

E 17
P 03 00 178**ELJÁRÁS CITALOPRAM ELŐÁLLÍTÁSÁRA****Kivonat**

A találmány tárgya eljárás a jól ismert antidepresszáns hatású citalopram, azaz 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítására.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy tetszőleges sorrendben valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy cianocsoporttá alakítható csoport és R jelentése hidrogénatom vagy amino-, metilamino-, dimetilamino- vagy $-OR^1$ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport – az alábbi műveleteknek vetik alá:

- i) a $-CH=CH-COR$ oldalláncban a kettőskötést redukálják; és
- ii) valamely $-COR$ csoportot vagy ennek redukált formáját dimetilaminometilcsoporttá alakítják; és
- iii) ha Y jelentése cianocsoporttól eltérő, az Y csoportot cianocsoporttá alakítják; és

ezután a citalopram bázist vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját elkülönítik.

R

III

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

ELJÁRÁS CITALOPRAM ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás a jól ismert antidepresszáns hatású citalopram, azaz 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítására.

A citalopram tehát jól ismert antidepresszáns hatású hatóanyag, amely néhány éve forgalomban van és az (A) képlettel jellemezhető. Ez a vegyület szelektív, központilag ható szerotonin (5-hidroxitriptamin; 5-HT) újrafelvételt gátló inhibitor, ennek megfelelően antidepresszáns aktivitásokat mutat. A vegyület antidepresszáns aktivitását számos publikációban ismertették, csupán példaképpen utalunk a következő kettőre: Hyttel, J.: Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 6, 277-295 (1982); és Gravem, A.: Acta Psychiatr. Scand., 75, 478-486 (1987). A vegyület továbbá öregkori elmebaj és cerebrovaszkuláris rendellenességek kezelésére is felhasználható, miként ez bemutatásra kerül az A-474 580 számú európai közrebocsátási iratban.

A citalopramot először a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásnak megfelelő 2 657 013 számú német szabadalmi leírásban ismertették. Ez a publikáció leírja a citalopram előállítását egy adott módszerrel, továbbá utal olyan további módszerre is, amellyel a citalopram előállítható.

Az említett publikációban ismertetett eljárás értelmében a megfelelő 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitrilt 3-(N,N-dimetilamino)propilkloriddal reagáltatják metilszulfonilmetid mint kondenzálószer jelenlétében. A kiindulási vegyületet a megfelelő 5-bróm-származékból állítják elő réz(I)cianiddal való reagáltatás útján.

A WO 98/019511 számú nemzetközi közrebocsátási iratban a citalopram előállítására olyan eljárást ismertetnek, amelynek során egy, a 4-helyzetben ciano-, alkoxikarbonil- vagy alkilaminokarbonilcsoporttal szubsztituált 2-hidroximetilfenil-(4-fluorfenil)metanol-származékot gyűrűzárásnak vetnek alá, majd a kapott 5-(alkoxikarbonil- vagy alkilaminokarbonil-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán-származékot a megfelelő 5-ciano-származékká alakítják át és végül az utóbbit egy (3-dimetilamino)-propilhalogeniddel alkilezik a citalopram előállítása céljából.

Felismertük, hogy a citalopram meglepő módon előállítható egy új, előnyös eljárással, amelynek egy 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán-származékot alkilezünk egy olyan vegyülettel, amely dimetilaminopropilcsoporttá alakítható.

A találmány szerinti alkilezési eljárás különösen előnyös azért, mert az alkilezőszer polimerizációjával képződött melléktermékek képződése elkerülhető, miáltal a felhasználandó alkilezőszer mennyisége csökkenthető. A találmány szerinti eljárással ugyanakkor magas hozamok érhetők el.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás citalopram előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy egy adott sorrendben valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy cianocsoporttá alakítható csoport és R jelentése hidrogénatom vagy amino-, metilamino-, dimetilamino- vagy $-OR^1$ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport - az alábbi műveleteknek vetünk alá:

- i) a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}$ oldalláncban a kettőskötést redukáljuk; és
- ii) valamely $-\text{COR}$ csoportot vagy ennek redukált formáját dimetilaminometilcsoporttá alakítjuk; és
- iii) ha Y jelentése cianocsoporttól eltérő, az Y csoportot cianocsoporttá alakítjuk; és

ezután a citalopram bázist vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját elkülönítjük.

A fentiekben i), ii) és iii) pontok alatt említett átalakítások tetszőleges sorrendben végrehajthatók.

A találmány szerinti eljárás egy foganatosítási módja értelmében a kettőskötésnek a fenti i) pont alatt említett redukálását azt megelőzően hajtjuk végre, hogy valamely $-\text{COR}$ csoportot vagy ennek redukált formáját dimetilaminometilcsoporttá alakítanánk a fenti ii) pont szerint.

Az Y csoport cianocsoporttá átalakítását a reagáltatássorozat bármely alkalmas pillanatában végrehajthatjuk. A találmány szerinti eljárás egy konkrét foganatosítási módja értelmében Y helyén cianocsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületeket használunk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös foganatosítási módja értelmében egy (III) általános képletű vegyület előállítható úgy, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy cianocsoporttá alakítható csoport – valamely (II) általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy amino-, metilamino-, dimetilamino- vagy $-\text{OR}^1$ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport – reagáltatunk.

A találmány egy további aspektusában a (III) általános képletű új köztermékekre vonatkozik.

A találmány egy még további aspektusában olyan antidepresszáns gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaznak.

Y mint cianocsoporttá alakítható csoport jelenthet egy halogénatomot vagy egy $-O-SO_2-(CF)_n-CF_3$ általános képletű csoportot (ebben a képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám), formilcsoportot, továbbá $-COOR'$, $-CONR'R''$ - vagy $-NHR'''$ általános képletű csoportokat (ezekben a képletekben R' és R'' jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált aril- vagy aralkilcsoport és R''' jelentése hidrogénatom vagy alkilkarbonilcsoport) vagy Y jelentése (IV) általános képletű csoport (ebben a képletben U jelentése oxigén- vagy kénatom; továbbá R^{12} és R^{13} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent vagy R^{12} és R^{13} együtt spirogyűrűt alkot úgy, hogy 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot jelent; R^{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; R^{11} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, karboxilcsoport vagy az utóbbi valamelyik prekursor-csoportja; vagy R^{10} és R^{11} együtt spirogyűrűt alkot úgy, hogy 2-5 szénatomot tartalmazó alkilénláncot jelentenek). Y jelenthet továbbá bármely olyan más csoportot, amely cianocsoporttá alakítható.

Valamely (I) általános képletű vegyület valamely (II) általános képletű vegyülettel való alkilezését célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet egy bázissal, például lítium-diizopropilaminnal (LDA), hexametildiszilazánlítiummal (LiHMDS), nátriumhidriddel, hexametildiszilazánnátriummal (NaHMDS) vagy fémalkoholátokkal, így például nátriummetiláttal, káliummetiláttal, lítiummetiláttal, nátrium-terc-butiláttal, kálium-terc-butiláttal vagy lítium-terc-butiláttal kezelünk aprotikus szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF); dimetilformamidban (DMF); N-metilpirrolidonban (NMP); éterekben, például dietiléterben vagy dioxalánban; továbbá toluolban; benzolban; alká-

nokban és ezek elegyeiben. Az így képződött aniont reagáltatjuk azután valamely (II) általános képletű vegyülettel, amikor az izobenzofuranil-gyűrűrendszer 1-helyezébe a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}$ általános képletű csoport kerül bejuttatásra.

A $-\text{COR}$ általános képletű csoportként dimetilaminokarbonilcsoportot hordozó vegyületek a megfelelő, dimetilaminometilcsoportot hordozó vegyületté alakíthatók redukálással, célszerűen toluolban, redukálószerként Red-Al megnevezésű redukálószerrel használva.

Ha a $-\text{COR}$ általános képletű csoport metilaminokarbonil- vagy karbamoilcsoportot jelent, a dimetilaminometilcsoporttá történő átalakítást végrehajthatjuk tetszőleges sorrendben végzett aminná redukálás és a dimetilaminometilcsoport kialakítása céljából végzett metilezés vagy redukatív aminálás útján.

Az aminok metilezését szokásos metilezőszerekkel, például metiljoddiddal vagy dimetilszulfáttal hajthatjuk végre, az ilyen típusú reakciók végrehajtására jól ismert módszerek valamelyikével.

Alternatív módon a dimetilaminometilcsoport kialakítását szolgáló metilezést végrehajthatjuk redukatív aminálás útján. E módszer értelmében egy, amino- vagy metilaminocsoportot hordozó vegyületet például formaldehiddel, paraformaldehiddel vagy trioxánnal reagáltatunk egy redukálószer, például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében. A redukatív aminálást az ilyen típusú reakciók végrehajtására a szakirodalomból jól ismert módszerek valamelyikével végezhetjük.

Ha R jelentése formilcsoport, akkor a dimetilaminometilcsoporttá történő átalakítást végrehajthatjuk dimetilaminnal vagy ennek sójával végzett redukatív aminálás útján. Célszerűen a reakciót dimetilaminnal egy redukálószer, például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében hajtjuk végre. A dimetilamint a reakcióelegyhez hozzáadhatjuk dimetilammóniumklorid só vagy dimetilamin valamelyik fémsója formájában.

Ha R jelentése --COOR^1 általános képletű csoport, akkor a dimetilaminometilcsoporttá történő átalakítást végrehajthatjuk a megfelelő amiddá való átalakítás, majd redukálás útján, és adott esetben a dimetilaminometilcsoport kialakítása céljából metilezést vagy redukatív aminálást végzünk.

Az amid előállítható az észter egy aminnal, előnyösen dimetilaminnal vagy az utóbbi valamelyik sójával végzett reagáltatás útján.

Ha R jelentése --COOR^1 általános képletű csoport, akkor ennek a csoportnak dimetilaminometilcsoporttá történő átalakítását végrehajthatjuk úgy is, hogy a megfelelő alkohollá redukáljuk, majd az alkohol hidroxilcsoportját egy célszerűen alkalmazható védőcsoporttá alakítjuk és ezután a következő reakciók valamelyikét hajtjuk végre:

- a) dimetilaminnal vagy sójával végzünk reagáltatást;
- b) metilaminnal végzünk reagáltatást, majd a dimetilaminometilcsoport kialakítása céljából metilezést vagy redukatív aminálást; vagy
- c) egy aziddal végzünk reagáltatást, majd a megfelelő amino-származékká redukálást és ezt követően a dimetilaminocsoport kialakítása céljából metilezést vagy redukatív aminálást.

Az említett alkoholt --COR helyén --COOR^1 csoportot hordozó vegyületből állíthatjuk elő úgy, hogy az észtert redukáljuk, redukálószerként Red-Al megnevezésű vegyületet használva.

Az alkohol hidroxilcsoportját célszerűen alkalmazható védőcsoporttá, például halogénatommá vagy $\text{--O--SO}_2\text{--R}^0$ általános képletű szulfonátcsoporttá – ebben a képletben R^0 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport – alakíthatjuk egy megfelelő reagenssel, például tionilkloriddal, mezilkloriddal vagy tozilkloriddal végzett reagáltatás útján.

Egy így kapott, alkalmas védőcsoportot hordozó vegyületet ezután dimetilaminnal vagy az utóbbi valamelyik sójával, például M^+ , $\text{--N(CH}_3)_2$

általános képletű sójával – a képletben M^+ jelentése Li^+ vagy Na^+ - reagáltatunk. A reagáltatást célszerűen egy aprotikus szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF); dimetilformamidban (DMF); N-metilpirolidonban (NMP); éterekben, például dietiléterben vagy dioxalánban; toluolban; benzolban; vagy alkánokban vagy ezek elegyeiben hajthatjuk végre. A kilépő csoport is helyettesíthető dimetilaminocsoporttal dimetilammóniumkloriddal egy bázis jelenlétében végrehajtott reagáltatás útján. Alternatív módon egy, alkalmas kilépő csoportot, például $-O-SO_2-R^0$ általános képletű szulfonátcsoporthoz – ebben a képletben R^0 jelentése a fent megadott – hordozó vegyületet egy aziddal, például nátriumaziddal reagáltathatunk, majd ezután redukálást végzünk katalizátorként szénhordozós palládiumkatalizátort használva és az így kialakított szabad aminosoporthoz metilezzük vagy redukatív aminálásnak vetjük alá a dimetilaminocsoport kialakítása céljából.

A kilépő csoport helyettesíthető dimetilaminocsoporttal úgy is, hogy metilaminnal végzünk reagáltatást, majd metilezést vagy redukatív aminálást a dimetilaminocsoport kialakítása céljából.

A metilezését szokásos metilezőszerekkel, például metiljodiddal vagy dimetilszulfáttal hajthatjuk végre, az ilyen típusú reakciók végrehajtására jól ismert módszerek valamelyikével.

Alternatív módon a metilezést végrehajthatjuk a fentiekben ismertetett redukatív aminálással.

Ha Y jelentése halogénatom vagy $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$ általános képletű csoport (ebben az általános képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám), a cianocsoporttá történő átalakítást végrehajthatjuk egy megfelelő cianid-forrással, így például káliumcianiddal, nátriumcianiddal, réz(I)cianiddal, cink(II)cianiddal vagy egy $(R^{15})_4NCN$ általános képletű vegyülettel - ebben a képletben $(R^{15})_4$ azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent - egy

palládiumkatalizátor és katalitikus mennyiségű Cu^+ - vagy Zn^{2+} -ion jelenlétében végzett reagáltatás útján, vagy pedig cink(II)cianiddal egy palládiumkatalizátor jelenlétében végzett reagáltatás útján. Y helyén halogénatomot vagy egy $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ általános képletű csoportot - ebben az általános képletben n értéke 0 és 8 közötti egész szám - hordozó vegyület átalakítását egy cianidforrással palládiumkatalizátor jelenlétében végzett reagáltatás útján végrehajthatjuk például a WO 00/13648 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

Ha Y jelentése klór- vagy brómatom, akkor a cianocsoporttá történő átalakítást végrehajthatjuk továbbá egy cianidforrással, így például káliumcianiddal, nátriumcianiddal, réz(I)cianiddal, cink(II)cianiddal vagy egy $(\text{R}^{15})_4\text{NCN}$ általános képletű vegyülettel - ebben a képletben R^{15} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent - egy nikkelkatalizátor jelenlétében végzett reagáltatás útján. Y helyén halogénatomot vagy $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ csoportot hordozó vegyület cianidforrással egy nikkelkatalizátor jelenlétében végzett reagáltatása végrehajtható a WO 00/11926 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

Ha Y jelentése (VI) általános képletű oxazolin- vagy tiazolincsoport, akkor a cianocsoporttá átalakítást végrehajthatjuk a WO 00/23431 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

Ha Y jelentése formilcsoport, akkor a cianocsoporttá alakítást végrehajthatjuk úgy, hogy a formilcsoportot egy oxilcsoporttá vagy hasonló csoporttá alakítjuk valamely $\text{R}^{16}\text{-V-NH}_2$ általános képletű reagenssel - ebben a képletben R^{16} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport és V jelentése oxigén-, nitrogén- vagy kénatom - végzett reagáltatás, majd egy szokásos dehidratálószerrel, így például tionilkloriddal, ecetsavanhidrid és piridin elegyével, piridin és sósav elegyével vagy foszforpentakloriddal végzett dehidratálás útján. $\text{R}^{16}\text{-V-NH}_2$

általános képletű reagensként előnyös a hidroxilamin használata, továbbá olyan vegyületek használata, amelyeknél R^{16} jelentése alkil- vagy arilcsoport és V jelentése nitrogén- vagy oxigénatom.

Ha Y jelentése karboxilcsoport, akkor a cianocsoporttá alakítást végrehajthatjuk a megfelelő savkloridon vagy észteren és amidon át.

A savkloridot célszerűen úgy állítjuk elő úgy, hogy a savat például foszforoxidtrikloriddal, foszforpentakloriddal vagy tionilkloriddal kezeljük oldószer nélkül vagy egy alkalmas oldószerben, például toluolban vagy katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot tartalmazó toluolban. Az észter előállítható úgy, hogy a savat egy alkohollal reagáltatjuk egy megfelelő sav, előnyösen ásványi sav vagy Lewis-sav, például sósav, kénsav, foszforoxidtriklorid, foszforpentaklorid vagy tionilklorid jelenlétében. Alternatív módon az észter előállítható a savkloridból egy alkohollal való reagáltatás útján. Az észter vagy a savklorid ezután egy amiddá alakítható ammóniával vagy egy alkilaminnal, előnyösen terc-butilaminnal végzett amidálás útján.

Az amiddá alakítást elvégezhetjük úgy is, hogy egy észtert ammóniával vagy egy alkilaminnal reagáltatunk nyomás alatt melegítés közben.

Az amidcsoport azután cianocsoporttá alakítható dehidratálással. E célra dehidratálószerként bármely szokásos dehidratálószer alkalmazhatunk, az optimálisan használandó dehidratálószer szakember által könnyen meghatározható. A célszerűen alkalmazható dehidratálószerekre példaképpen megemlíthetjük a tionilkloridot, foszforoxidtrikloridot és a foszforpentakloridot, előnyösen a tionilkloridot.

Egy előnyös fogatosítási mód értelmében a karbonsavat egy alkohollal, előnyösen etanollal reagáltatjuk foszforoxidtriklorid jelenlétében a megfelelő észter előállítása céljából, majd az utóbbit ammóniával reagáltatunk a megfelelő amidot kapva, amelyet azután tionilkloriddal reagáltatunk katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot tartalmazó toluolban.

Alternatív módon az Y helyén karboxilcsoportot hordozó vegyület reagáltatható klórszulfonilizocianáttal egy megfelelő nitril előállítás céljából, vagy kezelhető egy dehidratálószerrel és egy szulfonamiddal a WO 00/44738 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

Ha Y jelentése $-NHR'''$ általános képletű csoport és az utóbbiban R''' jelentése hidrogénatom, akkor a cianocsoporttá átalakítást előnyösen diazotálás, majd cianidionnal végzett reagáltatás útján hajtjuk végre. E célra leginkább előnyösen nátriumnitritet, illetve réz(I)cianidot és/vagy nátriumcianidot hasznosítunk. Ha R''' jelentése alkilkarbonilcsoport, akkor a vegyületet először hidrolízisnek vetjük alá, majd az így kapott, R''' helyén hidrogénatomot hordozó megfelelő vegyületet az előzőekben ismertetett módon alakítjuk tovább. A hidrolízist végrehajthatjuk savas vagy bázikus körülmények között.

Az Y helyén halogénatomot hordozó (I) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók az 1 526 331 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon, az Y helyén $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók a WO 99/00640 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon, az Y helyén oxazolin- vagy tiazolincsoportot hordozó (I) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók a WO 00/23431 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon, az Y helyén formaldehidcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a WO 99/30548 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon, az Y helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek és ezek észterei, illetve amidjai előállíthatók a WO 98/19511 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon, végül az Y helyén $-NHR'''$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók a WO 98/19512 szá-

mú nemzetközi közrebozsátási iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon.

A fenti reagáltatásoknál alkalmazott reakciókörülmények, oldószerrek megfelelnek az ilyen típusú reakcióknál szokásosan alkalmazottaknak, illetve egyszerűen meghatározhatók az adott területen jártas szakember által.

Az Y helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű kiindulási vegyület előállítható a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a WO 98/19511 számú nemzetközi közrebozsátási iratban ismertetett módon.

A (II) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokból szokásos módon előállíthatók.

A citalopram kereskedelmi forgalomban kapható antidepresszáns hatóanyagként racemát formájában. A közeljövőben azonban a citalopram aktív S-enantiomerje is kereskedelmi forgalomba kerül.

Az S-citalopram előállítható az optikailag aktív izomerek kromatográfiás szeparálása útján.

A leírásban és az igénypontokban az „alkilcsoport” kifejezés alatt 1-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat, például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil-, 2,2-dimetil-1-etil- vagy a 2-metil-1-propilcsoportot értjük.

Hasonló módon az alkenilcsoportok és alkinilcsoportok 2-6 szénatomot tartalmazó, egyetlen kettőskötést, illetve hármaskötést tartalmazó csoportokra utalnak, példaképpen megemlíthetjük az etenil-, propenil-, butenil-, etinil-, propinil- és butinilcsoportot.

Az „arilcsoport” kifejezés alatt mono- vagy biciklusos karbociklusos aromás csoportokat, például a fenil- és naftilcsoportot, különösen a fenilcsoportot értjük.

Az „aralkilcsoport” kifejezés alatt olyan arilalkilcsoportot értünk, ahol az aril- és alkilcsoportok jelentése a korábban megadott.

„Alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- és aralkilcsoportok” alatt aril- és aralkilcsoportokat értünk, amelyet egy vagy több alkilcsoporttal adott esetben szubsztituálva lehetnek.

Halogénatom alatt klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

A citalopram felhasználható szabad bázisként közelebbről kristályos formájú szabad bázisként, vagy pedig gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában. A savaddíciós sók előállíthatók szerves vagy szervetlen savakkal. Az ilyen szerves sókra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavval, fumársavval, benzoesavval, aszkorbinsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilénszalicilsavval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkőssavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnámsavval, citrakonsavval, aszparáginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-aminobenzoesavval, glutaminsavval, benzolszulfonsavval és teofilin ecetsavakkal előállított sókat, továbbá 8-halogénteofilinekkel, például 8-brómteofilinnel képzett sókat. Az ilyen szervetlen sókra példaképpen megemlíthetjük a hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétromsavval képzett sókat.

A találmány szerinti savaddíciós sók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például a bázist reagáltathatjuk számított mennyiségű savval vízzel elegyedő oldószerben, például acetonban vagy etanolban, majd a sót ezután koncentráls és hűtés útján elkülönítjük, vagy pedig használhatunk főlegben vett savat vízzel nem elegyedő oldószerben, például dietiléterben, etilacetátban vagy diklórmétánban, amikor a só magától kiválik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények elkészíthetők bár-

mely e célra jól ismert formában, bármely beadásra alkalmas módon, így például orális beadás céljából tabletták, kapszulák, porok vagy szirupok formájában, vagy pedig parenterális beadás céljára injektálásra alkalmas szokásos steril oldatokként.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például tablettákat úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásos hordozó- és/vagy hígítószerrel, majd ezt követően a kapott keveréket hagyományos tablettázóberendezésben sajtolásnak vetjük alá. A hordozó-, hígító- és egyéb segédanyagokra példaképpen megemlíthetjük a kukoricakeményítő, burgonyakeményítő, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatin, laktózt és gyantaféleségeket. Használhatunk továbbá más adalékokat is, így például színezékeket, aromaanyagokat és konzerválószerkeket, feltéve, hogy ezek összeférhetők a hatóanyaggal.

Az injektálásra alkalmas oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot és az adott esetben használt adalékanyagokat feloldjuk injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, majd az így kapott oldatot az oldószer további részével a kívánt térfogatra beállítjuk, az oldatot ezután sterilizáljuk és alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Az ilyen készítmények előállítása során alkalmazhatunk bármely, e célra jól ismert adalékanyagot, így például tonicitás beállítására alkalmas anyagot, konzerválószer vagy antioxidánst.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 15 ml 1,6 M butillítumból és 2,6 g diizopropilaminból előállított LDA oldatához csepenként hozzáadjuk 4,8 g (0,02 mol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán-5-karbonitril 50 ml THF-nal készült oldatát, majd ugyanezen a hő-

mérsékleten 10 percen át keverést végzünk. Ezután cseppenként beadagoljuk valamely (II) általános képletű vegyület 0,02 molnyi mennyisége 25 ml THF-nal készült oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk és ezen a hőmérsékleten további 60 percen át keverjük. A reakciót jég hozzáadása útján hirtelen leállítjuk, majd 50-50 ml toluollal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot 50 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-heptán és etilacetát elegyeit használva.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás citalopram előállítására, *azzal jellemezve*, hogy tetszőleges sorrendben valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy cianocsoporttá alakítható csoport és R jelentése hidrogénatom vagy amino-, metilamino-, dimetilamino- vagy $-OR^1$ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport – az alábbi műveleteknek vetünk alá:

- i) a $-CH=CH-COR$ oldalláncban a kettőskötést redukáljuk; és
- ii) valamely $-COR$ csoportot vagy ennek redukált formáját dimetilaminometilcsoporttá alakítjuk; és
- iii) ha Y jelentése cianocsoporttól eltérő, az Y csoportot cianocsoporttá alakítjuk; és

ezután a citalopram bázist vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (III) általános képletű vegyületet használunk, amelyet úgy állítunk elő, valamely (I) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy cianocsoporttá alakítható csoport – valamely (II) általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy amino-, metilamino-, dimetilamino- vagy $-OR^1$ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoporttal adott esetben helyettesített aril- vagy aralkilcsoport – reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként $-COR$ csoportként dimetilaminokarbonilcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületet használunk és ennek a csoportnak dimetilaminometilcsoporttá alakítását redukálással hajtjuk végre.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként -COR csoportként metilaminokarbonilcsoportot vagy karbamoilcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületet használunk és ezeknek a csoportoknak dimetilaminometilcsoporttá alakítását tetszőleges sorrendben végrehajtott redukálással és metilezéssel vagy redukatív aminálással hajtjuk végre.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén formilcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületet használunk és ennek a csoportnak dimetilaminometilcsoporttá alakítását dimetilaminnal vagy ennek valamelyik sójával végzett redukatív aminálás útján hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén $-COOR^1$ általános képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyületet használunk és ennek a csoportnak dimetilaminometilcsoporttá alakítását a megfelelő amiddá történő átalakítás, majd redukálás és adott esetben metilezés vagy redukatív aminálás útján hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén $-COOR^1$ általános képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyületet használunk és ennek a csoportnak dimetilaminometilcsoporttá alakítását a megfelelő alkohollá történő redukálás, az alkohol hidroxilcsoportjának egy alkalmas védőcsoporttal történő helyettesítése és végül az alábbi műveletek valamelyikének elvégzése útján hajtjuk végre:

a) dimetilaminnal vagy sójával végzünk reagáltatást;

b) metilaminnal végzünk reagáltatást, majd a dimetilaminometilcsoport kialakítása céljából metilezést vagy redukatív aminálást; vagy

c) egy aziddal végzünk reagáltatást, majd a megfelelő amino-származékká redukálást és ezt követően a dimetilaminocsoport kialakítása céljából metilezést vagy redukatív aminálást.

8. (III) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik – a képletben Y jelentése cianocsoport vagy ilyen csoporttá alakítható csoport.

9. Antidepresszáns gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként- u az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaz.

+ 1 rajz
Dm

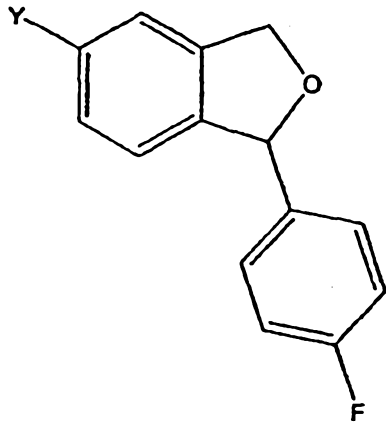
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyi Iroda Kft.
Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

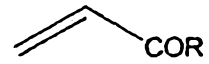
P 0300178

1997-12-11
1997-12-11

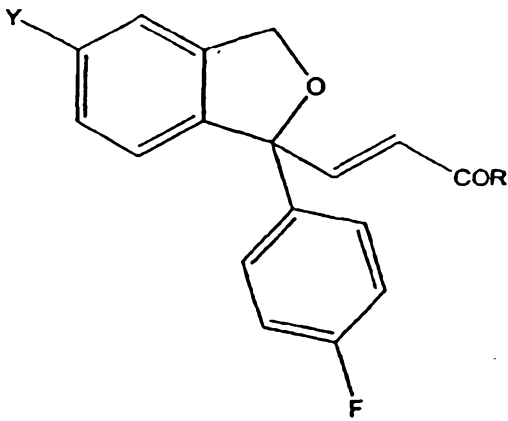
1/1



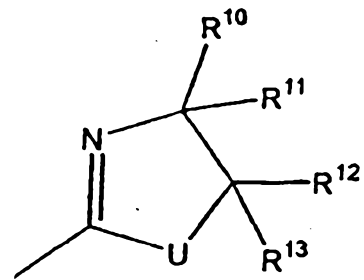
(I)



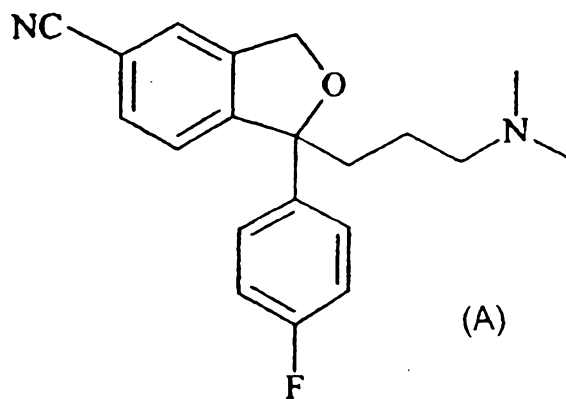
(II)



(III)



(IV)



(A)