegd aan een mengsel van 1-(3-aminopropyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (0,80 g, 2,7 mmol) en formaldehyd (0,44 ml, 5,4 mmol, 37%'s in H₂O) in methanol (10 ml). Het resulterende mengsel werd 3 h bij kamertemperatuur geroerd, waarna meer natriumcyaanboorhy-
 10 dride (0,17 g, 2,7 mmol) en formaldehyd (0,22 ml, 2,7 mmol) werd toegevoegd. Na 1 h roeren bij kamertemperatuur werd de reactie gestopt met H₂O, waarna met Et₂O werd geëxtraheerd. De organische extracten werden gedroogd en ingedampt. Na chromatografie (EtOAc, heptaan, triethylamine 75:25:1) van
 15 het residu over silicagel werd het ruwe product verkregen, dat als het oxalaat uit aceton werd geïsoleerd (0,31 g, 0,8 mmol, 30%). De NMR-spectra waren hetzelfde als die, welke werden verkregen voor bij voorbeeld 6 bereid citalopram-oxalaat. Anal. (C₂₀H₂₁N₂O·C₂H₂O₄, 1/4H₂O): ber. C: 63,06; H: 5,67; N: 6,69. Gevonden C: 63,28; H: 5,64; N: 6,67.
 20

Voorbeeld 10

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-[3-(N-methylamino)propyl]-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril·oxalaat.

25 Deze verbinding werd bereid uit methylamine (60 ml, 120 mmol, 2 M oplossing in THF) met toepassing van de bij voorbeeld 7 beschreven werkwijze. Opbrengst: 760 mg, 36%.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,40 (1H, m); 1,41 (1H, m); 2,25 (2H, t); 2,47 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=8,0 Hz); 5,15 (1H, d, J=13,2 Hz); 5,21 (1H, d, J=13,2 Hz); 7,18 (2H, t, J=9,0 Hz); 7,59 (2H, dd, J=5,6 en 7,5 Hz); 7,73 (1H, d, J=8,1 Hz); 7,81 (3H, d + s, J=8,1 Hz).
 30

Bereiding van 1-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, (Citalopram-oxalaat).
 35

Een oplossing van 1-[3-(N-methylammonium)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (0,70 g, 2,24 mmol) en formaldehyd (0,5 ml, 6,7 mmol, 37%'s oplossing in water) in 98%'s mierzuur (5 ml) werd 4 h onder terugvloeiakoeling verwarmd. Na afkoelen werd 4 M HCl (2 ml) toegevoegd, waarna het resulterende mengsel werd ingedampt. Aan het residu werd 1 M NaOH (50 ml) toegevoegd, waarna werd geëxtraheerd met Et₂O (3 x 100 ml). Het organische extract werd gewassen met een verzadigde natriumchloride-oplossing in water, er werd gedroogd en ingedampt. Het oxalaat werd uit aceton geïsoleerd (0,22 g, 30%). DSC (open kamer) $T_{\text{begin}} = 157,73$, $T_{\text{piek}} = 160,80$. De NMR-spectra waren hetzelfde als die, welke werden verkregen voor bij voorbeeld 6 bereid citalopram·oxalaat. Anal. (C₂₀H₂₁N₂O·C₂H₂O₄·1/4H₂O): ber. C: 63,06; H: 5,67; N: 6,69. 15
Gevonden C: 63,24; H: 5,65; N: 6,62.

Voorbeeld 11

Bereiding van 1-[3-([1,3]dioxolaan-2-yl)ethyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Een oplossing van 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (4,46 g, 18,7 mmol) in THF (40 ml) werd onder stikstof bij -78°C toegevoegd aan een oplossing van LDA (24 mmol) in THF (100 ml). Na 30 min roeren bij -78°C werd een oplossing van 2-2-(2-broomethyl)-[1,3]dioxolaan (2,8 ml, 24 mmol) in THF (20 ml) toegevoegd, waarna men het resulterende mengsel bij kamertemperatuur liet komen en het 2 h werd geroerd. Daarna werd het mengsel uitgegoten op ijs/H₂O (100 ml), waarna werd geëxtraheerd met Et₂O (3 x 300 ml). De organische extracten werden gewassen met H₂O (100 ml) en een verzadigde natriumchloride-oplossing in water (100 ml), gedroogd en ingedampt. Na chromatografie over silicagel (heptaan, EtOAc 5:1) van het residu werd het product als een olie verkregen (5,5 g, 35 86%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,52 (1H, m); 1,70 (1H, m); 2,28 (2H, m); 3,81 (2H, m); 3,89 (2H, m); 4,85 (1H, t, J=4,0

Hz); 5,14 (1H, d, J=13,2 Hz); 5,19 (1H, d, J=13,2 Hz); 7,04 (2H, t, J=8,5 Hz); 7,41 (3H, m); 7,49 (1H, s); 7,58 (1H, d, J=8,0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 27,8; 34,4; 64,2; 70,6; 90,1; 103,2; 111,2; 114,5; 114,8; 117,9; 122,2; 124,5; 126,1; 5 126,2; 131,2; 138,7; 139,7; 148,5; 159,0.

Bereiding van 1-(4-fluorfenyl)-1-(3-formylethyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Een oplossing van 1-[3-([1,3]dioxolaan-2-yl)ethyl)-1-
10 (4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (5,30 g, 16 mmol) in 30%'s azijnzuur in water (200 ml) werd 5 h onder terugvloei-koeling verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). De organische extracten werden gedroogd en ingedampt, waarbij het
15 ruwe product (5,0 g, waarin ca. 8,0 mmol product volgens NMR en HPLC, 50%) werd verkregen, dat zonder verdere zuivering bij de volgende stap werd gebruikt. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,49 (1H, m); 1,61 (1H, m); 2,38 (1H, m); 2,51 (1H, m); 5,15 (2H, br s); 7,01 (2H, t, J=8,0 Hz); 7,41 (3H, dd + s,
20 J=5,6 en 8,0 Hz); 7,51 (2H, d, J=8,0 Hz); 7,61 (2H, d, J=8,0 Hz).

Bereiding van 1-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, (Citalopram-oxalaat).

Natriumcyaanboorhydride (0,76 g, 14,4 mmol) werd toegevoegd aan een mengsel van ruw 1-(3-formylethyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril (5,0 g, waarin ca. 8,0 mmol van de verbinding volgens NMR en
30 HPLC) en dimethylammoniumchloride (1,17 g, 14,4 mmol) in methanol (50 ml) bij 0-5°C. Het resulterende mengsel werd overnacht bij kamertemperatuur geroerd, waarna toluen (100 ml) en EtOAc (100 ml) werd toegevoegd en werd gewassen met H₂O (100 ml). De waterfase werd geëxtraheerd met Et₂O (2 x
35 100 ml). De gecombineerde organische extracten werden gedroogd en ingedampt. Na chromatografie van het residu over

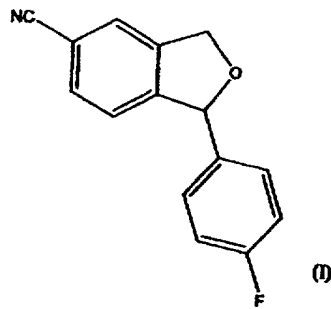
silicagel (heptaan, EtOAc, triethylamine 25:25:1) werd de in de aanhef vermelde verbinding verkregen, die als het oxalaat uit aceton werd geïsoleerd (2,7 g, 82%). DSC (open kamer): $T_{\text{begin}} = 159,55$, $T_{\text{piek}} = 163,54$. De NMR-spectra waren 5 hetzelfde als die, welke werden verkregen voor bij voorbeeld 6 bereid citalopram·oxalaat.

Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$): ber. C: 63,67; H: 5,59; N: 6,76. Gevonden C: 63,65; H: 5,69; N: 6,80.

Conclusies

1. Werkwijze voor de bereiding van citalopram, welke werkwijze de reactie omvat van een verbinding met de formule (I):

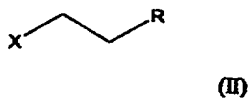
10



15

met een verbinding met de formule:

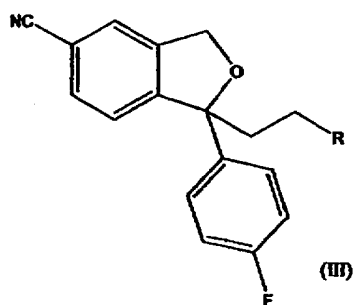
20



waarin X een geschikte vertrekkende groep is en R is
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 25 $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ of $-\text{CO}-\text{NHR}^8$, waarin Pg een beschermende groep voor
 een alcoholgroep is, Pg_1 en Pg_2 beschermende groepen voor
 een aminogroep zijn, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen
 uit alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en optioneel met alkyl
 gesubstitueerde aryl- of aralkylgroepen of R^1 en R^2 tezamen
 30 een keten van 2 tot 4 koolstofatomen vormen, R^3 , R^4 , R^5 , R^6
 en R^7 onafhankelijk worden gekozen uit alkyl-, alkenyl-,
 alkynyl- en optioneel met alkyl gesubstitueerde aryl- of
 aralkylgroepen en R^8 een waterstofatoom of een methylgroep
 is,

35 waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

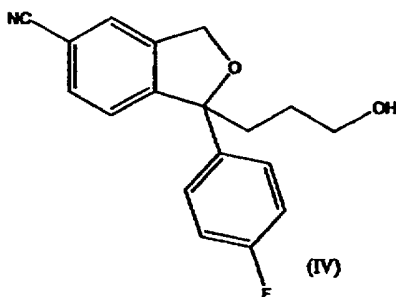
5



10 waarin R zoals hiervoor wordt gedefinieerd, gevolgd door omzetting van de groep R in een dimethylaminomethylgroep en isoleren van citalopram in de basische vorm of als een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

15 2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, gevolgd door verwijderen van de beschermende groep, waarbij de overeenkomstige alcohol met de formule:

20



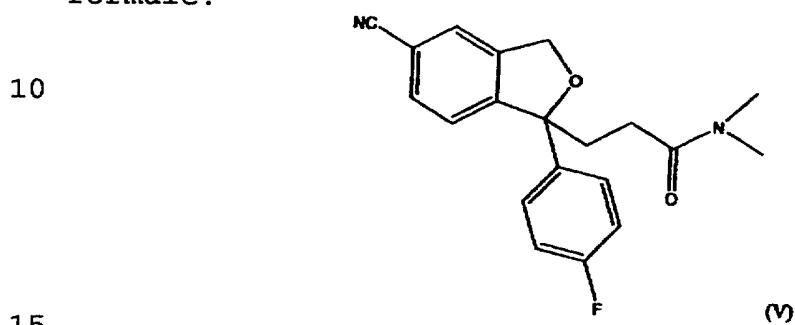
25

wordt gevormd, en daarna omzetten van de alcoholgroep in een geschikte vertrekkende groep en reactie van de resulterende verbinding:

- 30 a) met dimethylamine of een metaalzout daarvan, waarbij citalopram wordt gevormd,
- b) met methylamine, gevolgd door een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd, of
- 35 c) met een azide, gevolgd door reductie, waarbij de overeenkomstige aminoverbinding wordt gevormd en

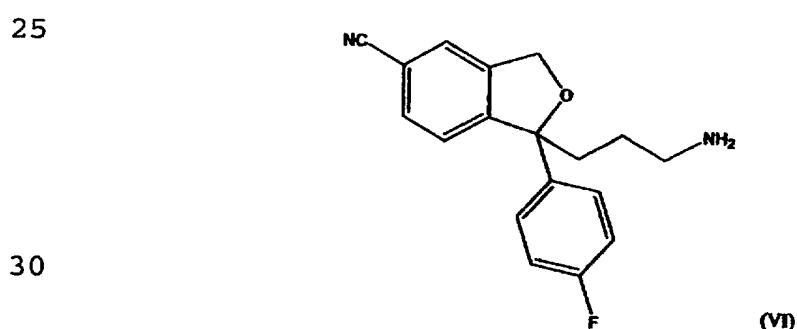
daarna methylering of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding 5 met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, gevolgd door reductie van de resulterende verbinding met de formule:



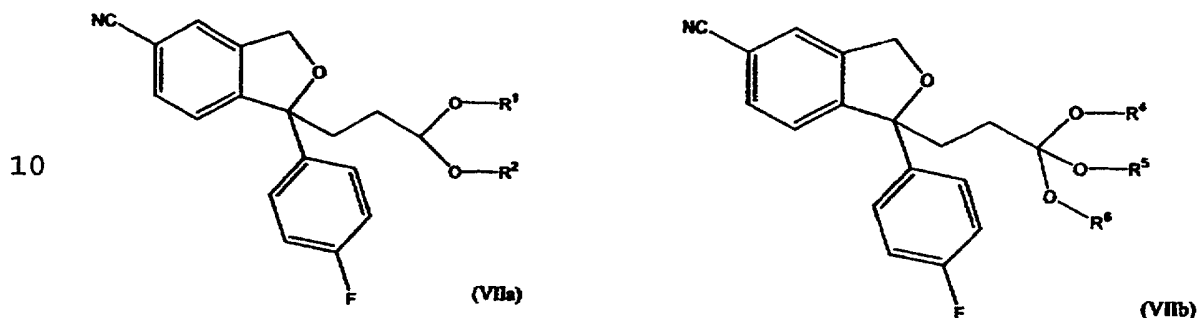
waarbij citalopram wordt gevormd.

4. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding 20 met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Pg}_1)(\text{Pg}_2)$, gevolgd door verwijderen van de beschermende groepen ten-einde een verbinding te vormen met de formule:



en daarna reductieve aminering of methylering van de vrije 35 aminogroep, waarbij citalopram wordt gevormd.

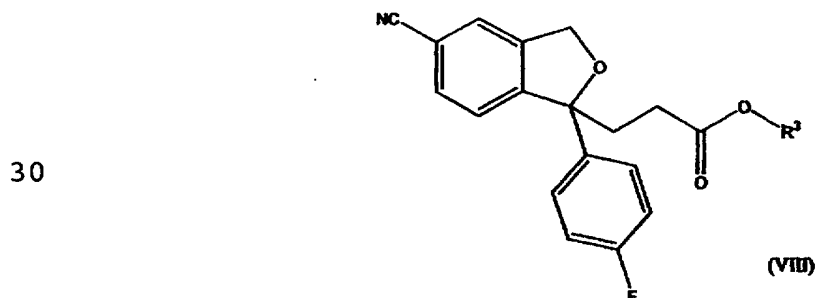
5. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ of $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, waarbij een verbinding wordt gevormd met 5 de formule (VIIa) of (VIIb):



15

waarin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 en R^6 zoals hiervoor worden gedefinieerd, gevolgd door vrijmaken van de verbinding met de formule (VIIa) of (VIIb) en vervolgens een reductieve aminering van het resulterende aldehyd, waarbij citalopram 20 wordt gevormd.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{COOR}^3$, waarbij 25 een verbinding wordt gevormd met de formule:

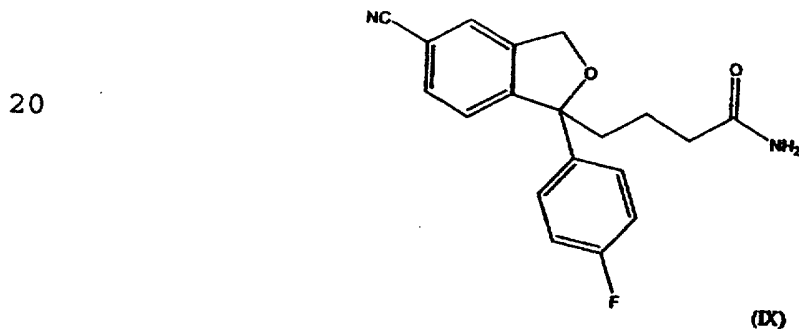


35 die wordt omgezet in een amide met de formule (V), gevolgd door reductie tot de vorming van citalopram, of de verbin-

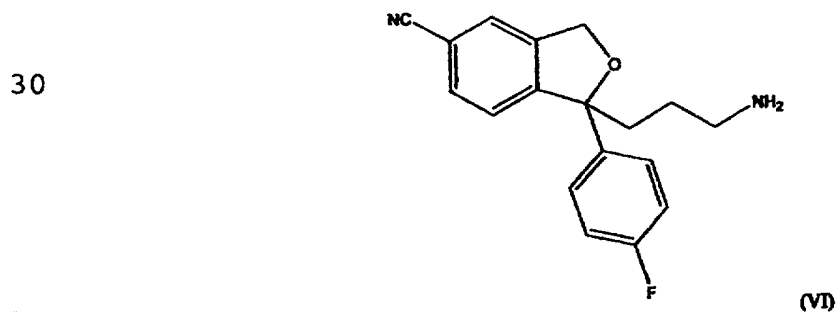
ding met de formule (VII) wordt gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol met de formule (IV), gevolgd door omzetten van de alcoholgroep in een geschikte vertrekkende groep en achtereenvolgens reactie:

- 5 a) met dimethylamine of een metaalzout daarvan, waarbij citalopram wordt gevormd,
 b) met methylamine, gevolgd door een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd, of
 10 c) met een azide, gevolgd door reductie, waarbij de overeenkomstige aminoverbinding wordt gevormd en daarna methylering of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding 15 met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

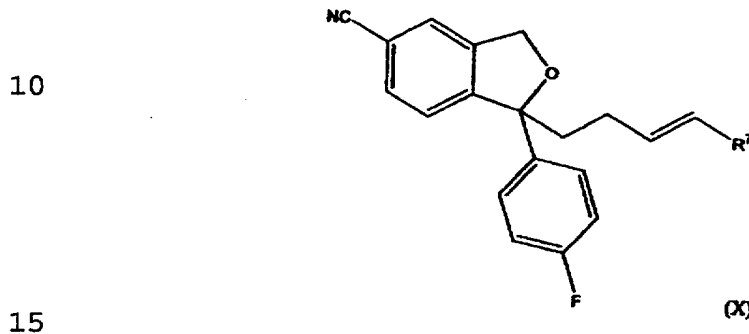


25 die met een hypohalogenide wordt behandeld, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

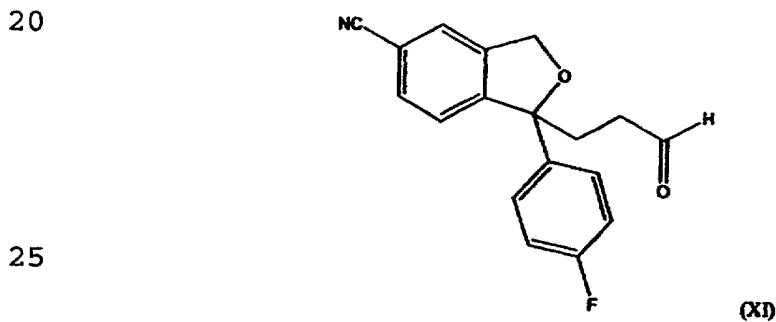


gevolgd door methylering van de vrije aminogroep of reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding 5 met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}=\text{CHR}'$, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



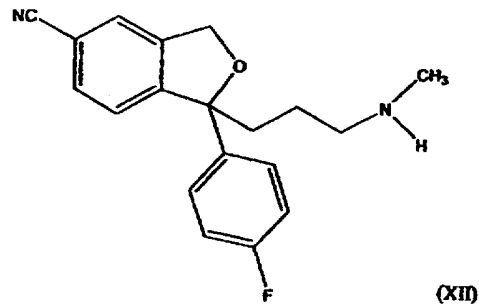
waarin R' zoals hiervoor wordt gedefinieerd, die wordt geoxideerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:



gevolgd door reductieve aminering, waarbij citalopram wordt 30 gevormd.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een verbinding met de formule (II) waarin R is $-\text{CH}_2-\text{Me}(\text{Pg}_1)$, 35 gevolgd door verwijdering van de beschermende groep, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

5

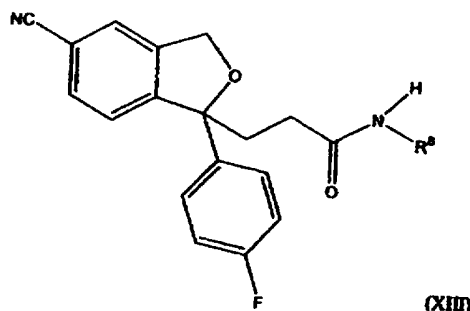


(XII)

10 en daarna methylering van de aminogroep of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

10. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met de formule (I) tot reactie wordt gebracht met een
15 verbinding met de formule (II) waarin R is -CO-NHR⁸, waarin R⁸ een waterstofatoom of een methylgroep is, gevolgd door reductie van de resulterende verbinding met de formule:

20

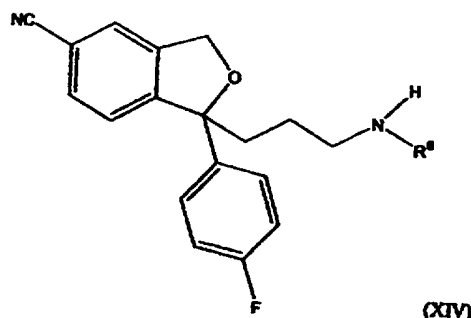


(XIII)

25

waarin R⁸ zoals hiervoor wordt gedefinieerd, waarbij een verbinding wordt gevormd met de formule:

30



(XIV)

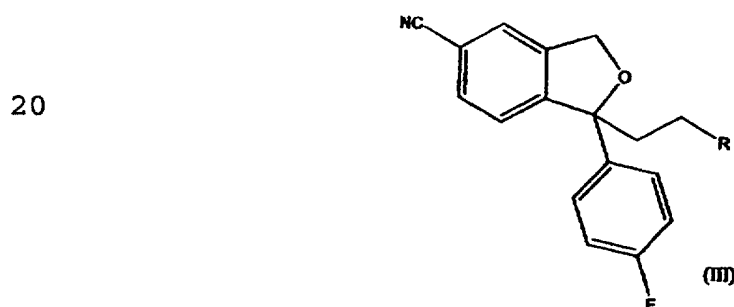
35

waarin R^8 zoals hiervoor wordt gedefinieerd, gevolgd door methylering of een reductieve aminering, waarbij citalopram wordt gevormd.

5 11. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de reactie van de verbinding met de formule (I) met een verbinding met de formule (II) wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base die wordt gekozen uit LDA (lithiumdiisopropylamine), LiHMDS (hexamethyldisilazaan-lithium), NaH, NaHMDS (hexamethyldi-
10 silazaan-natrium) en metaalalkoxiden zoals NaOMe, KOMe, LiOMe, NaO-tert-Bu, KO-tert-Bu en LiO-tert-Bu.

12. Farmaceutische samenstelling als antidepressivum, welke volgens de werkwijze volgens een van de conclusies 1
15 tot 11 bereid citalopram bevat.

13. Tussenproduct met de algemene formule:

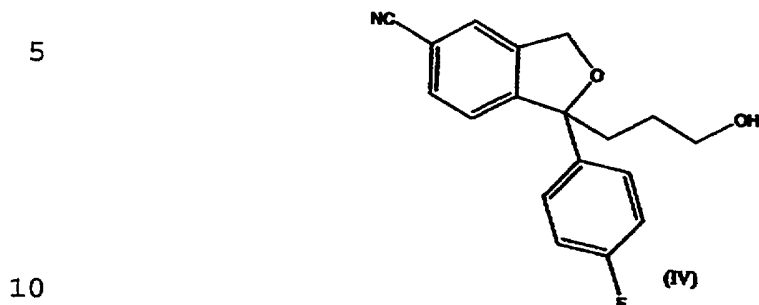


25

waarin R is $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$,
 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ of $-\text{CO}-\text{NHR}^8$, waarin Pg een beschermen-
de groep voor een alcoholgroep is, Pg_1 en Pg_2 beschermende
30 groepen voor een aminogroep zijn, R^1 en R^2 onafhankelijk
worden gekozen uit alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en optioneel
met alkyl gesubstitueerde aryl- of aralkylgroepen of R^1 en
 R^2 tezamen een keten van 2 tot 4 koolstofatomen vormen, R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk worden gekozen uit alkyl-,
35 alkenyl-, alkynyl- en optioneel met alkyl gesubstitueerde
aryl- of aralkylgroepen en R^8 een waterstofatoom of een

methylgroep is, alsmede zuur-additiezouten daarvan.

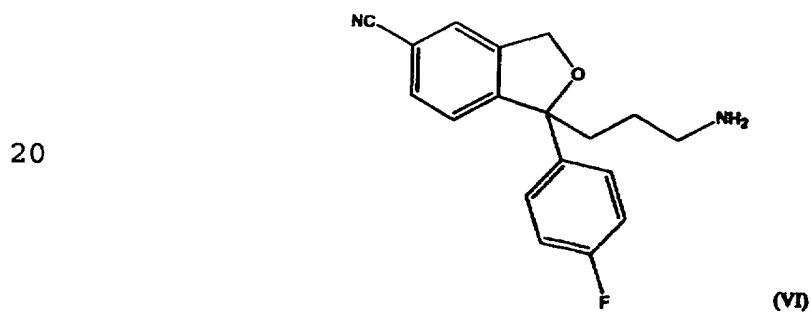
14. Tussenproduct met de formule:



alsmede zuur-additiezouten daarvan.

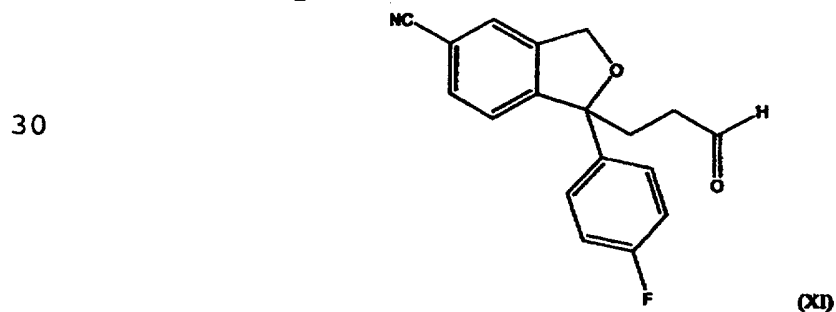
15

15. Tussenproduct met de formule:



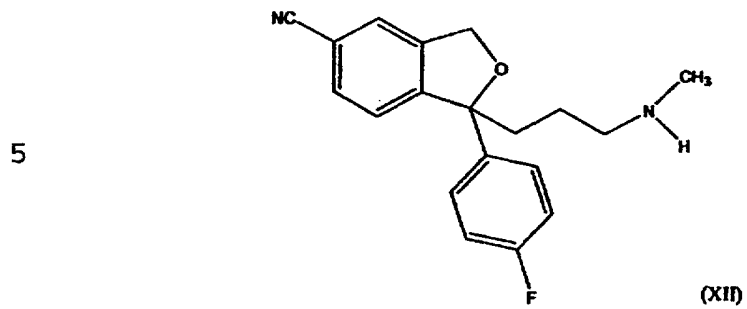
alsmede zuur-additiezouten daarvan.

16. Tussenproduct met de formule:



alsmede zuur-additiezouten daarvan.

17. Tussenproduct met de formule:



10

alsmede zuur-additiezouten daarvan.