

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 208/01

(51) Int.Cl.⁷ : **C07D 307/87**

(22) Anmeldetag: 21. 3.2001

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 5.2001

(45) Ausgabetag: 25. 6.2001

(30) Priorität:

22.12.2000 DK 1929/2000 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

H. LUNDBECK A/S
DK-2500 KOBENHAVN-VALBY (DK).

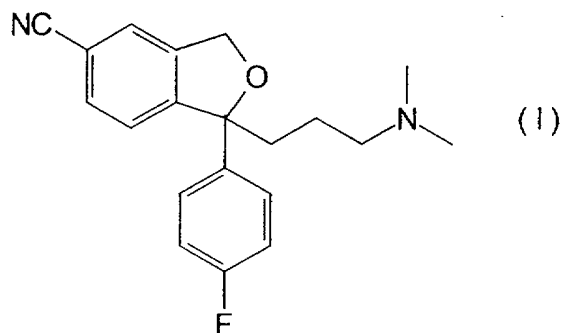
(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON REINEM CITALOPRAM**

- (57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung und Reinigung von Citalopram der Formel (I), in dem eine Verbindung der Formel (II), worin Z Iod, Brom, Chlor oder CF_3 (CF_2)_n SO₂ O- ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterworfen wird;
das resultierende Citalopram-Rohprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen wird und anschliessend mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel behandelt wird;
die Reaktionsmischung dann einem Säure-/Basenwaschen und/oder einer Kristallisation und Umkristallisation von Citalopram unterworfen wird, um die gebildeten Amide aus der rohen Citaloprammischung zu entfernen; und
das resultierende Citalopramprodukt gegebenenfalls weiter gereinigt, aufgearbeitet und als Base oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert wird.

AT 004 367 U1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des wohlbekannten Antidepressivums Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von reinem Citalopram durch Cyanidaustausch.

Citalopram ist ein wohlbekanntes Antidepressivum, das schon seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur besitzt:



Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin-(5-Hydroxytryptamin; 5-HT)-Wiederaufnahmehemmer, von dem weiterhin offenbart wurde, dass er Wirkungen in der Behandlung von Demenz und cerebrovaskulären Störungen zeigt, vgl. EP-A-474 580.

Citalopram wurde zuerst in DE 2 657 013 offenbart, entsprechend US 4 136 193. Diese Patentveröffentlichung umreißt unter anderem ein Verfahren zur Herstellung von Citalopram aus dem entsprechenden 5-Bromderivat durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel. Weitere Verfahren zur Herstellung von Citalopram durch Austausch von 5-Halogen oder $5\text{-CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ gegen Cyano werden in WO 0011926 und WO 0013648 offenbart.

Andere Verfahren beinhalten:

Konvertierung einer 5-Amido- oder 5-Estergruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9819513)

Konvertierung einer 5-Aminogruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9819512)

Konvertierung einer 5-Formylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9900548)

Konvertierung einer 5-Oxazolinyl- oder 5-Thiazolinylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 0023431)

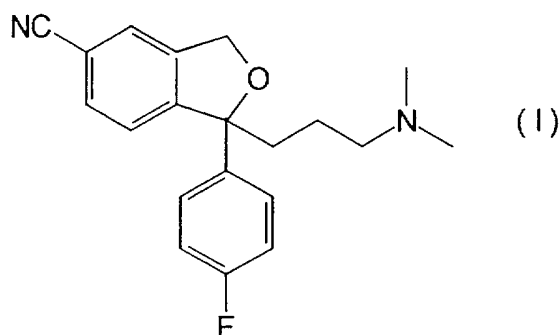
Es hat sich als schwierig erwiesen, Citalopram in der erforderlichen Qualität herzustellen. Es wurde gefunden, dass die Verfahren aus DE 2 657 013, WO 0011926 und WO 0013648, die den Austausch von 5-Halogen gegen Cyano wie oben beschrieben umfassen, das

Desmethylocitalopramderivat in inakzeptablen Mengen ergeben. Diese Verunreinigung ist durch gewöhnliche Aufarbeitungsverfahren schwierig zu entfernen, was zu umfangreichen und teuren Reinigungsverfahren führt.

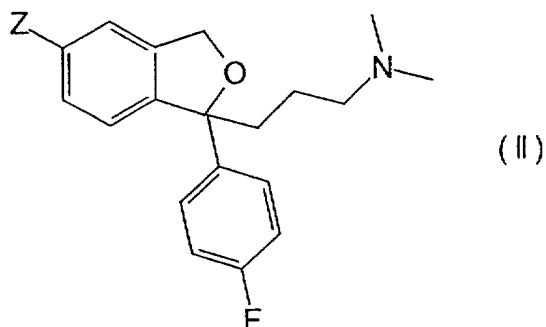
Daher ist ein Verfahren zur Entfernung der während der Herstellung von Citalopram durch die Cyanidaustauschreaktion, d.h. durch den Austausch von 5-Halogen oder dergleichen gegen 5-Cyano, gebildeten Verunreinigungen erforderlich, um eine kommerziell attraktive Herstellung von Citalopram zu erhalten.

Es wurde jetzt gefunden, dass die Desmethylcitalopramverunreinigung durch Reaktion mit einer amidbildenden Gruppe oder einer ähnlichen Gruppe entfernt werden kann. Das gebildete Amid kann aus dem Endprodukt durch herkömmliche Aufarbeitungsverfahren abgetrennt werden.

Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von Citalopram der Formel:

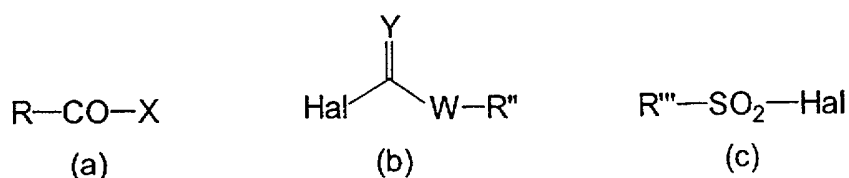


bereit, worin eine Verbindung der Formel (II):



worin Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterworfen wird;

das resultierende Citalopram-Rohprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen und anschliessend mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel behandelt wird, das aus den Mitteln der Formeln (a), (b) oder (c) ausgewählt wird:



worin X Halogen oder eine Gruppe $\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ ist, Hal Halogen ist, Y O oder S ist, W O, N oder S ist und R, R', R'' und R''' jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl besteht;

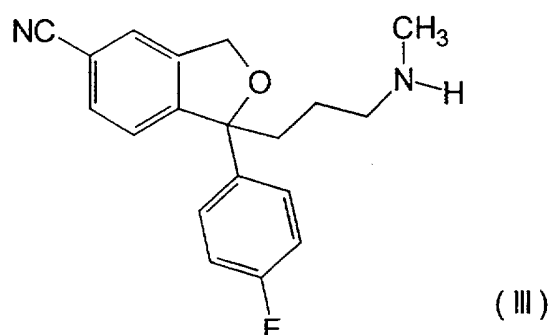
die Reaktionsmischung dann einem Säure-/Basenwaschen und/oder einer Kristallisation und Umkristallisation von Citalopram unterworfen wird, um die gebildeten Amide aus dem rohen Citalopram zu entfernen; und

das resultierende Citalopramprodukt gegebenenfalls weiter gereinigt, aufgearbeitet und/oder als Base oder als ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert wird.

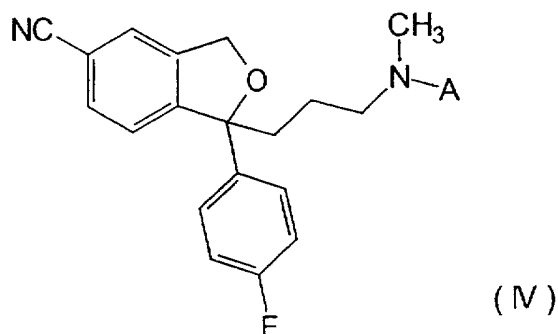
In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung das obige Verfahren, in dem die Verbindung der Formel (II) das S-Enantiomer ist und das erhaltene Produkt Escitalopram ist.

In noch einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine antidepressive pharmazeutische Zusammensetzung, die durch das Verfahren der Erfindung hergestelltes Citalopram umfasst.

Erfindungsgemäss wird die Desmethyl-citalopramverunreinigung der Formel (III):



mit dem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Reagens der Formel (a), (b) oder (c) zur Bildung eines Amids oder einer amidartigen Verbindung der Formel (IV) umgesetzt:



worin A eine Gruppe R-CO-, R'-CO-, R''-W-CY- oder R'''-SO₂- ist, worin R, R', R'' und R''', W und Y wie oben definiert sind. Das Reaktionsprodukt der Formel (IV) kann durch Säure-/Basenwaschen oder Kristallisation entfernt und verworfen werden, und Citalopram kann als reines Produkt erhalten werden, das die Erfordernisse der Gesundheitsbehörden erfüllt. Ausserdem kann die Reaktion unter zweckmässigen Bedingungen durchgeführt werden.

In dieser Beschreibung und den Ansprüchen bedeutet Halogen Chlor, Brom oder Iod.

Der Begriff Alkyl bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-propyl und 2-Methyl-1-propyl.

Der Begriff Aryl bezeichnet eine carbocyclische aromatische Gruppe wie Phenyl. Aralkyl bezeichnet eine Arylalkylgruppe, worin Aryl und Alkyl wie oben definiert sind. Die Aryl- und Aralkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein, z.B. mit Alkylgruppen, wodurch z.B. TolyI gebildet wird.

Die Cyanidaustauschreaktion ist eine Reaktion, in der der Substituent Z in der Verbindung der Formel (II) gegen eine

Cyanogruppe ausgetauscht wird. Die Cyanidaustauschreaktion kann durchgeführt werden:

- Wenn Z Br ist, durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie in US 4 136 193 beschrieben.
- Wenn Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, durch Reaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} , wie in WO 0013648 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder $((\text{R}^a)_4\text{N})\text{CN}$, worin $(\text{R}^a)_4$ vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl ausgewählt sind. Alternativ kann die Reaktion mit $\text{Zn}(\text{CN})_2$ in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt werden.

Der Palladiumkatalysator kann jeder geeignete Pd(0)- oder Pd(II)-haltige Katalysator sein, wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ etc.. Die Katalysatoren, Reaktionsbedingungen, Cu^+ - und Zn^{2+} -Quellen etc. werden weiter in WO 0013648 beschrieben.

Das Palladium-katalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmässig, wenn Z Br ist.

- Wenn Z Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators, wie in WO 0011926 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder $((\text{R}^a)_4\text{N})\text{CN}$, worin $(\text{R}^a)_4$ vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl

ausgewählt sind. Die Reaktion kann gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} durchgeführt werden.

Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete $\text{Ni}(0)$ - oder $\text{Ni}(\text{II})$ -haltige Komplex sein, der als Katalysator wirkt, wie $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$, $(\sigma\text{-Aryl})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ etc., und er wird bevorzugt in situ hergestellt. Die Nickelkatalysatoren und die Reaktionsbedingungen werden weiter in WO 0011926 beschrieben.

Das Nickel-katalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmässig, wenn Z Cl ist.

Die Zwischenstufe der Formel (II), worin Z Brom oder Chlor ist, kann aus Brom- bzw. Chlorphthalid hergestellt werden, wie in DE 2 657 013 beschrieben. Die Verbindung, in der Z Iod ist oder $\text{Z CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, kann wie in WO 0013648 beschrieben hergestellt werden. Bevorzugt wird die Zwischenstufe verwendet, in der Z Br ist.

Das im Verfahren der Erfindung verwendete Mittel, das ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildet, ist bevorzugt eine Verbindung der Formel (a), besonders bevorzugt ein Säureanhydrid oder Säurehalogenid, am meisten bevorzugt Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid. Dieses Mittel wird in einer Menge von bis zu 10 mol/mol-% der Menge an Citalopram verwendet, abhängig vom Gehalt der Desmethyl-Verunreinigung der Formel (III).

Das aus der Cyanidaustauschreaktion resultierende Citalopram-Rohprodukt kann einer anfänglichen Reinigung unterworfen werden, bevor das Citalopramprodukt mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel umgesetzt wird, z.B. Extraktion, Kristallisation, Waschen

mit einer Mischung aus einem wässrigen und einem organischen Lösungsmittel, um Metallsalze zu entfernen.

Das Säure-/Basenwaschen kann durchgeführt werden durch:

- Lösen des Citalopram-Rohprodukts, das das Amid oder amidartige Produkt der Formel (IV) umfasst, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Toluol,
- dann Zugabe einer wässrigen Säure, bis die Mischung sauer ist (z.B. bis der pH ca. 0,5 bis 3 ist, besonders bevorzugt ca. 1), und Abtrennen der wässrigen citalopramhaltigen Phase,
- Verwerfen der organischen Phase, die das Amid oder amidartige Produkt der Formel (IV) umfasst, und
- dann Basischmachen der wässrigen Phase durch Zugabe einer Base und Auflösen der Mischung in einem organischen Lösungsmittel,
- dann Auffangen der organischen Phase.

Das rohe Citalopram kann in jedem zweckmässigen Lösungsmittel gelöst werden, bevorzugt Toluol.

Die verwendete Säure kann jede Mineralsäure, z.B. HCl, HBr, H₂SO₄ oder H₃PO₄, oder eine Carbonsäure sein, wie Essigsäure, und die verwendete Base kann jede zweckmässige Base sein, bevorzugt NH₃ oder NaOH. Das zweite organische Lösungsmittel kann jedes geeignete Lösungsmittel sein, bevorzugt das gleiche, wie es im ersten Schritt des Säure-/Basenwaschens verwendet wird.

Eine weitere Entfernung des Amids oder amidartigen Produkts der Formel (IV) und anderer Verunreinigungen kann, falls erforderlich, durch Kristallisation und/oder Umkristallisation der Citaloprambase (vgl. NL-PS 1 016 435) und/oder Kristallisation und Umkristallisation eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes von Citalopram durchgeführt werden.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung:

- wird 5-Bromcitalopram mit einer Cyanidquelle wie oben beschrieben umgesetzt;
- wird das resultierende rohe Citalopram als Base in Form eines Öls isoliert;
- wird die Reaktionsmischung mit einer Mischung aus einem wässrigen Lösungsmittel und einem organischen Lösungsmittel gewaschen, z.B. einer Mischung aus H₂O/Ethylendiamin und Toluol oder aus einer wässrigen EDTA-Lösung und Toluol, um Metallsalz zu entfernen (das aus der Cyanidquelle stammt);
- wird bis zu 10 mol/mol-% Essigsäureanhydrid hinzugegeben;
- lässt man die Reaktion zwischen dem Essigsäureanhydrid und der Desmethyl-citalopramverunreinigung entweder unverdünnt oder in einem Lösungsmittel stattfinden;
- wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von Salzsäure angesäuert;

- wird die das Citalopramprodukt enthaltende wässrige Phase von der die Acetamidverunreinigung der Formel (IV) (A = Acetyl) enthaltenden organischen Phase abgetrennt;
- wird die organische Phase verworfen;
- wird die wässrige Phase durch Zugabe von NH_3 oder NaOH basisch gemacht und wird ein organisches Lösungsmittel hinzugegeben;
- wird die organische Phase aufgefangen und wird die freie Base kristallisiert;
- kann danach ein pharmazeutisch akzeptables Salz von Citalopram, wie das Hydrobromid oder Hydrochlorid, durch auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden.

So kann die kristalline Base mit entweder der berechneten Menge Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Ethanol, mit anschließender Isolierung des Salzes durch Aufkonzentrieren und Abkühlen oder mit einem Überschuss der Säure in einem wasserunmischbaren Lösungsmittel, wie Ethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wobei sich das Salz spontan abtrennt, umgesetzt werden. Das Hydrobromid oder Hydrochlorid von Citalopram, erhalten durch das Verfahren der Erfindung, hat eine sehr hohe Reinheit, bevorzugt mehr als 99,7 % rein, am meisten bevorzugt mehr als 99,8 % Reinheit. Andere Salze von Citalopram, z.B. das Oxalat, können ebenfalls in einer sehr reinen Form durch dieses Verfahren erhalten werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auf jedem geeigneten Weg und in jeder geeigneten Form verabreicht werden, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern oder Sirupen, oder parenteral in Form von gewöhnlichen sterilen Lösungen zur Injektion.

Die pharmazeutischen Formulierungen der Erfindung können durch herkömmliche Verfahren auf diesem Gebiet hergestellt werden. Zum Beispiel können Tabletten hergestellt werden durch Vermischen des Wirkstoffs mit gewöhnlichen Zusatzstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und anschliessendes Verpressen der Mischung in einer herkömmlichen Tablettiermaschine. Beispiele für Zusatzstoffe oder Verdünnungsmittel umfassen: Maisstärke, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Lactose, Gummien und dergleichen. Beliebige andere Zusatzstoffe oder Additive, Farbstoffe, Aromen, Konservierungsmittel etc. können mit der Massgabe, dass sie mit den Wirkstoffen kompatibel sind, verwendet werden.

Lösungen für Injektionen können hergestellt werden durch Lösen des Wirkstoffs und mögliche Additive in einem Teil des Lösungsmittels zur Injektion, bevorzugt sterilem Wasser, Einstellen der Lösung auf das gewünschte Volumen, Sterilisieren der Lösung und Einfüllen in geeignete Ampullen oder Phiolen. Jedes herkömmlich auf diesem Gebiet verwendete, geeignete Additiv kann hinzugegeben werden, wie Tonizitätsmittel, Konservierungsmittel, Oxidationsinhibitoren etc..

Schliesslich wurde gefunden, dass die Base zu sehr guten und stabilen festen Formulierungen mit guten Freisetzungseigenschaften formuliert werden kann (vgl. NL-PS 1 016 435).

Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

BEISPIEL 1

Herstellung von roher Citaloprambase (1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril):

Cu(I)CN (197 g, 2,2 mol) wird zu einer Lösung aus 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-brom-isobenzofuran) (720 g, 1,9 mol) in Sulfolan (250 ml) gegeben. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung auf 150°C für einen Zeitraum von 5 Stunden wird Sulfolan (500 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80°C abgekühlt, worauf Ethylendiamin (wässrig, 50 % G/V) hinzugegeben wird. Toluol (2 l) wird hinzugegeben, und die Phasen werden getrennt.

Die organische Phase wird weiter mit EDTA (wässrig, 500 ml, 5 % G/V) und Wasser (2 x 500 ml) gewaschen. Die flüchtigen Stoffe aus der organischen Phase werden im Vakuum entfernt. 540 g rohe Citaloprambase werden als Öl isoliert. Reinheit ca. 85 % gemäss HPLC (Peak-Fläche).

BEISPIEL 2

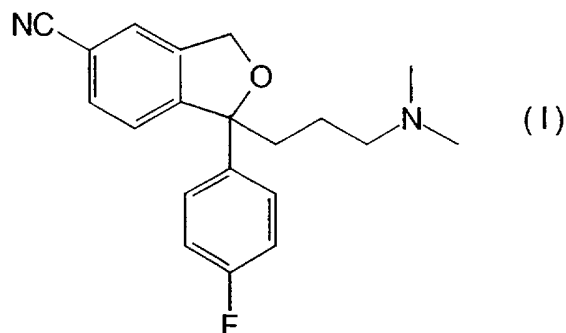
Reinigung von rohem Citalopram durch Entfernung von 1-[3-(Methylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril als sein Acetamid:

Rohe Citaloprambase aus Beispiel 1 (324 g, 1 mol) mit einem Gehalt von ca. 2,5 % mol/mol von 1-[3-

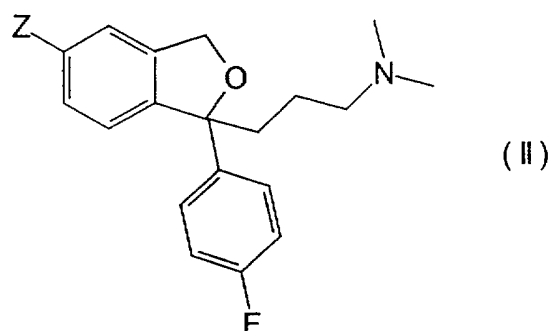
(Methylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril wird in Toluol (1,5 l) gelöst. Essigsäureanhydrid (10 g, 0,1 mol) wird hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten auf 60°C erwärmt. Wasser (2 l) wird hinzugegeben, der pH wird durch Zugabe von konzentriertem HCl (wässrig, 12 M) auf 1 eingestellt, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird verworfen, und der pH der wässrigen Phase wird durch Zugabe von Ammoniak (wässrig, 25 % G/V) auf 9 eingestellt. Toluol (1,5 l) wird hinzugegeben, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird verworfen, und die Lösungsmittel werden aus der organischen Phase im Vakuum entfernt. Eine Ausbeute von 330 g eines Öls, das die rohe freie Citaloprambase und Toluol enthält, wird isoliert. Der Gehalt an 1-[3-(Methylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril ist < 0,1 % mol/mol.

ANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Citalopram

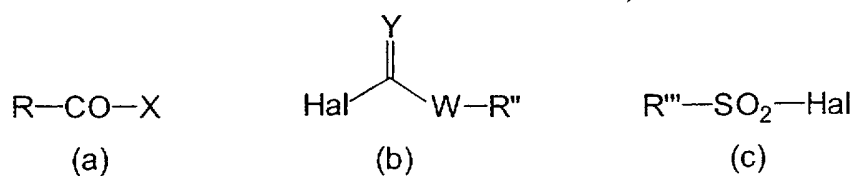


in dem eine Verbindung der Formel (II):



worin Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterworfen wird;

das resultierende Citalopram-Rohprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen wird und anschliessend mit einem ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildenden Mittel behandelt wird, ausgewählt aus den Mitteln der Formeln (a), (b) oder (c):



worin X Halogen oder eine Gruppe O-CO-R' ist, Hal Halogen ist, Y O oder S ist, W O, N oder S ist und R, R', R" und R''' jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl und gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl besteht;

die Reaktionsmischung dann einem Säure-/Basenwaschen und/oder einer Kristallisation und Umkristallisation von Citalopram unterworfen wird, um die gebildeten Amide aus der rohen Citaloprammischung zu entfernen; und

das resultierende Citalopramprodukt gegebenenfalls weiter gereinigt, aufgearbeitet und als Base oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildende Mittel ein Mittel der Formel R-CO-X ist, worin R und X wie in Anspruch 1 definiert sind.
3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildende Mittel ein Carbonsäureanhydrid oder ein Acylhalogenid ist.
4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildende Mittel Essigsäureanhydrid ist.
5. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das ein Amid oder eine amidartige Gruppe bildende Mittel ein Acylchlorid ist, bevorzugt Acetylchlorid.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z Br ist und die Cyanidreaktion durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt wird.
7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und dass die Cyanidaustauschreaktion durch Reaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z Iod, Brom, Chlor oder $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und dass die Cyanidaustauschreaktion mit Zn(CN)_2 in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass Z Br ist.
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z Cl oder Br ist und dass die Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators durchgeführt wird, gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} .
11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Z Cl ist.



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

AT 004 367 U1

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95
TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
Postscheckkonto Nr. 5.160.000 BLZ: 60000 SWIFT-Code: OPSKATWW
UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

RECHERCHENBERICHT

zu 5 GM 208/2001

Ihr Zeichen: Se/38 752

Klassifikation des Antragsgegenstandes gemäß IPC⁷: C 07 D 307/87

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): C 07 D 307/00

Konsultierte Online-Datenbank: STN; CAS, Registry

Die nachstehend genannten Druckschriften können in der Bibliothek des Österreichischen Patentamtes während der Öffnungszeiten (Montag bis Freitag von 8 - 12 Uhr 30, Dienstag 8 bis 15 Uhr) unentgeltlich eingesehen werden. Bei der von der Hochschülerschaft TU Wien Wirtschaftsbetriebe GmbH im Patentamt betriebenen Kopierstelle können schriftlich (auch per Fax, Nr. 01 / 533 05 54) oder telefonisch (Tel. Nr. 01 / 534 24 - 153) Kopien der ermittelten Veröffentlichungen bestellt werden.

Auf Anfrage gibt das Patentamt Teilrechtsfähigkeit (TRF) gegen Entgelt zu den im Recherchenbericht genannten Patentdokumenten allfällige veröffentlichte „Patentfamilien“ (denselben Gegenstand betreffende Patentveröffentlichungen in anderen Ländern, die über eine gemeinsame Prioritätsanmeldung zusammenhängen) bekannt. Diesbezügliche Auskünfte erhalten Sie unter der Telefonnummer 01 / 534 24 - 725.

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
A	AT 360 002 B (Kefalas A/S) 10. Dezember 1980 (10.12.80) Anspruch 1, Seite 5, Zeile 19	1-13
A	WO 98/195 12 A2 (Lundbeck A/S) 14. Mai 1998 (14.05.98) Ansprüche, Seite 2, Zeile 3	1-13
A	WO 98/195 13 A2 (Lundbeck A/S) 14. Mai 1998 (14.05.98) Ansprüche	1-13

☒ Fortsetzung siehe Folgeblatt

Kategorien der angeführten Dokumente (dient in Anlehnung an die Kategorien bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur zur raschen Einordnung des ermittelten Stands der Technik, stellt keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar):

„A“ Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.

„Y“ Veröffentlichung von Bedeutung; die Erfindung kann nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für den Fachmann naheliegend** ist.

„X“ Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**; die Erfindung kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) angesehen werden.

„P“ zwischenveröffentlichtes Dokument von besonderer Bedeutung (**älteres Recht**)

„&“ Veröffentlichung, die Mitglied derselben **Patentfamilie** ist.

Ländercodes:

AT = Österreich; AU = Australien; CA = Kanada; CH = Schweiz; DD = ehem. DDR; DE = Deutschland;
EP = Europäisches Patentamt; FR = Frankreich; GB = Vereinigtes Königreich (UK); JP = Japan;
RU = Russische Föderation; SU = ehem. Sowjetunion; US = Vereinigte Staaten von Amerika (USA);
WO = Veröffentlichung gem. PCT (WIPO/OMPI); weitere siehe WIPO-Appl. Codes

Datum der Beendigung der Recherche: 28. März 2001 Prüferin: Mag. Slaby



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

AT 004 367 U1

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95
TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
Postscheckkonto Nr. 5.160.000 BLZ: 60000 SWIFT-Code: OPSKATWW
UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

Folgeblatt zu 5 GM 208/2001

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
P,A	WO 99/30548 A2 (Lundbeck A/S) 24. Juni 1999 (24.06.99) Ansprüche, Beispiel 7B	1-13
A	F.A. Carey, R.J. Sundberg; Organische Chemie; Hrsg. H.J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker; VCH Weinheim 1995; Seite 460	1-13
☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt		