SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **14. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **PA 2000 01231**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 8. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DK**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/DK01/00541**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/16341**

(11), (21) Číslo dokumentu:

320-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C07D307/87

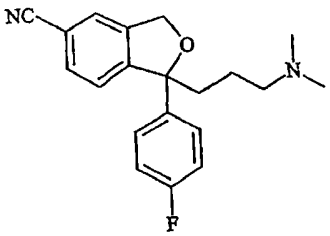
(71) Prihlasovateľ: **H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;**

(72) Pôvodca: **Petersen Hans, Vanlose, DK;**
Ahmadian Haleh, Solrod Strand, DK;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy citalopramu, citalopram pripravený týmto spôsobom a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob prípravy citalopramu zahrnujúci konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) 1-[(3-dimetylamino)prop-3-yl]-1-(4-fluór-fenyl)-5-Z-1,3-dihydrobenzofuránu, kde Z je ha-logén, na zlúčeninu vzorca (IV) 5-karboxy-1-(3-(N,N-dimetylamino)prop-1-yl)-1-(4-fluórfenyl)-1,3--dihydroizobenzofurán, po čom nasleduje konverzia zlúčeniny vzorca (IV) na citalopram. Ďalej je opísaný aj spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (IV) a farmaceutický prostriedok s obsahom citalopramu.



(I)

SK 320-2003 A3

PP 320-2003

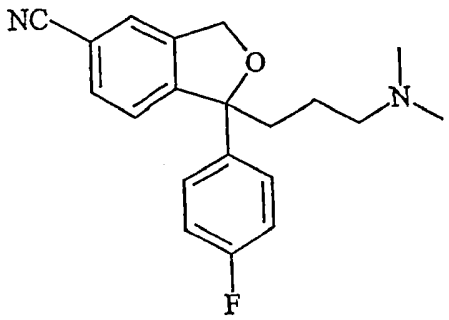
Spôsob prípravy citalopramu, citalopram pripravený týmto spôsobom a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy dobre známeho antidepresívneho liečiva citalopramu,1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofurán-karbonitrilu, spôsobu prípravy medziproduktov vhodných na prípravu citalopramu a spôsobov konverzie týchto medziproduktov na citalopram.

Doterajší stav techniky

Citalopram je dobre známe antidepresívne liečivo, ktoré je na trhu už niekoľko rokov a má nasledujúci vzorec



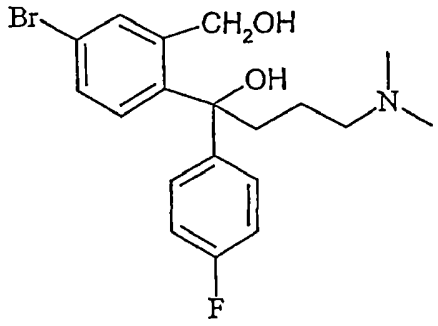
(I)

Je to selektívny, centrálne pôsobiaci inhibítor reabsorpcie serotonínu (5-hydroxytryptamín; 5-HT), ktorý má antidepresívne účinky. Antidepresívna účinnosť tejto látky je opísaná v niekoľkých publikáciách, napríklad v J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277 až 295 a A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478 až 486. Táto zlúčenina je tiež opísaná v EP-A 474 580 ako látka, ktorá je účinná na liečenie demencie a mozgovo-cievnych porúch.

Citalopram bol prvýkrát opísaný v DE 2 657 013, ktorý zodpovedá patentu US 4 136 193. Táto patentová prihláška opisuje jeden spôsob prípravy citalopramu a naznačuje ďalší spôsob, ktorý možno na prípravu citalopramu použiť.

Podľa opísaného spôsobu príslušný 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofuránkarbonitril reaguje s 3-(*N,N*-dimetylamino)propylchloridom v prítomnosti metylsulfinylmetidu ako kondenzačného činidla. Východisková zlúčenina sa pripravila z príslušného 5-brómderivátu reakciou s kyanidom meďným.

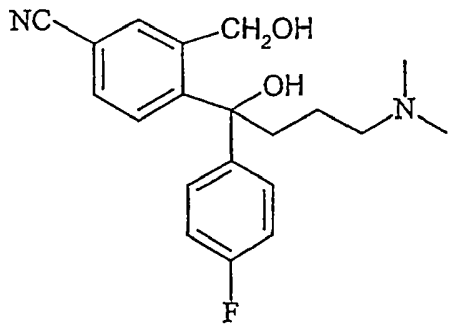
Spôsobom, ktorý bol len naznačený, sa citalopram môže získať cyklizáciou zlúčeniny vzorca II



(II)

v prítomnosti dehydratačného činidla a následne výmenou 5-brómskupiny kyanidom meďným. Východisková zlúčenina vzorca II sa získa z 5-brómftalidu pomocou dvoch po sebe nasledujúcich Grignardových reakciách, t.j. so 4-fluórfenylmagnéziumchloridom a potom s *N,N*-dimetylaminopropylmagnéziumchloridom.

Nový a prekvapujúci spôsob a medziprodukty na prípravu citalopramu boli opísané v US patente č. 4 650 884, podľa ktorého sa medziprodukt vzorca III



(III)

podrobí cyklizačnej reakcii pomocou dehydratácie so silnou kyselinou sírovou za účelom získania citalopramu. Medziprodukt vzorca III sa pripravil z 5-kyanoftalidu pomocou dvoch po sebe nasledujúcich Grignardových reakciách, t.j. so 4-fluór-

fenylmagnéziumhalogenidom a potom s *N,N*-dimetylaminopropylmagnéziumhalogenidom.

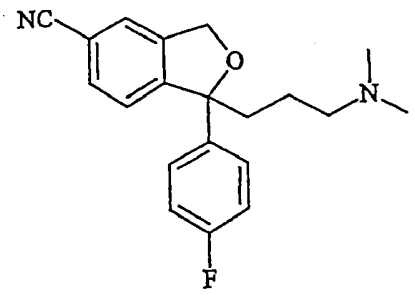
Ďalšie spôsoby sú opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 98/019511, WO 98/019512, WO 98/019513. WO 98/019512 a WO 98/019513 sa vzťahujú na spôsoby, kde 5-amino-, 5-alkoxykarbonyl- alebo 5-(*sek*-aminokarbonyl)-ftalid sa podrobí dvom po sebe nasledujúci Grignardovým reakciám, cyklizačnej reakcii a konverzii výsledného 1,3-dihydroizobenzofuránového derivátu na príslušnú 5-kaynozlúčeninu, t.j. citalopram. Medzinárodná patentová prihláška WO 98/019511 opisuje spôsob výroby citalopramu, kde sa 4-substituovaný-2-hydroxymetylfenyl-(4-fluórfenyl)metanolová zlúčenina podrobí cyklizačnej reakcii a výsledný 5-substituovaný 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán sa konvertuje na príslušný 5-kyanoderivát, ktorý sa potom alkyluje s (3-dimetylamino)propylhalogenidom za účelom získania citalopramu.

Napokon spôsoby prípravy jednotlivých enantiomérov citalopramu sú opísané v US patente č. 4 943 590, z ktorého vyplýva, že cyklizačná reakcia medziproduktu vzorca III sa môže uskutočniť cez nestabilný ester s bázou.

Teraz sa neočakávane zistilo, že citalopram sa môže pripraviť novým výhodným a bezpečným spôsobom použitím bežných východiskových zlúčenín.

Podstata vynálezu

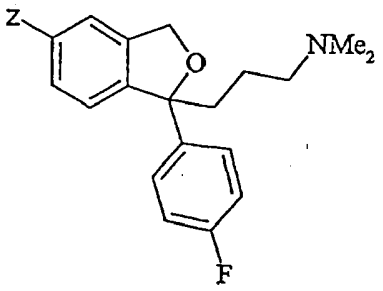
Podstatou vynálezu je spôsob prípravy citalopramu vzorca I



(I)

ktorý zahrnuje:

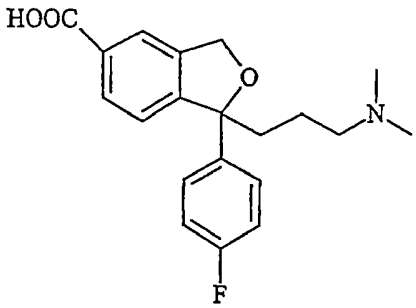
konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,

na zlúčeninu vzorca IV



(IV)

po čom nasleduje konverzia zlúčeniny vzorca IV na citalopram.

Vo výhodnom uskutočnení vynález poskytuje spôsob, ktorý zahrnuje:

i) reakciu zlúčeniny vzorca IV s dehydratačným činidlom a sulfónamidom všeobecného vzorca H_2N-SO_2-R, kde R je:

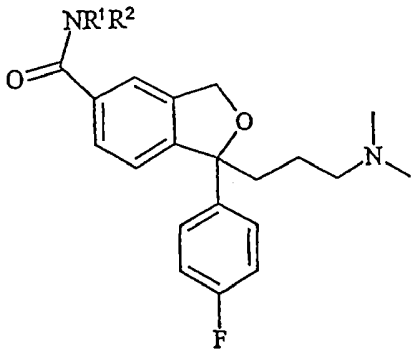
a) nesubstituovaný alebo substituovaný NH_2, alebo C_{1-6}alkyloxy,

b) aryloxy alebo heteroaryloxy voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxyskupinou, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, alebo

c) aryl alebo heteroaryl voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxyskupinou, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkyalminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

alebo

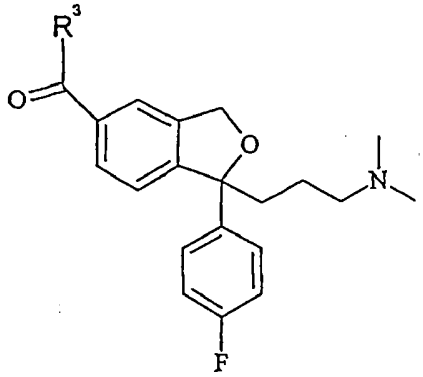
ii) konverziu zlúčeniny vzorca IV na príslušný amid všeobecného vzorca V



(V)

kde R^1 a R^2 sú nezávisle vodík, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej aryl a heteroaryl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, aryloxy, aryl-C_{1-6}alkoxy alebo trisubstituovaný silyl, kde substituenty sú nezávisle C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo aryl-C_{1-6}alkyl, a potom reakciou amidu všeobecného vzorca V s dehydratačným činidlom za vzniku citalopramu vo forme bázy alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Konverzia 5-karboxyderivátu zlúčeniny vzorca IV na amid všeobecného vzorca V sa môže uskutočniť cez aktivovaný derivát kyseliny všeobecného vzorca VI

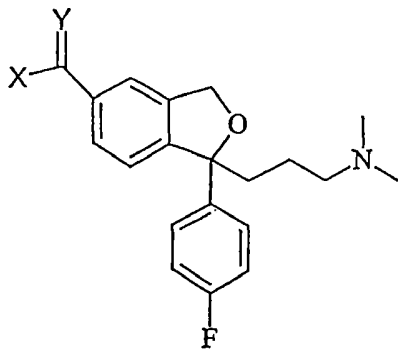


(VI)

kde R^3 je halogén, C_{1-6}alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C_{1-6}alkoxy, heteroaryl-C_{1-6}alkoxy, alkylkarbonát, arylkarbonát, alkylkarbamát, arylkarbamát, alkyltiokarbonát, aryltiokarbonát, alkyltiokarbamát, aryltiokarbamát, alkylacyloxy, arylacyloxy, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl.

V ďalšom uskutočnení, vynález poskytuje spôsoby prípravy medziproduktu vzorca IV, ktorý zahrnuje konverziu zlúčeniny vzorca VIII, kde Z je halogén, na zlúčeninu všeobecného vzorca IV.

V ešte ďalšom uskutočnení vynález poskytuje spôsoby prípravy medziproduktu všeobecného vzorca VII



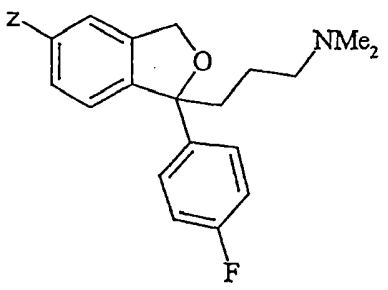
(VII)

kde X je vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl a benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}-alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

ktorý zahrnuje

konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,

na zlúčeninu všeobecného vzorca VII.

V ešte ďalšom uskutočnení predkladaný vynález poskytuje antidepresívny farmaceutický prostriedok obsahujúci citalopram vo forme bázy alebo jej akejkoľvek soli vyrobenej spôsobom podľa vynálezu.

V celom opise a patentových nárokoch, termín „dehydratačné činidlo" znamená akékoľvek vhodné dehydratačné činidlo a odborník v danej oblasti techniky môže ľahko určiť optimálne činidlo. Príkladmi vhodných dehydratačných činidiel sú $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5, $SOBr_2$, $POBr_3$, PBr_5, SOI_2, POI_3, PI_5, P_4O_{10}, oxalylchlorid, karbonyldiimidazol a Vilsmeierove činidlá. Výhodne je použité činidlo s obsahom chlóru, najvýhodnejšie $SOCl_2$ alebo $POCl_3$. Vilsmeierove činidlá sú činidlá vytvorené zmiešaním *N,N*-dimetylformamidu (DMF) a dehydratačných činidiel, príkladmi ktorých sú DMF/$SOCl_2$ a DMF/$POCl_3$.

V celom opise a patentových nárokoch, C_{1-6}alkyl znamená rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s jedným až šiestimi uhlíkovými atómami vrátane, ako je napríklad metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2,2-dimetyl-1-etyl a 2-metyl-1-propyl. Podobne C_{1-4}alkyl znamená takú skupinu, ktorá obsahuje jeden až štyri uhlíkové atómy vrátane a C_{1-6}alkoxy, C_{1-4}alkoxy a C_{1-4}alkylamín znamenajú také skupiny, kde alkylový zvyšok je určený vyššie.

Halogén znamená atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

V spôsobe i) podľa vynálezu, jeden možný ale nelimitujúci reakčný postup je taký, že 5-karboxyzlúčenina vzorca IV reaguje s dehydratačným činidlom za účelom vytvorenia príslušného aktivovaného derivátu, ktorý potom reaguje so sulfónamidom, H_2N-SO_2-R, za vzniku citalopramu. Počas druhej reakcie môže byť nevyhnutné použiť katalytické množstvo kyseliny.

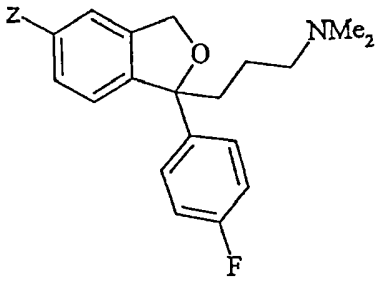
Sulfónamid, H_2N-SO_2-R, použitý v spôsobe je výhodne sulfamid, NH_2-SO_2-NH_2.

Voliteľne substituovaný NH_2 použitý v spôsobe je výhodne *terc*-butylamín.

Reakcie s dehydratačnými činidlami v spôsobe podľa vynálezu sú uskutočnené bez rozpúšťadlá alebo vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad sulfolan alebo acetonitril. Keď je rozpúšťadlo použité v dehydratačnej reakcii ii), potom môže byť nevyhnutné použiť katalytické množstvo *N,N*-dimetylformamidu.

Vo výhodných uskutočneniach vynálezu, spôsoby prípravy citalopramu a/alebo zlúčenín vzorcov IV alebo VII zahrnujú:

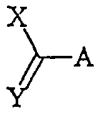
a) Reakciu 5-halogénanalógu všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,

s Mg alebo organolítiovou zlúčeninou, napríklad s *n*-BuLi, alebo organokovovým komplexom vytvoreným z Mg a/alebo Mn a/alebo Li a alkylových alebo arylových skupín a následne s CO_2, CS_2 alebo zlúčeninou všeobecného vzorca IX



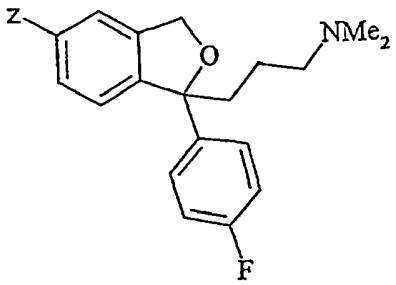
(IX)

kde A a X sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}-alkylaminoskupinou;

Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou,

hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;
a v spôsoboch na výrobu citalopramu alebo zlúčenín vzorca IV nasleduje reakcia s vodou, hydroxidom ako je NaOH, alebo vodným roztokom kyseliny;

b) Väzbovú reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je Br alebo I,
s voliteľne substituovanou vinylovou alebo acetylénovou skupinou v prítomnosti kovového katalyzátora, ako je napríklad katalyzátor na báze niklu alebo paládia, po čom nasleduje oxidácia vinylovej alebo acetylénovej skupiny na karboxyskupinu za vzniku zlúčeniny vzorca IV.

V spôsobe a) príkladmi organokovových komplexov sú trialkylmagnézium všeobecného vzorca $(R^4)_3MgLi$, trialkylmanganum všeobecného vzorca $(R^4)_3MnLi$ a zmes komplexov horčíka a mangánu všeobecného vzorca $(R^4)_3MnMgBr$, kde R^4 znamená C_{1-6}alkylové alebo arylové skupiny, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne. Trialkylmagnézium môže byť pripravený *in situ* z Grignardovho činidla R^4MgX (X je halogén) a organolítia, napríklad *n*-butyllítia. Trialkylmanganum môže byť pripravený *in situ* z $MnCl_2$ a organolítia, napríklad *n*-butyllítia. $(R^4)_3MnMgBr$ môže byť pripravený z Grignardovho činidla R^4MgX a $MnCl_2$. Východisková 5-brómzlúčenina všeobecného vzorca VIII sa môže pripraviť spôsobom opísaným v US 4 136 193.

V spôsobe a) príkladmi zlúčenín všeobecného vzorca IX sú etylchlórformiát, fenylchlórformiát, benzylchlórformiát, vinylchlórformiát, izobutylchlórformiát, etylchlórtioformiát, metylkyanoformiát, karbonyldiimidazol a dietylkarbonát. Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca IX sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť známymi spôsobmi.

V spôsobe b) katalyzátor na báze niklu môže byť akýkoľvek vhodný komplex s obsahom Ni(0) alebo Ni(II), ktorý sa chová ako katalyzátor, ako je $Ni(PPh_3)_2$ a (σ-aryl)-$Ni(PPh_3)_2Cl$, a katalyzátor na báze paládia môže byť akýkoľvek vhodný katalyzátor s obsahom Pd(0) alebo Pd(II), ako je napríklad $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$ a $Pd(PPh)_2Cl_2$. Oxidačné činidlo môže byť akékoľvek vhodné činidlo, ako je napríklad peroxid v prítomnosti ruténioveho katalyzátora. Východiskové zlúčeniny, kde B je triflátová skupina sa môžu získať spôsobom opísaným vo WO 0013648. Príkladmi vinylových alebo acetylénových skupín pre väzbovú reakciu so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII sú metylakrylát, 1-bróm-but-1-én, propín, trimetyl(prop-1-enyl)stanán, kyselina *E*-1-hexenylborónová a prop-1-enyl-trifluórmetylsulfonát.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu použiť vo forme voľných báz alebo ako ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami. Ako adičné soli s kyselinami možno použiť soli tvorené s organickými alebo anorganickými kyselinami. Príklady takýchto organických adičných solí s kyselinami zahŕňajú soli tvorené s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, šťaveľovou, bismetylénsalicylovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínnou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, asparágovou, steárovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou a teofylínoctovou ako aj s 8-halogénteofylínmi, napríklad s 8-brómteofylínom. Príkladmi anorganických adičných solí sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou.

Adičné soli s kyselinami možno pripraviť spôsobmi, ktoré sú v danej oblasti techniky známe. Báza reaguje buď s vypočítaným množstvom kyseliny v prostredí rozpúšťadla miešateľného s vodou, ako je napríklad acetón alebo etanol s následným izolovaním soli skoncentrovaním a ochladením, alebo báza reaguje s prebytkom kyseliny v prostredí rozpúšťadla nemiešateľného s vodou, napríklad v prostredí dietyléteru, etylacetátu alebo dichlórmetánu, pričom sa soľ vylučuje spontánne.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu možno podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom a v akejkoľvek vhodnej forme, napríklad orálne vo forme tabliet,

kapsúl, práškov alebo sirupov, alebo parenterálne vo forme bežných sterilných injekčných roztokov.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu možno pripraviť bežnými spôsobmi, známymi v danej oblasti techniky. Napríklad tablety možno pripraviť zmiešaním účinnej zložky s bežnými adjuvans a/alebo zrieďovadlami a následným lisovaním zmesi v bežných tabletovacích strojoch. Príklady adjuvans alebo zrieďovadiel zahŕňajú kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gumy a podobne. Možno použiť akékoľvek ďalšie adjuvans alebo prísady ako sú farbivá, chuťové a konzervačné látky a podobne, pokiaľ sú kompatibilné s účinnými zložkami.

Roztoky pre injekcie možno pripraviť rozpustením účinnej zložky a prípadných prísad v časti rozpúšťadla pre injekcie, výhodne v sterilnej vode, upravením roztoku na požadovaný objem, sterilizáciou roztoku a naplnením do vhodných ampuliek alebo liekoviek. Možno pridať akúkoľvek bežne používanú prísadu, napríklad na úpravu osmotického tlaku, konzervačné prísady, antioxidanty a podobne.

Vynález je ďalej ilustrovaný pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré by sa nemali chápať ako limitujúce rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

5-Karboxy-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydro-izobenzofurán

Spôsob a) - Mg

Roztok 1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydro-izobenzofurán-5-ylmagnéziumbromidu v suchom THF (90 ml) (pripravený štandardným spôsobom z 5-bróm-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydro-izobenzofuránu (9 g, 0,024 mol) a horčíka (0,73 g, 0,03 mol)) sa pridal do suchého tuhého CO_2 (50 g). Po pridaní sa zmes nechala pri teplote miestnosti 16 hodín.

Prchavé zložky sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa vložil do vody (100 ml). pH sa upravilo na 5,5 pridaním HCl (vodný roztok, 4N). Vodná fáza sa extrahovala s toluénom (100 ml).

Toluén sa odstránil vo vákuu a v nadpise uvedená zlúčenina sa získala ako olej. Výťažok 6 g.

Spôsob a) - *n*-BuLi

Do roztoku 5-bróm-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydro-izobenzofuránu (9 g, 0,024 mol) v *terc*-butylmetyléteri (150 ml) sa pridal *n*-BuLi (1,6M v hexánoch, 40 ml) pri teplote od -78 °C do -65 °C. Teplota roztoku sa nechala vzrásť na -30 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom pridala do suchého tuhého CO_2 (50 g). Po pridaní sa zmes ponechala stáť pri teplote miestnosti 16 hodín. Prchavé zložky sa odstránili vo vákuu a zvyšok sa vložil do vody (100 ml). pH sa upravilo na 5,5 pridaním HCl (vodný roztok, 4N). Vodná fáza sa extrahovala s toluénom (100 ml). Toluén sa odstránil vo vákuu a v nadpise uvedená zlúčenina sa získala ako olej. Výťažok 7,5 g.

Spôsob a) - trialkylmagnézium

n-BuLi (20 ml, 1,6M v hexáne) sa pridal do roztoku izopropylmagnézium-chloridu (8,0 ml, 2M v dietyléteri) v THF (25 ml) pri teplote 0 °C. Výsledná zmes sa miešala pri teplote 0 °C 1 hodinu, potom sa ochladila na -78 °C a pridal sa roztok 5-bróm-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydro-izobenzofuránu (5,0 g, 13,0 mmol) v THF (25 ml). Zmes sa nechala zahriať na teplotu -10 °C počas 1 hodiny, potom sa ochladila opäť na -78 °C a pridal sa CO_2 (5,7 g, 130 mmol). Zmes sa nechala zohriať na teplotu miestnosti a potom sa odparila. Iónovo-výmenná chromatografia zvyšku (Dowex^R-50, kyslá forma) eluovaním s 1M NH_3 poskytla produkt ako hustý olej.

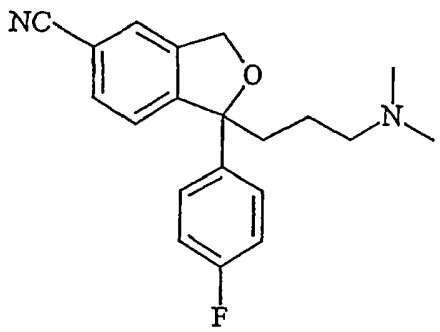
Príklad 2

5-Kyano-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydroizobenzofurán (Citalopram, voľná báza)

5-Karboxy-1-(4-fluórfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-1,3-dihydroizobenzofurán (5 g, 0,015 mol) a sulfamid (1,65 g, 0,017 mol) sa rozpustili v sulfolane (15 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (2,25 g, 0,019 mol) a teplota reakčnej zmesi sa nechala vzrásť na 130 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom nechala ochladiť na 75 °C a pridala sa voda (25 ml). Teplota sa udržovala na 75 °C 15 minút a potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti. pH sa upravilo na 9 hydroxidom amónnym a potom sa pridal *n*-heptán (75 ml). Teplota sa nechala vzrásť na 70 °C a potom sa izolovala horúca *n*-heptánová vrstva, z ktorej sa za chladenia vykryštalizovala v nadpise uvedená zlúčenina. Výťažok 3,77 g. Čistota (HPLC píková plocha) > 97 %.

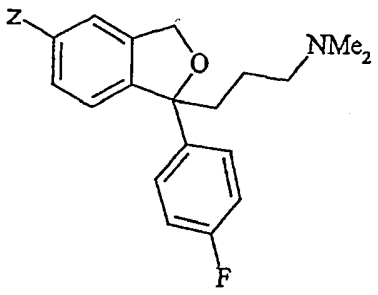
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy citalopramu vzorca I



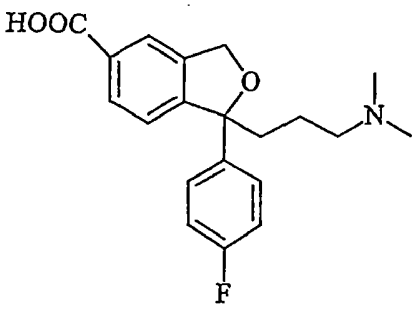
(I)

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje:
konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,
na zlúčeninu vzorca IV



(IV)

po čom nasleduje konverzia zlúčeniny vzorca IV na citalopram.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na

i) zlúčeninu vzorca IV pôsobí dehydratačným činidlom a sulfónamidom všeobecného vzorca H_2N-SO_2-R, kde R je:

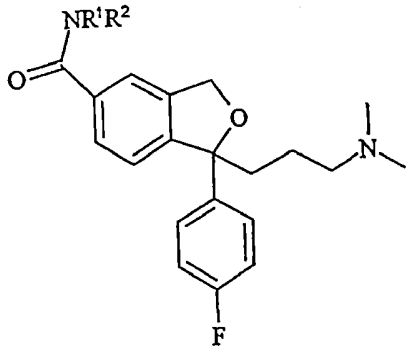
a) nesubstituovaný alebo substituovaný NH_2, alebo C_{1-6}alkyloxy,

b) aryloxy alebo heteroaryloxy voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxyskupinou, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, alebo

c) aryl alebo heteroaryl voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxyskupinou, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkyalminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

alebo sa

ii) zlúčenina vzorca IV konvertuje na príslušný amid všeobecného vzorca V



(V)

kde R^1 a R^2 sú nezávisle vodík, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej aryl a heteroaryl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, aryloxy, aryl-C_{1-6}alkoxy alebo trisubstituovaný silyl, kde substituenty sú nezávisle C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo aryl-C_{1-6}alkyl,

a potom sa na amid všeobecného vzorca V pôsobí dehydratačným činidlom za vzniku citalopramu vo forme bázy alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

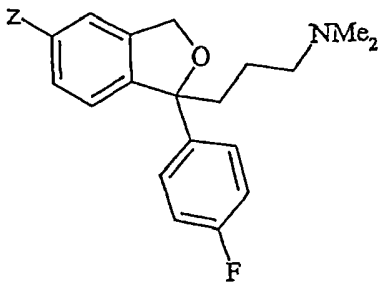
3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na zlúčeninu vzorca IV sa pôsobí $SOCl_2$ a sulfónamidom.

4. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakcia sa uskutočňuje v sulfolane.

5. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na zlúčeninu vzorca IV sa pôsobí $POCl_3$ a *terc*-butylamínom.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca IV sa získa tak, že sa na

i) zlúčeninu všeobecného vzorca VIII

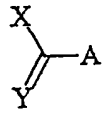


(VIII)

kde Z je halogén,

pôsobí Mg alebo organolítiovou zlúčeninou, napríklad *n*-BuLi, alebo organokovovým komplexom vytvoreným z Mg a/alebo Mn a/alebo Li a alkylových alebo arylových skupín za vzniku prvého medziproduktu;

ii) následne sa na prvý medziprodukt pôsobí CO_2, CS_2 alebo zlúčeninou všeobecného vzorca IX



(IX)

kde A a X sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluór-

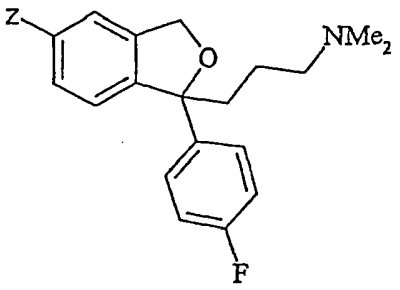
metylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}-alkyl-aminoskupinou;

Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

za vzniku druhého medziproduktu;

iii) a následne sa na druhý medziprodukt pôsobí vodou, hydroxidom ako je NaOH, alebo vodným roztokom kyseliny.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca IV sa získa väzbovou reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII

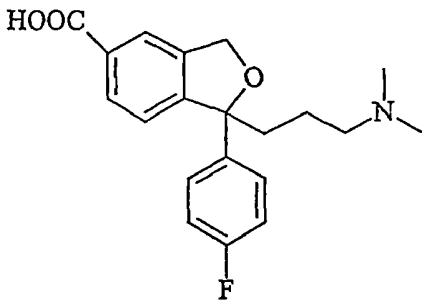


(VIII)

kde Z je Br alebo I,

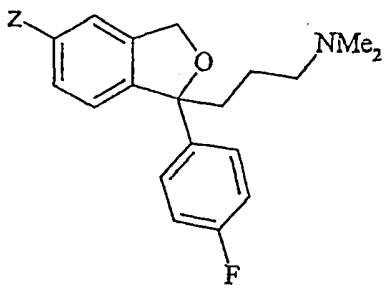
s voliteľne substituovanou vinylovou alebo acetylénovou skupinou v prítomnosti kovového katalyzátora, ako je napríklad katalyzátor na báze niklu alebo paládia, po čom nasleduje oxidácia vinylovej alebo acetylénovej skupiny na karboxyskupinu za vzniku zlúčeniny vzorca IV.

8. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca IV



(IV)

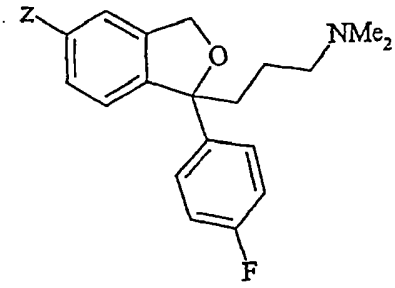
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje
konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

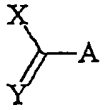
kde Z je halogén,
na zlúčeninu vzorca IV.

9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca IV sa získa tak, že sa na
i) zlúčeninu všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,
pôsobí Mg alebo organolítiovou zlúčeninou, napríklad *n*-BuLi, alebo organokovovým komplexom vytvoreným z Mg a/alebo Mn a/alebo Li a alkylových alebo arylových skupín za vzniku prvého medziproduktu;
ii) následne sa na prvý medziprodukt pôsobí CO_2, CS_2 alebo zlúčeninou všeobecného vzorca IX



(IX)

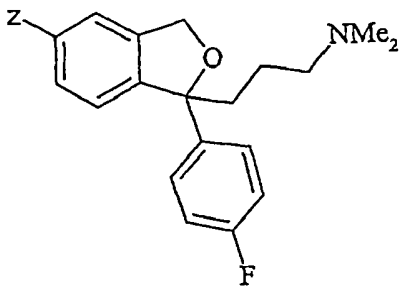
kde A a X sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}-alkylaminoskupinou;

Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

za vzniku druhého medziproduktu;

iii) a následne sa na druhý medziprodukt pôsobí vodou, hydroxidom ako je NaOH, alebo vodným roztokom kyseliny.

10. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca IV sa získa väzbovou reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII

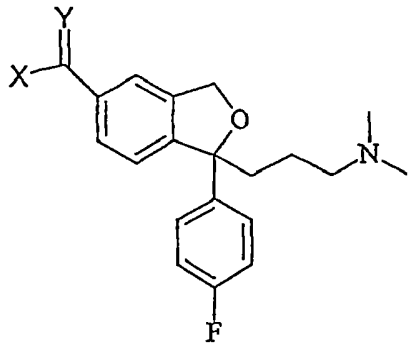


(VIII)

kde Z je Br alebo I,

s voliteľne substituovanou vinylovou alebo acetylénovou skupinou v prítomnosti kovového katalyzátora, ako je napríklad katalyzátor na báze niklu alebo paládia, po čom nasleduje oxidácia vinylovej alebo acetylénovej skupiny na karboxyskupinu za vzniku zlúčeniny vzorca IV.

11. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca VII



(VII)

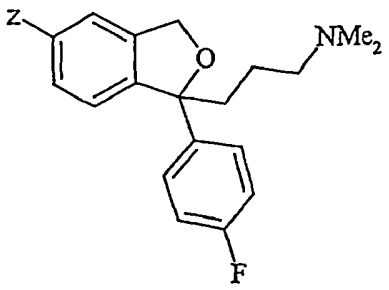
kde

kde X je vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl a benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}-alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje

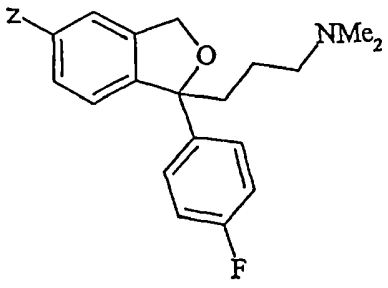
konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



(VIII)

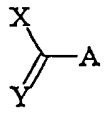
kde Z je halogén,
na zlúčeninu všeobecného vzorca VII.

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca VII sa získa tak, že sa na
i) zlúčeninu všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Z je halogén,
pôsobí Mg alebo organolítiovou zlúčeninou, napríklad *n*-BuLi, alebo organo-kovovým komplexom vytvoreným z Mg a/alebo Mn a/alebo Li a alkylových alebo arylových skupín za vzniku prvého medziproduktu;
ii) následne sa na prvý medziprodukt pôsobí CO_2, CS_2 alebo zlúčeninou všeobecného vzorca IX



(IX)

kde A a X sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, CN, OR^5 alebo SR^6, kde R^5 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou, NR^7R^8, kde R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-6}alkylu, arylu, heteroarylu alebo benzylu a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}-alkylaminoskupinou;
Y je O, S alebo NR^9, kde R^9 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6}alkyl, aryl, heteroaryl alebo benzyl a každý z C_{1-6}alkylu, arylu heteroarylu alebo benzylu je nesubstituovaný alebo substituovaný halogénom, C_{1-4}alkylom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4}alkoxylom, trifluórmetylom, nitroskupinou, aminoskupinou, C_{1-4}alkylaminoskupinou alebo di-C_{1-4}alkylaminoskupinou;
za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

13. Citalopram vo forme bázy alebo akejkoľvek jej prijateľnej soli pripraviteľný spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje citalopram vo forme bázy alebo jej akejkoľvek prijateľnej soli podľa nároku 13.