(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 806 085**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **01 03245**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 307/81,** A 61 K 31/343, A 61 P 25/24

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 09.03.01.

(30) **Priorité :** 13.03.00 DK 00000404.

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 14.09.01 Bulletin 01/37.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *H. LUNDBECK A/S* — DK.

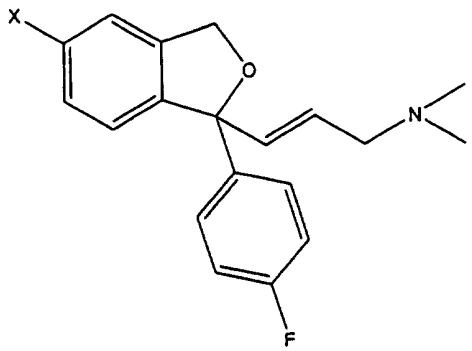
(72) **Inventeur(s) :** PETERSEN HANS.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** CABINET PLASSERAUD.

(54) PROCEDE DE PREPARATION DU CITALOPRAM.

(57) La présente invention a pour objet un procédé de préparation du citalopram comprenant la réduction d'un composé de formule (III):



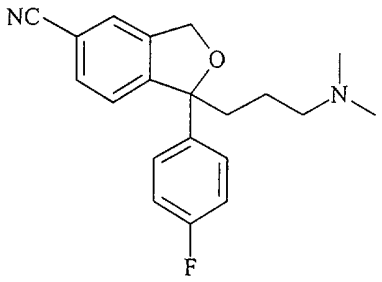
dans laquelle X est un groupe cyano ou un groupe qui peut être converti en un groupe cyano, et, si X n'est pas un groupe cyano, suivie de la conversion de X en un groupe cyano.

FR 2 806 085 - A1

PROCEDE DE PREPARATION DU CITALOPRAM

La présente invention est relative à un procédé de préparation du médicament antidépresseur bien connu le citalopram, à savoir le 1-[3-(diméthyl-amino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranne carbonitrile.

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



C'est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine; 5-HT) agissant centralement, ayant par conséquent des activités antidépressives. L'activité antidépressive du composé a été rapportée dans plusieurs publications, par exemple J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, *6,* 277-295 et A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, *75,* 478-486. Le composé a de plus été décrit comme ayant des effets dans le traitement de la démence et des affections cérébro-vasculaires, voir la demande de brevet EP-A-474580.

Le citalopram a d'abord été décrit dans le brevet DE 2.657.013, correspondant au brevet US-A-4,136,193. Cette publication de brevet décrit la préparation du citalopram par un procédé, et présente schématiquement un autre procédé qui peut être utilisé pour la préparation du citalopram.

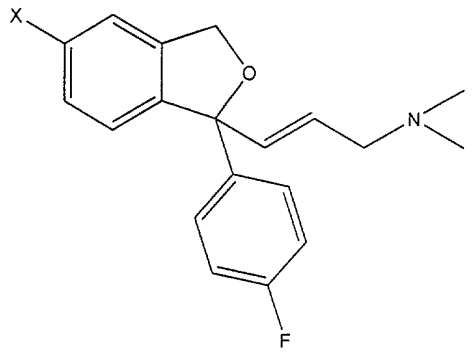
Suivant le procédé décrit, on fait réagir le 1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranne carbonitrile avec du chlorure de 3-(N,N-diméthylamino)propyle en présence de méthylure de méthylsulfinyle comme agent de condensation. On prépare le composé de départ à partir du dérivé 5-bromo correspondant par réaction avec du cyanure cuivreux.

La demande de brevet internationale n° WO 98/019511 décrit un procédé de fabrication du citalopram dans lequel on soumet un composé 4-(cyano, alkyloxycarbonyl ou alkylaminocarbonyl)-2-hydroxyméthylphényl-(4-fluorophényl)méthanol à une fermeture cyclique. Le 5-(alkyloxycarbonyl ou alkylaminocarbonyl)-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuranne résultant est converti en le dérivé 5-cyano correspondant et le dérivé 5-cyano est alors alkylé avec un halogénure de (3-diméthylamino)propyle afin d'obtenir du citalopram.

On a à présent constaté d'une façon surprenante que le citalopram pouvait être fabriqué par un nouveau procédé favorable dans lequel le 5-cyano-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuranne est alkylé avec un composé qui peut être converti en un groupe diméthylaminopropyle.

Le procédé d'alkylation suivant l'invention est particulièrement avantageux parce que la formation de sous-produits par polymérisation de l'agent alkylant est évitée de sorte qu'une diminution de la quantité de réactif alkylant utilisé est rendue possible. Le procédé de l'invention donne également des rendements élevés.

La présente invention est relative à un procédé de préparation du citalopram, comprenant la réduction d'un composé de formule (III) :

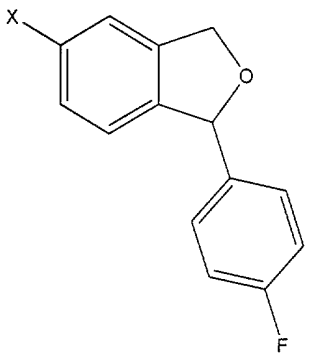


(III)

dans laquelle X est un groupe cyano ou un groupe qui peut être converti en un groupe cyano,

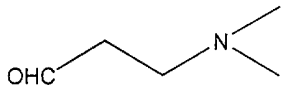
et, lorsque X n'est pas un groupe cyano, suivie de la conversion de X en un groupe cyano, et l'isolement du citalopram sous la forme de la base ou d'un sel d'addition acide pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le composé de formule (III) peut être préparé par la réaction d'un composé de formule (I) :



(I)

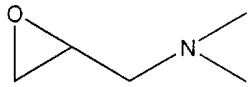
dans laquelle X est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (IIa) :



(IIa)

et, si X n'est pas un groupe cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano.

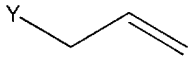
Selon un second mode de réalisation, le composé de formule (III) peut être préparé par la réaction d'un composé de formule (I) avec un composé de formule (IIb) :



(IIb)

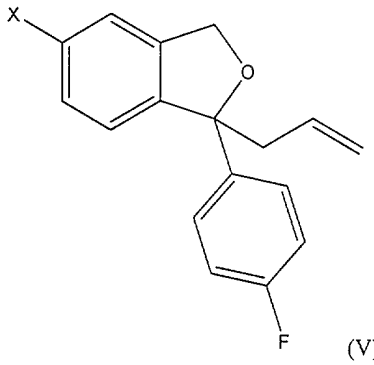
et, si X n'est pas un groupe cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano.

Dans un troisième mode de réalisation, le composé de formule (III) est préparé par la réaction d'un composé de formule (I) avec un composé de formule (IIc) :



(IIc)

dans laquelle Y est un groupe partant approprié, pour former un composé de formule (V) :



(V)

et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une peroxydation de la double liaison pour former un époxyde et, si X n'est pas un cyano, suivie éventuellement de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une réaction avec de la diméthylamine ou un sel de celle-ci suivie d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano.

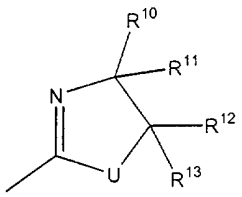
Suivant un autre aspect, la présente invention a pour objet les nouveaux intermédiaires de formules générales (III) et (V).

Suivant encore un autre aspect, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique antidépressive comprenant du citalopram fabriqué par le procédé de l'invention.

Des groupes partants Y appropriés peuvent être un halogénure ou un sulfonate de formule $-O-SO_2-R^0$, dans laquelle R^0 est un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, ou aryle ou aralkyle éventuellement substitué par alkyle. Habituellement, R^0 est du méthyle ou du p-méthylphényle.

Des groupes X, qui peuvent être convertis en un groupe cyano, peuvent être choisis parmi les halogènes, les groupes $-O-SO_2-(CF)_n-CF_3$ où n est égal à 0-8, -CHO, -COOR', -CONR'R", -NHR''' dans lesquels R' et R" sont l'hydrogène ou un

groupe alkyle, alcényle ou alcynyle, ou aryle ou aralkyle éventuellement substitué par alkyle et R''' est l'hydrogène ou un groupe alkylcarbonyle ou bien X est un groupe oxazoline ou thiazoline de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle U représente O ou S;

R^{12}-R^{13} sont chacun choisis indépendamment parmi l'hydrogène et les groupes alkyle, ou bien R^{12} et R^{13} forment ensemble une chaîne alkylène en C_2-C_5 en formant ainsi un noyau spiro; R^{10} est choisi parmi l'hydrogène et les groupes alkyle, R^{11} est choisi parmi l'hydrogène, les groupes alkyle, un groupe carboxy ou un groupe précurseur de celui-ci, ou bien R^{10} et R^{11} forment ensemble une chaîne alkylène en C_2-C_5 en formant ainsi un noyau spiro.

X peut être tout autre groupe qui peut être converti en un groupe cyano.

L'étape d'alkylation dans laquelle on fait réagir le composé de formule I avec un composé de formule (IIa), (IIb) ou (IIc) est d'une façon appropriée réalisée par traitement du composé de formule (I) avec une base telle que, par exemple, la LDA (diisopropylamine de lithium), le LiHMDS (hexaméthyldisilazane de lithium), le NaH, le NaHMDS (hexaméthylidisilazane de sodium) et des alcoolates métalliques tels que NaOMe, KOMe, LiOMe, NaO*tert*Bu, KO*tert*Bu et LiO*tert*Bu dans un solvant organique aprotique tel que le THF (tétrahydrofuranne), le DMF (diméthyl-formamide), la NMP (N-méthylpyrrolidone), des éthers tels que l'éther diéthylique ou le dioxalane, le toluène, le benzène ou des alcanes et leurs mélanges. On fait alors réagir l'anion formé avec un composé de formule (IIa), (IIb) ou (IIc).

La réaction du composé de formule (I) avec un composé de formule (IIa), (IIb) ou (IIc) est d'une façon appropriée réalisée sous des conditions non aqueuses.

La déshydratation de l'alcool intermédiaire, formé par la réaction du composé de formule (I) avec un composé de formule (IIa) ou (IIb), pour former un

composé de formule (III) peut être réalisée avec un agent déshydratant approprié quelconque, par exemple avec de l'acide p-toluènesulfonique dans du toluène ou avec du $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5, des acides minéraux, etc.

La peroxydation de la double liaison alcène dans un composé de formule (V) pour former un époxyde peut être réalisée en utilisant du *tert*BuOOH, des acides organiques, du diméthyldioxirane, du NaOCl, de l'I_2/Ago, des micro-organismes, etc. Après la réaction avec de la diméthylamine ou un sel de celle-ci, le composé résultant est soumis à une déshydratation en utilisant un agent déshydratant approprié quelconque, par exemple avec de l'acide p-toluènesulfonique dans du toluène ou avec du $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5, des acides minéraux, etc.

La réduction du composé de formule (III) est d'une façon appropriée réalisée en présence de Pd/C, Pt/C ou Rh/C comme catalyseur.

Lorsque X est un halogène ou un groupe CF_3-$(CF_2)_n$-SO_2-O- dans lequel n est égal à 0-8, la conversion en un groupe cyano peut être réalisée par la réaction avec une source de cyanure, par exemple KCN, NaCN, CuCN, $Zn(CN)_2$ ou $(R^{15})_4NCN$, où $(R^{15})_4$ représente quatre groupes, qui peuvent être identiques ou différents, et qui sont choisis parmi l'hydrogène et les groupes alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, en présence d'un catalyseur au palladium et d'une quantité catalytique de Cu^+ ou Zn^{2+}, ou avec $Zn(CN)_2$ en présence d'un catalyseur au palladium. La conversion d'un composé dans lequel X est un halogène ou un groupe CF_3-$(CF_2)_n$-SO_2-O-, dans lequel n est égal à 0-8, par la réaction avec une source de cyanure en présence d'un catalyseur au palladium, peut être réalisée comme décrit dans la demande de brevet WO 0013648.

Lorsque X est Cl ou Br, la conversion en un groupe cyano peut également être réalisée par la réaction avec une source de cyanure, par exemple KCN, NaCN, CuCN, $Zn(CN)_2$ ou $(R^{15})_4NCN$, où $(R^{15})_4$ représente quatre groupes, qui peuvent être identiques ou différents, et sont choisis parmi l'hydrogène et les groupes alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, en présence d'un catalyseur au nickel. La conversion d'un composé dans lequel X est un halogène ou un groupe CF_3-$(CF_2)_n$-SO_2-O-, dans lequel n est égal à 0-8, par la réaction avec une source de cyanure en présence d'un

catalyseur au nickel, peut être réalisée comme décrit dans la demande de brevet WO 001192.

Les réactions peuvent être réalisées dans un solvant approprié quelconque comme décrit par Sakakibara et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985-1990, (1988). Des solvants avantageux sont l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le THF, le DMF ou le NMP.

Lorsque X est une oxazoline ou une thiazoline de la formule (VI), la conversion en un groupe cyano peut être réalisée comme décrit dans la demande de brevet WO 0023431.

Lorsque X est CHO, la conversion en un groupe cyano peut être réalisée par la conversion du groupe formyle en un groupe oxime ou similaire par réaction avec un réactif R^{16}-V-NH_2, dans lequel R^{16} est de l'hydrogène ou un groupe alkyle, aryle ou hétéroaryle et V est O, N ou S, suivie d'une déshydratation avec un agent déshydratant ordinaire, par exemple le chlorure de thionyle, l'anhydride acétique/pyridine, la pyridine/HCl ou le pentachlorure de phosphore. Des réactifs R^{16}-V-NH_2 avantageux sont l'hydroxylamine et les composés dans lesquels R^{16} est un groupe alkyle ou aryle et V est N ou O.

Lorsque X est un groupe -COOH, la conversion en un groupe cyano peut être réalisée via le chlorure d'acide ou l'ester correspondant et l'amide.

Le chlorure d'acide est d'une façon appropriée obtenu par traitement de l'acide avec $POCl_3$, PCl_5 ou $SOCl_2$ sans solvant ou dans un solvant approprié, tel que le toluène ou du toluène comprenant une quantité catalytique de N,N-diméthylformamide. L'ester est obtenu par traitement de l'acide avec un alcool, en présence d'un acide, avantageusement un acide minéral ou un acide de Lewis, tel que HCl, H_2SO_4, $POCl_3$, PCl_5 ou $SOCl_2$. Ou bien, l'ester peut être obtenu à partir du chlorure d'acide par la réaction avec un alcool. L'ester ou le chlorure d'acide est alors converti en un amide par amidation avec de l'ammoniac ou une alkylamine, avantageusement la t-butyl-amine.

La conversion en amide peut également être obtenue par la réaction de l'ester avec de l'ammoniac ou une alkylamine sous pression et chauffage.

Le groupe amide est alors converti en un groupe cyano par déshydratation. L'agent déshydratant peut être un agent déshydratant approprié quelconque et l'agent optimal peut aisément être déterminé par un homme de l'art. Des exemples d'agents déshydratants appropriés sont $SOCl_2$, $POCl_3$ et PCl_5, avantageusement le $SOCl_2$.

Suivant une forme de réalisation particulièrement avantageuse, on fait réagir l'acide carboxylique avec un alcool, avantageusement de l'éthanol, en présence de $POCl_3$, afin d'obtenir l'ester correspondant, que l'on fait ensuite réagir avec de l'ammoniac pour donner l'amide correspondant, que l'on fait à son tour réagir avec $SOCl_2$ dans du toluène comprenant une quantité catalytique de N,N-diméthylformamide.

Ou bien, on peut faire réagir un composé dans lequel X est -COOH avec du chlorosulfonyl isocyanate afin de former le nitrile, ou le traiter avec un agent déshydratant et un sulfonamide comme décrit dans la demande de brevet WO 0044738.

Lorsque X représente un groupe -NHR''' dans lequel R''' est de l'hydrogène, la conversion en cyano est avantageusement réalisée par diazotation et suivie d'une réaction avec CN^-. Le plus avantageusement, on utilise $NaNO_2$ et CuCN et/ou NaCN. Lorsque R''' est un groupe alkylcarbonyle, le composé est initialement soumis à une hydrolyse pour obtenir ainsi le composé correspondant dans lequel R''' est H, qui est alors converti comme décrit ci-dessus. L'hydrolyse peut être réalisée en milieu acide ou basique.

Les composés de départ de formule (I) dans laquelle X est un halogène peuvent être préparés comme décrit dans le brevet GB 1526331, les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupe $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés décrits dans la demande de brevet WO 99/00640, les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupe oxazoline ou thiazoline peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés décrits dans la demande de brevet WO 0023431, les composés de formule (I) dans laquelle X est du formaldéhyde peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés décrits dans la demande de brevet WO 99/30548, les composés de formule (I) dans

laquelle X est un groupe -COOH ainsi que leurs esters et amides peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés décrits dans la demande de brevet WO 98/19511 et les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupe -NHR''' peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés décrits dans la demande de brevet WO 98/19512.

Les conditions de réaction, solvants, etc., utilisés pour les réactions décrites ci-dessus sont des conditions conventionnelles pour ces réactions et peuvent être aisément déterminées par un homme de l'art.

La matière de départ de formule (I), dans laquelle X est un groupe cyano, peut être préparée comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4,136,193 ou comme décrit dans la demande de brevet WO 98/019511.

Les composés de formule (IIa), (IIb) et (IIc) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés à partir de matières de départ disponibles dans le commerce en utilisant des techniques conventionnelles.

Le citalopram est sur le marché comme médicament antidépresseur sous la forme du racémate. Toutefois, dans le futur proche, l'énantiomère S actif du citalopram sera également introduit sur le marché.

Le S-citalopram peut être préparé par séparation des isomères optiquement actifs par chromatographie.

Tout au long de la description et des revendications, le terme alkyle se réfère à un groupe alkyle ramifié ou non ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, 1-propyle, 2-propyle, 1-butyle, 2-butyle, 2-méthyl-2-propyle, 2,2-diméthyl-1-éthyle et 2-méthyl-1-propyle.

D'une façon similaire, alcényle et alcynyle désignent respectivement de tels groupes comportant de 2 à 6 atomes de carbone, avec respectivement une double liaison ou triple liaison, tels que éthényle, propényle, butényle, éthynyle, propynyle et butynyle.

Le terme aryle se réfère à un groupe aromatique carbocyclique mono- ou bicyclique, tel que phényle et naphtyle, en particulier le phényle.

Le terme aralkyle se réfère à aryl-alkyle, dans lequel aryle et alkyle sont tels que définis précédemment.

Aryle et aralkyle éventuellement substitués par alkyle se réfèrent à des groupes aryle et aralkyle qui peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs groupes alkyle.

Halogène signifie chloro, bromo ou iodo.

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

Les sels d'addition acide du citalopram peuvent être préparés par des méthodes connues dans la technique. On fait réagir la base avec la quantité calculée d'acide dans un solvant miscible à l'eau, tel que l'acétone ou l'éthanol, avec un isolement ultérieur du sel par concentration et refroidissement, ou avec un excès de l'acide dans un solvant non miscible à l'eau, tel que l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane, le sel se séparant spontanément.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être administrées par une voie appropriée quelconque et sous une forme appropriée quelconque, par exemple oralement sous la forme de comprimés, capsules, poudres ou sirops ou parentéralement sous la forme de solutions stériles pour injection usuelles.

Les formulations pharmaceutiques de l'invention peuvent être préparées par des méthodes conventionnelles dans la technique. Par exemple, on peut préparer des comprimés en mélangeant l'ingrédient actif avec des adjuvants et/ou diluants

ordinaires et ensuite en comprimant le mélange dans une machine à fabriquer des comprimés conventionnelle. Des exemples d'adjuvants ou diluants sont l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, le talc, le stéarate de magnésium, la gélatine, le lactose, les gommes et analogues. On peut utiliser tout autre adjuvant ou additif, agent colorant, agent aromatisant, agent de conservation, etc., pour autant qu'il soit compatible avec les ingrédients actifs.

On peut préparer des solutions pour injections en dissolvant l'ingrédient actif et les additifs éventuels dans une partie du solvant pour injection, avantageusement de l'eau stérile, en ajustant la solution au volume désiré, en stérilisant la solution et en la versant dans des ampoules ou fioles appropriées. On peut ajouter tout additif approprié habituellement utilisé dans la technique, tel que des agents de tonicité, des agents de conservation, des antioxydants, etc.

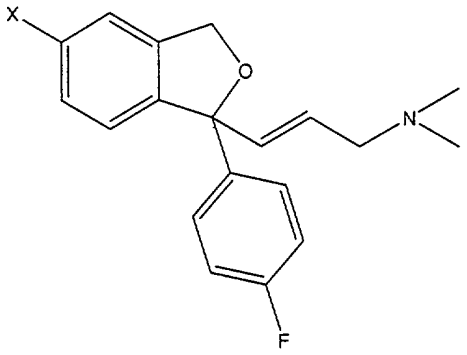
L'invention est de plus illustrée par l'Exemple suivant.

Exemple 1

Une solution de 1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuranne-5-carbonitrile (4,8 g; 0,02 mole) dans du THF (50 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de LDA [butyl lithium 1,6M (15 ml), diisopropylamine : 2,6 g] à -30°C sous une atmosphère d'azote. Après agitation à -30°C pendant 10 minutes, on a ajouté goutte à goutte une solution d'un composé de formule (IIa), (IIb) ou (IIc) (0,02 mole) dans du THF (25 ml) et on a laissé le mélange se réchauffer à la température ambiante et on l'a agité pendant 60 minutes supplémentaires. Le produit de réaction a alors été coupé avec de la glace, extrait avec du toluène (3x50 ml), lavé à l'eau (50 ml) et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant des mélanges de n-heptane/EtOAc comme éluant.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du citalopram, comprenant la réduction d'un composé de formule (III) :

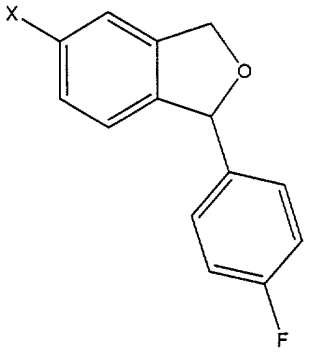


(III)

dans laquelle X est un groupe cyano ou un groupe qui peut être converti en un groupe cyano,

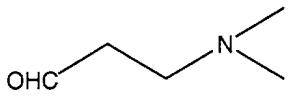
et, lorsque X n'est pas un groupe cyano, suivie d'une conversion de X en un groupe cyano, et l'isolement du citalopram sous la forme de la base ou d'un sel d'addition acide pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

2. Procédé suivant la revendication 1, dans lequel le composé de formule (III) est préparé par la réaction d'un composé de formule (I) :



(I)

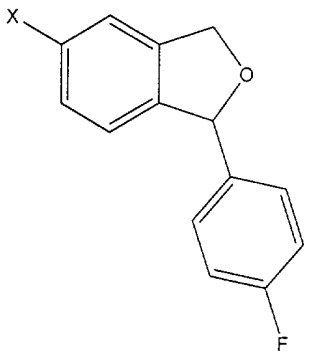
dans laquelle X est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (IIa) :



(IIa)

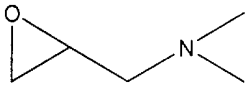
et, si X n'est pas un groupe cyano, éventuellement suivie d'une conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie d'une conversion du groupe X en un groupe cyano.

3. Procédé suivant la revendication 1, dans lequel le composé de formule (III) est préparé par la réaction d'un composé de formule (I) :



(I)

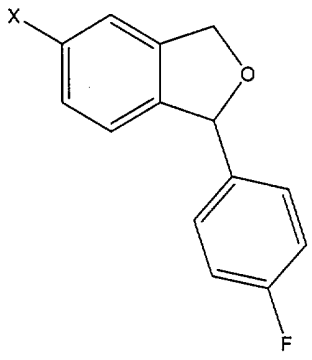
dans laquelle X est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (IIb) :



(IIb)

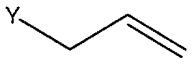
et, si X n'est pas un groupe cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un groupe cyano, éventuellement suivie d'une conversion du groupe X en un groupe cyano.

4. Procédé suivant la revendication 1, dans lequel le composé de formule (III) est préparé par la réaction d'un composé de formule (I) :



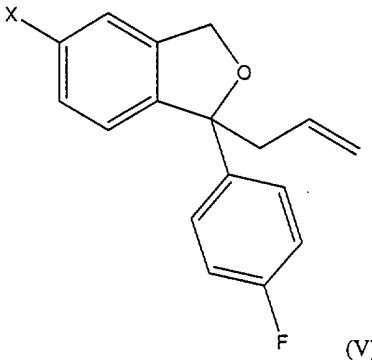
(I)

dans laquelle X est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (IIc) :



(IIc)

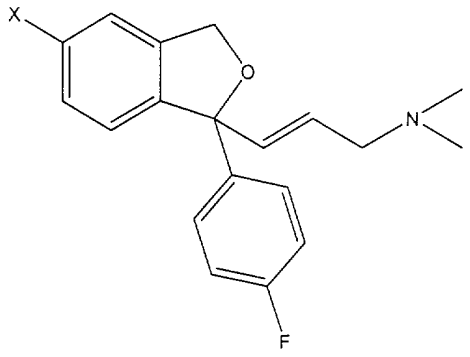
dans laquelle Y est un groupe partant approprié, pour former un composé de formule (V) :



(V)

et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano, et ensuite d'une peroxydation de la double liaison pour former un époxyde et réaction avec de la diméthylamine ou un sel de celle-ci suivie d'une déshydratation pour former un composé de formule (III) et, si X n'est pas un cyano, éventuellement suivie de la conversion du groupe X en un groupe cyano.

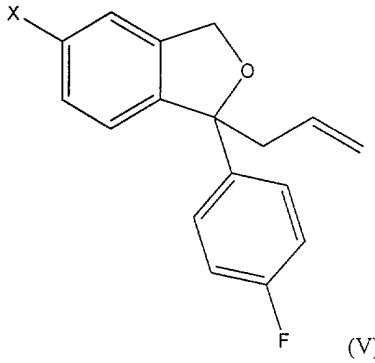
5. Composé ayant la formule (III) :



(III)

dans laquelle X est un groupe cyano ou un groupe qui peut être converti en un groupe cyano, ou un sel d'addition acide de celui-ci.

6. Composé ayant la formule (V) :



(V)

dans laquelle X est un groupe cyano ou un groupe qui peut être converti en un groupe cyano, ou un sel d'addition acide de celui-ci.

7. Composition pharmaceutique antidépressive comprenant du citalopram fabriqué par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.