



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020741A A2

HR P20020741A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 307/87**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 10.09.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/DK01/00149

Datum podnošenja međunarodne prijave 07.03.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/68628

Datum međunarodne objave 20.09.2001.

(31) Broj prve prijave: PA 2000 00404 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.03.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK

(71) Podnositelj prijave:

H.Lundbeck A/S, 9, Ottiliavej, 2500 Valby-Copenhagen, DK

(72) Izumitelj:

Hans Petersen, Guldagervej 11, 2720 Vanlose, DK

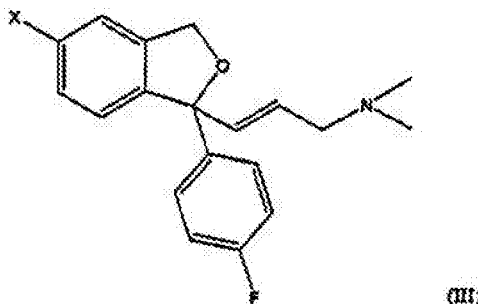
(74) Punomoćnici:

Augustin LUKAČEVIĆ, Zagreb, HR
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

NAČIN PRIPRAVE CITALOPRAMA

(57) Sažetak:



Ovaj se izum odnosi na način pripreme citaloprama koji se sastoji od redukcije spoja formule (III), u kojoj je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu, a ako X nije cijano grupa, za njom slijedi konverzija X-a u cijano grupu.

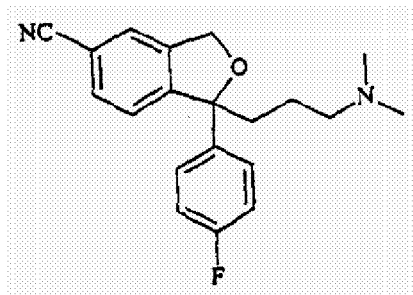
HR P20020741A A2

OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na način priprave dobro poznatog antidepresiva citaloprama, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrila.

Prethodno stanje struke

Citalopram je dobro poznati antidepresiv koji se već nekoliko godina nalazi na tržištu i koji ima sljedeću strukturu:



To je selektivni, centralno djelujući inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-hidroksitriptamin; 5-HT), pa prema tome ima antidepresivno djelovanje. Antidepresivno djelovanje tog spoja opisano je u nekoliko publikacija, npr. J. Hyttel *Prog. Neuro-Phychofarmacol. & Biol. Psychiat.* **1982.**, 6, 277-295 i A. Gravem *Acta Psychiatr. Scand.* **1987.**, 75, 478-486. Osim toga, pokazalo se da taj spoj ima učinka u liječenju demencije i cerebrovaskularnih poremećaja, EP-A-474580.

Citalopram je prvi put opisan u DE 2,657,013, što odgovara US 43,136,193. Objava tog patenta opisuje pripravu citaloprama na jedan način i naznačuje daljnji način koji se može koristiti za pripravu citaloprama.

Prema opisanom postupku, na odgovarajući 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran-karbonitril reagira se s 3-(N,N-dimetilamino)propil-kloridom uz prisutnost metilsulfinilmeti-da kao kondenzirajućeg agensa. Početni materijal pripravljen je iz odgovarajućeg 5-bromo derivata reakcijom s bakrenim cijanidom.

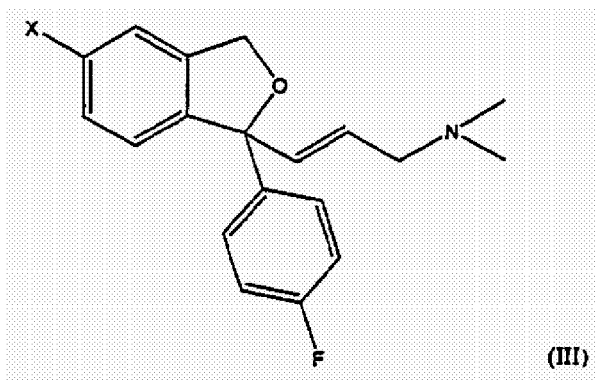
Međunarodna patentna prijava br. WO 98/019511 opisuje postupak za proizvodnju citaloprama u kojem se 4-(cijano, alkiloksikarbonil ili alkilaminokarbonil)-2-hidroksimetil-fenil-(4-fluorofenil)metanol podvrgava zatvaranju prstena. Dobiveni 5-(alkiloksikarbonil ili alkilaminokarbonil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroizobenzofuran konvertira se u odgovarajući 5-cijano derivat, a taj se 5-cijano derivat zatim alkilira s (3-dimetilamino) propilhalogenidom kako bi se dobio citalopram.

Sada se, nenadano, pokazalo da se citalopram može proizvesti novim, pogodnim postupkom u kojem se 5-cijano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroizobenzofuran alkilira sa spojem koji se može konvertirati u dimetilaminopropilnu grupu.

Postupak alkilacije prema ovom izumu ima posebnu pogodnost jer je izbjegnuto stvaranje nusproizvoda uslijed polimerizacije alkilirajućeg agensa, čime je omogućeno smanjenje količine alkilirajućeg agensa koji će se rabiti. Postupak prema ovom izumu također omogućuje visoko iskorištenje.

Sažetak izuma

Ovaj se izum odnosi na način priprave citaloprama koji se sastoji od redukcije spoja formule

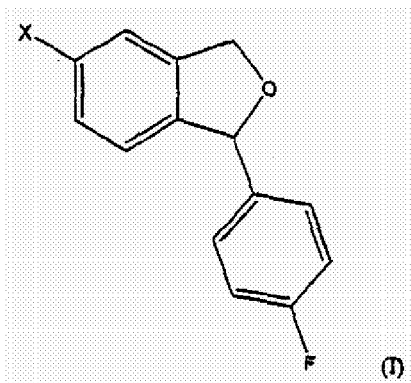


gdje je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu,

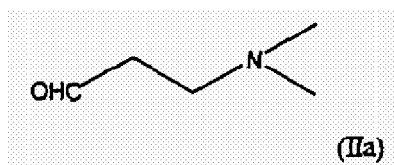
a kad X nije cijano grupa nakon toga slijedi konverzija X-a u cijano grupu, te izolacije baze citaloprama ili njezine farmaceutski prihvatljive kiselinske soli.

U jednoj izvedbi ovog izuma, spoj formule (III) može se pripraviti

reakcijom spoja formule

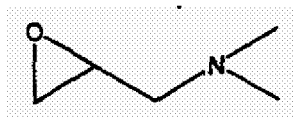


gdje je X prema gornjoj definiciji, sa spojem formule



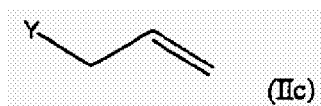
a ako X nije cijano nakon kojega opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu i zatim dehidracijom kako bi nastao spoj formule (III), te ako X nije cijano opcionalno konverzijom grupe X u cijano grupu.

U drugoj izvedbi, spoj formule (III) može se pripraviti reakcijom spoja formule (I) sa spojem formule

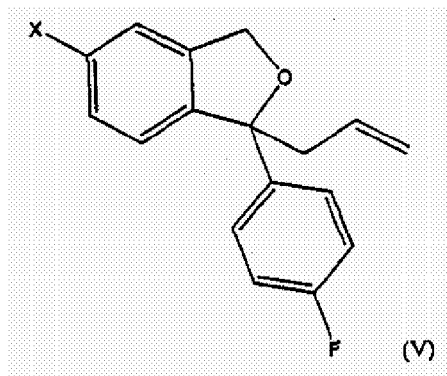


a ako X nije cijano, nakon kojega opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu, zatim dehidracijom radi stvaranja spoja formule (III) te ako X nije cijano opcionalnom konverzijom grupe X u cijano grupu.

U trećoj izvedbi spoj formule (III) pripravlja se reakcijom spoja formule (I) sa spojem formule



gdje je Y prikladni ostatak, kako bi nastao spoj formule



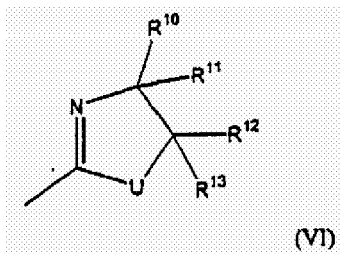
a ako X nije cijano nakon kojega opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu, peroksidacijom dvostruke veze radi stvaranja epoksida, te ako X nije cijano opcionalno konverzijom grupe X u cijano grupu, a zatim reakcijom s dimetilaminom ili njegovom soli te nakon toga dehidracijom radi stvaranja spoja formule (III) i ako X nije cijano opcionalno konverzijom grupe X u cijano grupu.

U drugom aspektu, ovaj izum nudi nove intermediere opće formule (III) i (V).

U još jednom aspektu, ovaj se izum odnosi na antidepresivnu farmaceutsku smjesu koja sadrži citalopram proizveden na način prema ovom izumu.

Prikladni ostaci Y mogu biti halogenid ili sulfonat formule $-O-SO_2-R^0$, u kojem je R^0 alkil, alkenil, alkinil ili opcionalno alkilom supstituirani aril ili aralkil. Uobičajeno je da R^0 bude metil ili p-metilfenil.

Grupe X koje se mogu konvertirati u cijano grupu mogu se odabrati iz halogena, $-O-SO_2-(CF)_n-CF_3$, gdje n predstavlja 0-8, $-CHO$, $-COOR'$, $-CONR'R''$, $-NHR'''$, pri čemu su R' i R'' vodik, alkil, alkenil ili alkinil ili opcionalno alkilom supstituirani aril ili aralkil, a R''' je vodik ili alkilkarbonil ili je X oksazolinska ili tiazolinska grupa formule



u kojoj U predstavlja O ili S;

$R^{12} - R^{14}$ su svaki neovisno odabrani iz vodika i alkila ili R^{12} i R^{13} zajedno čine C_{2-5} alkilenski lanac tvoreći time spiro prsten; R^{10} je odabran između vodika i alkila, R^{11} je odabran iz vodika, alkila, karboksi grupe ili njezinog izvora ili R^{10} i R^{11} zajedno čine C_{2-5} alkilenski lanac tvoreći time spiro prsten.

X može biti bilo koja druga grupa koja se može konvertirati u cijano grupu.

Postupak alkilacije kad se na spoj formule I reagira spojem formule (IIa), (IIb) ili (IIc) prikladno se obavlja tretiranjem spoja formule (I) bazom kao što je npr. LDA (litijev diizopropilamin), LiHMDS (heksametilidisilasan litij), NaH, NaHMDS (heksametilidisilasan natrij) i metalalkoksidima poput NaOMe, KOMe, LiOMe, Na*Otert*Bu, Ko*tert*Bu i Li*Otert*Bu u aprotičkom organskom otapalu poput THF (tetrahidrofuran), DMF (dimetilformamid), NMP (N-metilpirolidon), etera poput dietiletera ili dioksalana, toluena, benzena ili alkana i njegovih mješavina. Na tako dobiveni anion zatim se reagira spojem formule (IIa), (IIb) ili (IIc).

Reakcija spoja formule (I) sa spojem formule (IIa), (IIb) ili (IIc) prikladno se provodi u bezvodnim uvjetima.

Dehidracija intermediera alkohola, nastalog reakcijom spoja formule (I) sa spojem formule (IIa) ili (IIb) radi stvaranja spoja formule (III) može se provesti s bilo kojim prikladnim dehidrirajućim agensom, npr. s p-toluensulfonskom kiselinom u toluenu ili s mineralnim solima $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5 itd.

Peroksidacija alkenске dvostruke veze u spoju formule (V) radi stvaranja epoksida može se provesti pomoću *tert*BuOOH, organskih peracida, dimetildioksirana, NaOCl, I₂/Ago, mikroorganizama itd. Nakon reakcije s dimetilaminom ili njegovom soli dobiveni spoj se podvrgava dehidraciji pomoću bilo kojeg prikladnog dehidrirajućeg agensa, npr. pomoću p-toluensulfonske kiseline u toluenu ili pomoću, SOCl₂, POCl₃, PCl₅, mineralnih soli itd.

Redukcija spoja formule (III) prikladno se provodi uz prisutnost Pd/C, Pt/C ili Rh/C kao katalizatora.

Kad je X halogen ili CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, gdje je n 0-8, konverzija u cijano grupu može se provesti reakcijom s izvorom cijanida, npr. KCN, NaCN, CuCN, Zn(CN)₂ ili (R¹⁵)₄NCN, gdje (R¹⁵)₄ označava četiri grupe, koje mogu biti jednake ili različite, a odabrane su između vodika i ravnog lanca ili razgranatog alkila, uz prisutnost paladijeva katalizatora i katalitičke količine Cu⁺ ili Zn²⁺, ili sa Zn(CN)₂ uz prisutnost paladijeva katalizatora. Konverzija spoja u kojem je X halogen ili CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, gdje je n 0-8, reakcijom s izvorom cijanida uz prisutnost paladijeva katalizatora, može se provesti prema opisu u WO 0013648.

Kad X predstavlja Cl ili Br konverzija u cijano grupu također se može provesti reakcijom s izvorom cijanida, npr. KCN, NaCN, CuCN, Zn(CN)₂ ili (R¹⁵)₄NCN, gdje (R¹⁵)₄ označava četiri grupe, koje mogu biti jednake ili različite, a odabrane su iz vodika i ravnog lanca ili razgranatog alkila, uz prisutnost nikalnog katalizatora. Konverzija spoja u kojem je X halogen ili CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, gdje je n 0-8, reakcijom s izvorom cijanida uz prisutnost nikalnog katalizatora može se provesti prema opisu u WO 001192.

Reakcije se mogu provesti u bilo kojem odgovarajućem otapalu prema opisu u Sakakibara i sur. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1985-1990 (1988.). Preferirana otapala su acetonitril, etilacetat, THF, DMF ili NMP.

Kad je X oksazolin ili tiazolin formule (VI), konverzija u cijano grupu može se provesti prema opisu u WO 0023431.

Kad X predstavlja CHO, konverzija u cijano grupu može se provesti konverzijom formilne grupe u oksim ili sličnu grupu reakcijom s reagensom R¹⁶-V-NH₂, gdje je R¹⁶ vodik, alkil, aril ili heteroaril, a V je O, N ili S, nakon čega slijedi dehidracija s uobičajenim dehidrirajućim agensom, npr. tionilkloridom, octenim anhidridom/piridinom, piridinom/HCl ili fosforin pentakloridom.

Preferirani reagensi R¹⁶-V-NH₂ su hidroksilamin i spojevi u kojima je R¹⁶ alkil ili aril, a V je N ili O.

Kad X predstavlja -COOH konverzija u cijano grupu može se provesti preko odgovarajućeg kiselog klorida ili estera i amida.

Kiseli klorid uobičajeno se dobiva tretiranjem kiseline s POCl₃, PCl₅ ili SOCl₂ na suho ili u prikladnom otapalu, poput toluena ili toluena koji sadrži katalitičku količinu N,N-dimetilformamida. Ester se dobiva tretiranjem kiseline alkoholom, uz prisutnost kiseline, preferirano mineralne kiseline ili Lewisove kiseline poput HCl, H₂SO₄, POCl₃, PCl₅ ili SOCl₂. Alternativno, ester se može dobiti iz kiselog klorida reakcijom s alkoholom. Ester ili kiseli klorid zatim se amidacijom s amonijakom ili alkilaminom, preferirano t-butil aminom, konvertira u amid.

Konverzija u amid može se također provesti reakcijom estera s amonijakom ili analkilaminom pod tlakom i grijanjem.

Amidna grupa zatim se dehidracijom konvertira u cijano grupu. Dehidrirajući agens može biti bilo koji prikladan dehidrirajući agens, a optimalni agens može stručnjak lako odrediti. Primjeri prikladnih dehidrirajućih agensa su SOCl₂, POCl₃ i PCl₅, preferirano SOCl₂.

U posebno preferiranoj izvedbi, na karboksilnu kiselinu reagira se alkoholom, preferirano etanolom, uz prisutnost POCl₃, kako bi se dobio odgovarajući ester, na koji se zatim reagira amonijakom i tako dobije odgovarajući amid, na koji se zatim reagira sa SOCl₂ u toluenu koji sadrži katalitičku količinu N,N-dimetilformamida.

Alternativno se na spoj u kojem X predstavlja -COOH može reagirati klorosulfonil izocijanatom radi dobivanja nitrila ili se on može tretirati dehidrirajućim agensom i sulfonamidom prema opisu u WO 0044738.

Kad X predstavlja -NHR^{'''}, gdje je R^{'''} vodik, konverzija u cijano preferirano se obavlja diazotacijom nakon koje slijedi reakcija s CN⁻. Najviše se preferira uporaba NaNO₂ i CuCN i/ili NaCN. Kad je R^{'''} alkilkarbonil, spoj se najprije podvrgava hidrolizi, čime se dobiva odgovarajući spoj u kojem R^{'''} predstavlja H, koji se zatim konvertira prema gornjem opisu. Hidroliza se može provesti u kiselom ili lužnatom okolišu.

Početni materijal formule (I) u kojoj je X halogen može se pripremiti prema opisu u GB 1526331, spojevi formule (I) u kojoj X znači -O-SO₂-(CF₂)_n-CF₃ mogu se pripremiti analogno kao spojevi opisani u WO 99/00640, spojevi formule (I) u kojima je X oksazolinska ili tiazolinska grupa mogu se pripremiti analogno kao spojevi opisani u WO 0023431,

spojevi u kojima je X formaldehid mogu se pripremiti analogno kao spojevi opisani u WO 99/30548, spojevi u kojima X znači –COOH, te ester i njihovi amidi mogu se pripremiti analogno kao spojevi opisani u WO 98/19511, a spojevi formule I koji sadrže NHR^m mogu se pripremiti analogno kao spojevi opisani u WO 98/19512.

- 5 Uvjeti reakcije, otapala itd. primijenjeni za gore opisane reakcije jesu konvencionalni uvjeti za takve reakcije i stručnjak ih može lako odrediti.

Početni materijal formule (I) u kojoj je X cijano može se pripremiti prema opisu u SAD patentu br. 4,136,193 ili prema opisu u WO 98/019511.

10

Spojevi formule (IIa), (IIb) i (IIc) komercijalno su raspoloživi ili se mogu pripremiti iz komercijalno raspoloživih početnih materijala na konvencionalni način.

15

Citalopram se na tržištu javlja kao antidepresiv u obliku racemata. Međutim, uskoro će na tržište biti uveden i aktivni S-enantiomer citaloprana.

S-citalopram se može pripremiti kromatografskom separacijom optički aktivnih izomera.

20

U svim specifikacijama i patentnim zahtjevima izraz alkil odnosi se na razgranatu ili nerazgranatu alkilnu grupu koja ima jedan do uključivo šest atoma ugljika, poput metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila, 2,2-dimetil-1-etila i 2-metil-1-propila.

25

Slično tome, alkenil odnosno alkinil označavaju takve grupe koje imaju dva do šest atoma ugljika, uključujući jednu dvostruku odnosno trostruku vezu, poput etenila, propenila, butenila, etinila, propinila i butinila.

Izraz aril odnosi se na mono- ili bicikličku karbocikličku aromatičnu grupu, poput fenila i naftila, posebno fenila.

Izraz aralkil odnosi se na aril-alkil, u kojem su aril i alkil prema gornjoj definiciji.

30

Opcionalno alkilom supstituirani aril i aralkil odnosi se na arilne i aralkilne grupe koje se opcionalno mogu supstituirati jednom ili više alkilnih grupa.

Halogen znači klor, brom ili jod.

35

Citalopram se može koristiti kao slobodna baza, preferirano u kristalnom obliku, ili kao njezina farmaceutski prihvatljiva kiselinska sol. Kao kiselinske soli mogu se koristiti soli nastale iz organskih ili anorganskih kiselina. Primjeri takvih organskih soli su one s maleinskom, fumarnom, benzojevom, askorbinskom, jantarnom, oksalnom, bimetilensali-cilnom, limunskom, glukonskom, mliječnom, jabučnom, bademovom, cinamičnom, citra-konskom, asparaginskom, stearinskom, palmitinskom, itakonskom, glikolnom, p-amino-benzojevom, glutaminskom, benzen sulfonskom i teofilinskom kiselinom, kao i 8-haloteo-filini, npr. 8-bromoteofilin. Primjeri takvih anorganskih soli su one sa solnom, hidrobromnom, sumpornom, sulfaminskom, fosfornom i dušičnom kiselinom.

40

45

Kiselinske soli citaloprana mogu se pripremiti prema postupcima poznatima u struci. Na bazu se reagira bilo izračunatom količinom kiseline u otapalu koje se miješa s vodom, poput acetona ili etanola, a zatim se koncentracijom i hlađenjem izolira sol, bilo suviškom kiseline u otapalu koje se ne miješa s vodom, poput etiletera, etilacetata ili diklorometana, pri čemu se sol separira sama od sebe.

50

Farmaceutske smjese prema ovom izumu mogu se primjenjivati na bilo koji prikladan način i u bilo kojem prikladnom obliku, na primjer oralno u obliku tableta, kapsula, prašaka ili sirupa, i parenteralno u obliku uobičajenih sterilnih otopina za ubrizgavanje.

55

Farmaceutske formulacije prema ovom izumu mogu se pripremiti na načine uobičajene u struci. Na primjer, tablete se mogu pripremljati miješanjem aktivne tvari s uobičajenim pomoćnim tvarima i/ili razrjeđivačima i zatim komprimiranjem te mješavine u konvencionalnom stroju za tabletiranje. Primjeri pomoćnih tvari ili razrjeđivača su: škrobno brašno, krumpirovo škrobno brašno, talk, magnezijev stearat, želatina, laktoza, vezivna sredstva i slično. Mogu se koristiti i bilo koja pomoćna sredstva ili aditivi, boja, aroma, konzervansi itd. pod uvjetom da su kompatibilni s aktivnim tvarima.

60

Otopine za ubrizgavanje mogu se pripremiti otapanjem aktivnih tvari i eventualnih aditiva u dijelu otapala za ubrizgavanje, preferirano sterilnoj vodi, uz podešavanje otopine na željeni volumen, sterilizaciju otopine i njezino punjenje u prikladne ampule ili bočice. Mogu se dodati bilo kakvi prikladni aditivi u uporabi u struci, kao što su agensi toniciteta, konzervansi, antioksidanti itd.

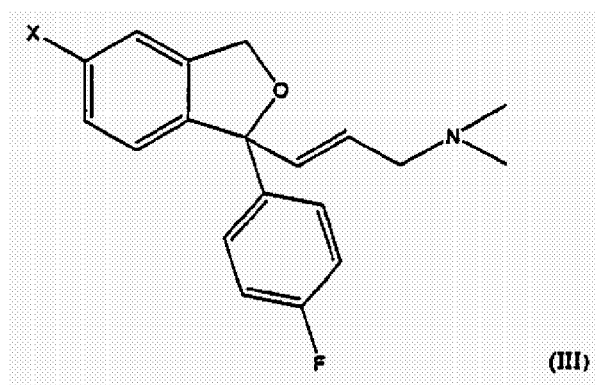
Ovaj izum u nastavku ilustriraju sljedeći primjeri.

Primjer 1

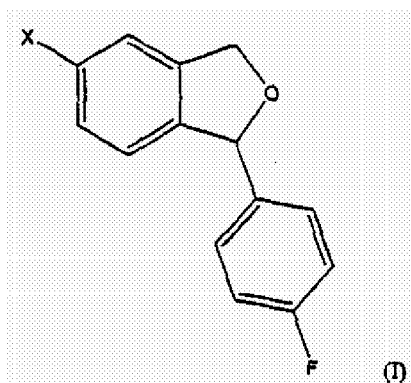
- 5 Otopina 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karbonitrila (4,8 g, 0,02 mol) u THF (50 mL) dodana je kap po kap otopini LDA (butil litij 1,6 M (15 mL), diizopropilamin 2,6 g) na -30°C u atmosferi dušika. Nakon 10 minuta miješanja na -30°C kap po kap je dodana otopina spoja formule (IIa), (IIb) ili (IIc) (0,02 mol) u THF (25 mL) i ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, a zatim miješana još 60 minuta. Reakcija je zatim ugašena ledom, ekstrahirana toluenom (3 x 50 mL), isprana vodom (50 mL) i koncentrirana pod smanjenim tlakom. Talog je pročišćen
- 10 kromatografijom na silika gelu pomoću mješavina n-heptana/EtOAc kao eluenta.

PATENTNI ZAHTJEVI

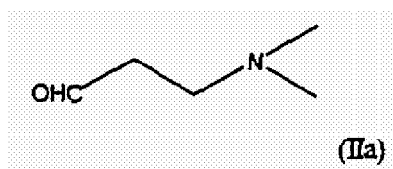
- 15 1. Način priprave citaloprama **naznačen time** da sadrži redukciju spoja formule



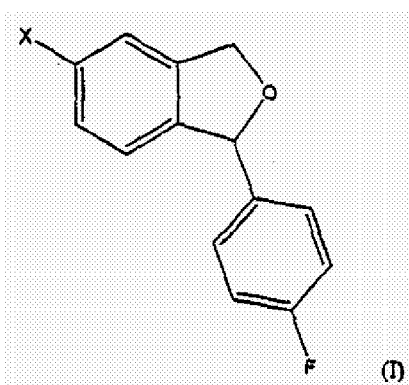
- gdje je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu i gdje X nije cijano grupa nakon čega slijedi konverzija X-a u cijano grupu i izolacija citaloprama u obliku baze ili njezine farmaceutski prihvatljive soli.
- 20 2. Način prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da se spoj formule (III) pripravlja reakcijom spoja formule



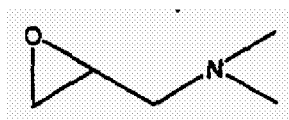
gdje je X prema gornjoj definiciji, sa spojem formule



- i ako X nije cijano nakon čega opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu, nakon toga dehidracijom radi stvaranja spoja formule (III) i ako X nije cijano, nakon toga opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu.
- 30 3. Način prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da se spoj formule (III) pripravlja reakcijom spoja formule



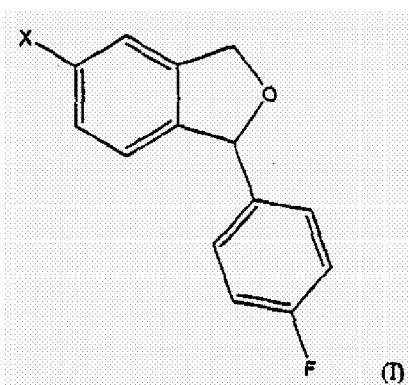
gdje je X prema gornjoj definiciji, sa spojem formule



5

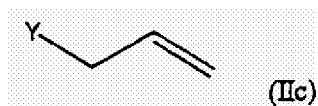
i ako X nije cijano nakon čega opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu, nakon toga dehidracijom radi stvaranja spoja formule (III) i ako X nije cijano nakon toga opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu.

4. Način prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da se spoj formule pripravlja reakcijom spoja formule

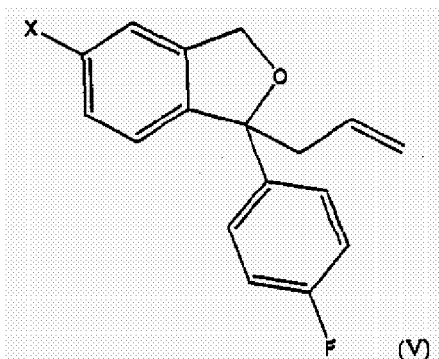


10

gdje je X prema gornjoj definiciji, sa spojem formule



radi stvaranja spoja formule

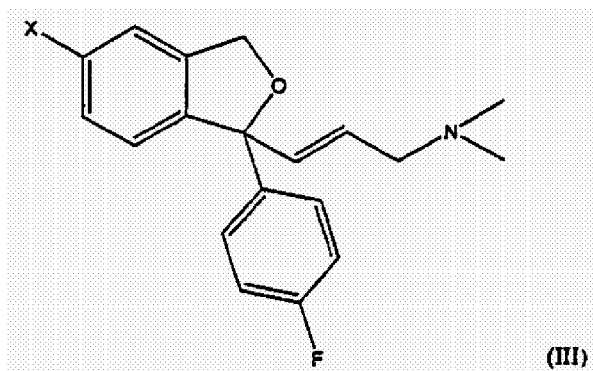


15

i ako X nije cijano nakon kojeg opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu, nakon toga peroksidacija dvostruke veze radi stvaranja epoksida, a ako X nije cijano, opcionalna konverzija grupe X u cijano grupu i zatim reakcija s dimetilaminom ili njegovom soli nakon čega slijedi dehidracija radi stvaranja spoja formule (III) i ako X nije cijano zatim opcionalno slijedi konverzija grupe X u cijano grupu.

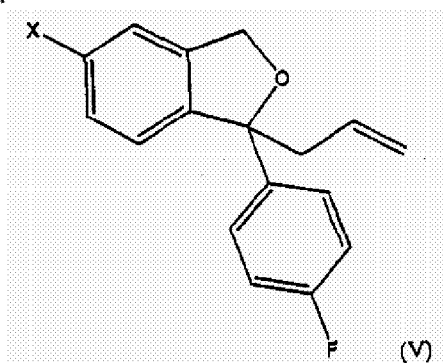
20

5. Spoj **naznačen time** da ima formulu



gdje je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu ili njezina kiselinska sol.

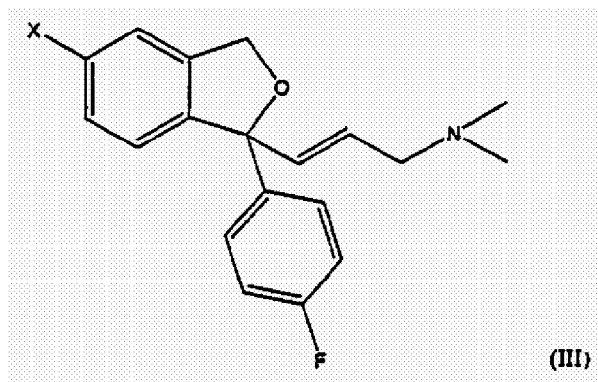
6. Spoj **naznačen time** da ima formulu



gdje je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu ili njezina kiselinska sol.

7. Antidepresivna farmaceutska smjesa **naznačena time** da sadrži citalopram proizveden na način prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4.

SAŽETAK



Ovaj se izum odnosi na način priprave citaloprama koji se sastoji od redukcije spoja formule (III), u kojoj je X cijano grupa ili grupa koja se može konvertirati u cijano grupu, a ako X nije cijano grupa, za njom slijedi konverzija X-a u cijano grupu.