

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2959

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/01231**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 307/87

A 61 K 31/343

(71) Přihlašovatel:

H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

(72) Původce:

Petersen Hans, Vanlose, DK;

Ahmadian Haleh, Solrod Strand, DK;

(74) Zástupce:

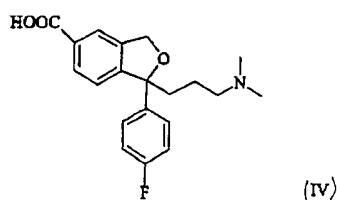
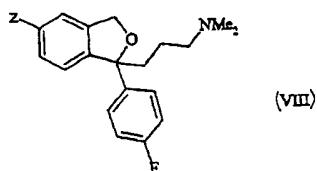
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby citalopramu

(57) Anotace:

Způsob výroby citalopramu vzorce I, postup spočívá v tom, že se uskuteční přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII, kde Z znamená atom halogenu, na sloučeninu vzorce IV s následnou přeměnou sloučeniny vzorce IV na citalopram. Součástí řešení tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje takto získaný citalopram nebo jeho sůl.



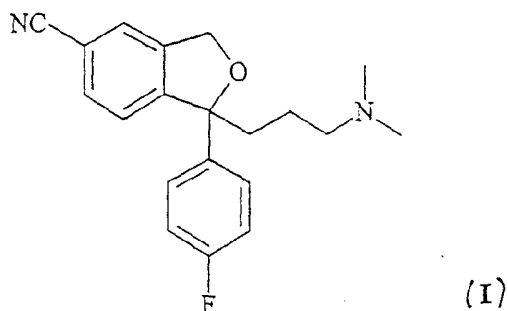
Způsob výroby citalopramu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby známé antidepressivní látky citalopramu, chemicky jde o 1-[3-(dimethyl-amino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurankarbonitril.

Dosavadní stav techniky

Citalopram, který se již řadu let běžně dodává, je možno vyjádřit vzorcem I



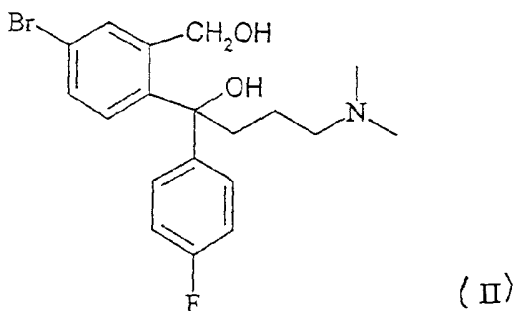
Jde o selektivní, centrálně působící inhibitor zpětného příjmu serotoninu, to znamená 5-hydroxytryptaminu nebo 5-HT s antidepressivním účinkem. Antidepressivní účinnost uvedené látky byla popsána v řadě publikací, například J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295 a A. Graven Acta Psychiatr. Scand. 1987, 75, 478-486. Bylo prokázáno, že uvedená látka je vhodná také pro léčení demence a cerebrovaskulárních poruch, tyto účinky byly popsány v EP-A 474580.

15.08.01

Citalopram byl poprvé popsán v DE 2657013, který odpovídá US 4136193. Tyto dokumenty popisují způsob výroby citalopramu pomocí jednoho z možných postupů a navrhuji další postup, který je rovněž možno použít pro výrobu citalopramu.

Podle popsaného postupu je odpovídající 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurankarbonitril nechá reagovat s 3-(N,N-dimethylamino)propylchloridem v přítomnosti methylsulfinylmethidu jako kondenzačního činidla. Výchozí látka se připraví z odpovídajícího 5-bromderivátu reakcí s kyanidem mědným.

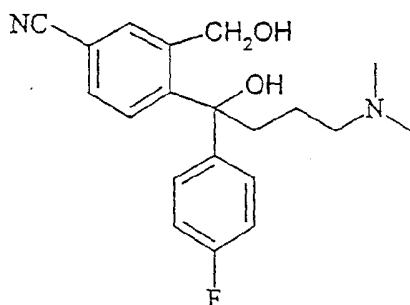
Podle uvedeného postupu, který je pouze obecně popsán, je možno citalopram připravit uzávěrem kruhu ve sloučenině vzorce II



v přítomnosti dehydratačního činidla s následnou náhradou 5-bromované skupiny kyanidem mědným. Výchozí látka vzorce II se získává z 5-bromftalidu dvěma po sobě následujícími Grignardovými reakcemi, a to s 4-fluorfenylmagnesiumchloridem a s N,N-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem.

Nový a překvapující postup spolu s příslušným meziproduktem pro výrobu citalopramu byl popsán v US 4650884. Postupuje se tak, že se v meziprojektu vzorce III

15.08.01



(III)

uzavře kruh dehydratační reakcí působením koncentrované kyseliny sírové za vzniku citalopramu. Meziprodukt vzorce III se připravuje z 5-kyanoftalidu dvěma po sobě následujícími Grignardovými reakcemi, a to s 4-fluorfenylmagnesiumchloridem a s N,N-dimethylamino-propylmagnesiumchloridem.

Další možné postupy byly popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 98019511, WO 98019512 a WO 98019513. Mezinárodní přihlášky WO 98019512 a WO 98019513 se týkají postupů, při nichž se 5-amino-, 5-alkoxykarbonyl- nebo 5-(sek.aminokarbonyl)ftalid podrobí dvěma po sobě následujícím Grignardovým reakcím, uzavěru kruhu a transformací výsledného 1,3-dihydroisobenzofuranového derivátu na odpovídající 5-kyanosloučeninu, to znamená citalopram.

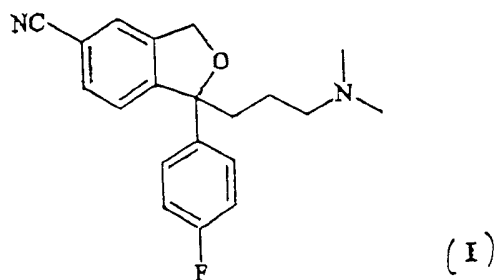
Mezinárodní patentová přihláška WO 98019511 popisuje způsob výroby citalopramu, při němž se v (4-substituovaném)-2-hydroxymethylfenyl-(4-fluorfenyl)methanolu uzavře kruh a výsledný 5-substituovaný 1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran se převede na odpovídající 5-kyanoderivát, který se alkyluje působením (3-dimethylamino)propylhalogenidu za vzniku citalopramu.

Mimo to jsou další postupy pro přípravu jednotlivých enantiomerů citalopramu popsány v US 4943590, z tohoto dokumentu také vyplývá, že uzávěr kruhu v meziprojektu vzorce III je možno uskutečnit přes labilní ester působením báze.

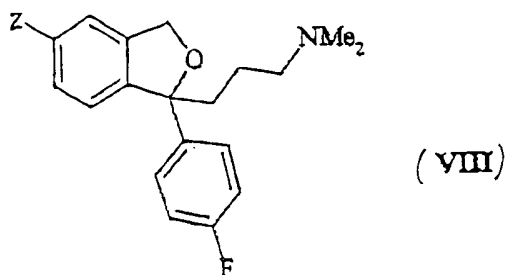
Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že citalopram je možno vyrobit také novým příznivým a bezpečným postupem při použití vhodných výchozích látek.

Podstata vynálezu

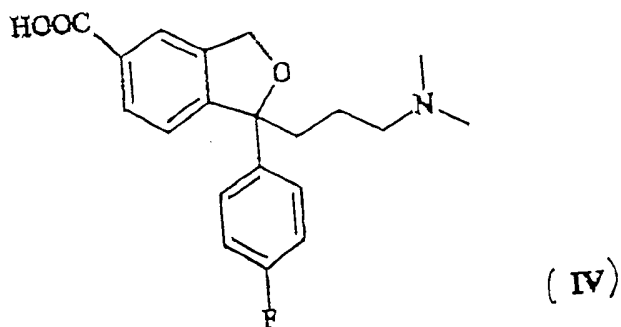
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby citalopramu vzorce I



postup spočívá v tom, že se uskuteční přeměna sloučeniny vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu,
na sloučeninu vzorce IV



s následnou přeměnou sloučeniny vzorce IV na citalopram.

Vynález se zvláště týká postupu, který spočívá v tom, že se

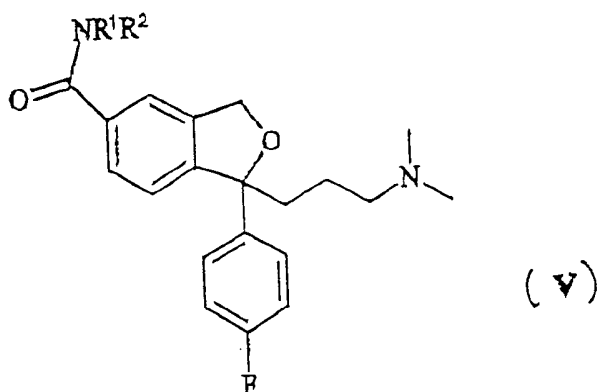
i) sloučenina vzorce IV nechá reagovat s dehydratačním činidlem a sulfonamidem obecného vzorce H_2N-SO_2-R , kde R znamená

a) případně substituovanou skupinu NH_2 nebo C1-C6alkyloxyskupinu,

b) aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu, popř. substituovanou atomem halogenu, C1-C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1-C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1-C4alkylaminoskupinou nebo C1-C4dialkylaminoskupinou, nebo

c) aryl nebo heteroaryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, C1-C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1-C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1-C4alkylaminoskupinou nebo C1-C4dialkylaminoskupinou, nebo se

ii) převede sloučenina vzorce IV na odpovídající amid vzorce V

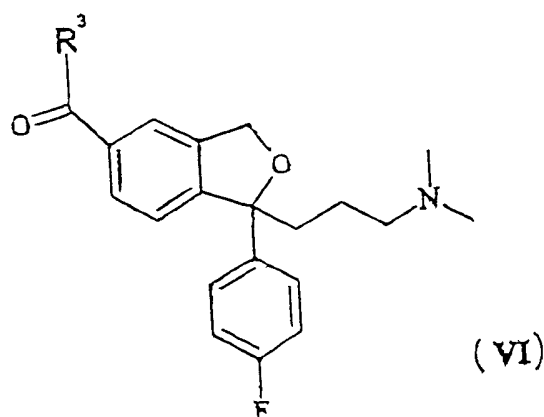


kde

R^1 a R^2 nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem

substituentů ze skupiny aryl, heteroaryl, hydroxyskupina, C1-C6alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aryl-C1-C6alkoxyskupina nebo trisubstituovaný silyl, v němž substituenty jsou nezávisle C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo aryl-C1-C6alkyl, načež se amid vzorce V nechá reagovat s dehydratačním činidlem, čímž se získá citalopram ve volné formě nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Přeměnu 5-karboxyderivátu vzorce IV na amid vzorce V je možno uskutečnit přes aktivovaný derivát kyseliny vzorce VI



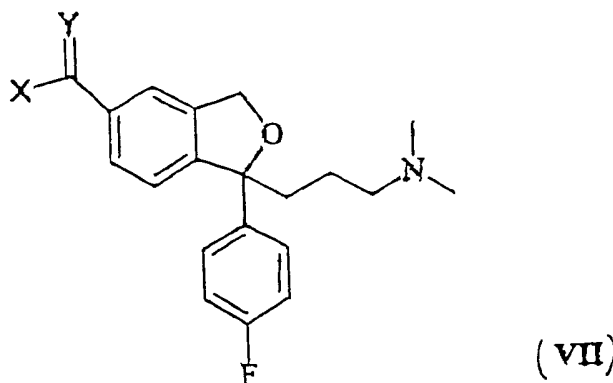
kde R^3 znamená atom halogenu, C1-C6alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, aryl-C1-C6alkoxyskupinu, heteroaryl-C1-C6alkoxyskupinu, zbytek alkylkarbonátu, arylkarbonátu, alkylkarbamátu, arylkarbamátu, alkylthiokarbonátu, arylthiokarbonátu, alkylthiokarbamátu, arylthiokarbamátu, alkylacyloxyskupinu, arylacyloxyskupinu, heteroarylacyloxyskupinu, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby meziprojektu vzorce IV, který spočívá v tom, že se uskuteční přeměna

15.08.01

sloučeniny vzorce VIII, v němž Z znamená atom halogenu na sloučeninu vzorce IV.

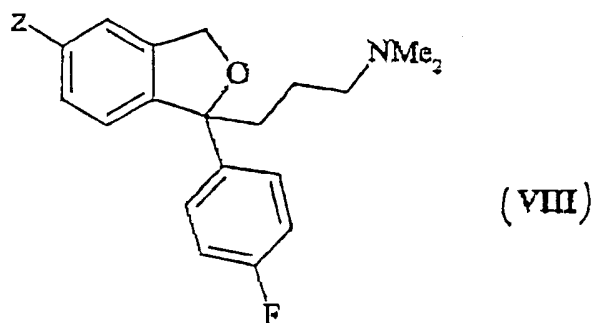
Vynález se rovněž týká způsobu výroby meziproduktu obecného vzorce VII



kde

X znamená zbytek halogenidu, skupinu CN, OR⁵ nebo SR⁶, kde R⁵ a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, nebo znamená X skupinu NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, Y znamená O, S nebo NR⁹, kde R⁹ znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována

substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, postup spočívá v tom, že se uskuteční přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu, na sloučeninu vzorce VII.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek s antidepresivním účinkem, který jako svou účinnou složku obsahuje citalopram ve volné formě nebo ve formě vhodné soli, vyrobený způsobem podle vynálezu.

V průběhu přihlášky a patentových nároků se pod pojmem „dehydratační činidlo“ rozumí jakékoliv vhodné dehydratační činidlo, přičemž každý odborník snadno zvolí optimální látku. Jako příklady vhodných dehydratačních činidel je možno uvést SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , SOBr_2 , POBr_3 , PBr_5 , SOI_2 , POI_3 , PI_5 , P_4O_{10} , oxalylchlorid, karbonyldiimidazol a Vilsmeierovo reakční činidlo. S výhodou se užívá činidlo s obsahem chloru, zvláště SOCl_2 nebo POCl_3 . Vilsmeierova reakční činidla jsou látky, vznikající smísením N,N-dimethylformamidu DMF a

dehydratačního činidla, jako příklad je možno uvést DMF/SOCl₂ a DMF/POCl₃.

V průběhu přihlášky vynálezu a patentových nároků znamená C1-C6alkyl alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku včetně, může tedy jít o metyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2,2,-dimethyl-1-ethyl a 2-methyl-1-propyl. Podobně C1-C4alkyl znamená skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku včetně a obdobným způsobem jsou definovány také C1-C6alkoxyskupina, C1-C4alkoxyskupina a C1-C4alkylamin.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Při provádění způsobu i) podle vynálezu spočívá jeden z pozných mechanismů reakce v tom, že 5-karboxysloučenina vzorce IV reaguje s dehydratačním činidlem za vzniku odpovídajícího aktivovaného derivátu, který pak reaguje se sulfonamidem obecného vzorce H₂N-SO₂-R, čímž vzniká citalopram. V průběhu této druhé reakce může být zapotřebí použít katalytické množství kyseliny.

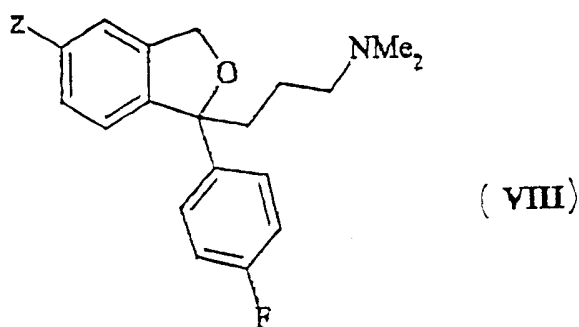
Sulfonamidem obecného vzorce H₂N-SO₂-R, použitým při provádění způsobu podle vynálezu je s výhodou sulfamid vzorce NH₂-SO₂-NH₂.

Případně substituovaným aminem, použitým při provádění způsobu podle vynálezu, je s výhodou terc.butylamin.

Reakce s dehydratačními činidly se mohou při provádění způsobu podle vynálezu uskutečnit bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, například v sulfolanu nebo v acetonitrilu. V případě, že se při dehydratační reakci ii) užije rozpouštědlo, může být zapotřebí použít katalytické množství N,N-dimethylformamidu.

Ve výhodném provedení vynálezu se způsob výroby citalopramu a/nebo sloučenin vzorce IV nebo vzorce VII provádí tak, že se

a) nechá reagovat 5-halogenanalog obecného vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu, s Mg nebo organolithnou sloučeninou, například s n-butyllithiem, n-BuLi nebo s organokovovým komplexem, obsahujícím Mg a/nebo Mn a/nebo Li a alkylové nebo arylové skupiny a pak postupně s CO₂, Cs₂ nebo sloučeninou obecného vzorce IX,

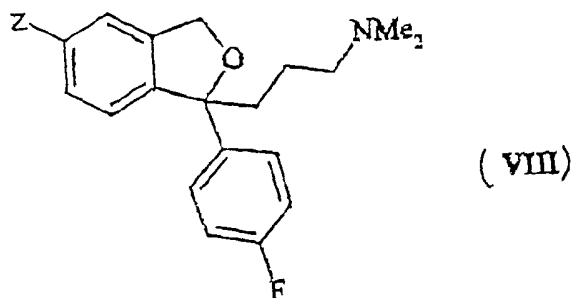


kde

A a X nezávisle znamenají zbytek halogenidu, skupinu CN, OR⁵ nebo SR⁶, kde R⁵ a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny

C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, nebo znamená X skupinu NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, Y znamená O, S nebo NR^9 , kde R^9 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, ze sloučeniny vzorce IV je citalopram možno připravit reakcí s vodou, hydroxidem, například hydroxidem sodným nebo působením vodného roztoku kyseliny,

b) sloučenina obecného vzorce VIII



kde Z znamená atom bromu nebo jodu, se nechá reagovat s případně substituovanou vinylovou nebo acetylenovou skupinou v přítomnosti katalyzátoru na bazi kovu, například niklu nebo paladia s následnou oxidací vinylové nebo acetylenové skupiny na karboxylovou skupinu za vzniku sloučeniny vzorce IV.

Jako příklad organokovových komplexů pro postup a) lze uvést trialkylhořečnaté sloučeniny obecného vzorce $(R^4)_3MgLi$ nebo vzorce $(R^4)_3MnLi$ a směsné komplexy hořčíku a manganu obecného vzorce $(R^4)_3MnMgBr$, kde R^4 znamená C1-C6alkylové skupiny nebo arylové skupiny, které mohou být stejné nebo odlišné. Trialkylhořečnaté sloučeniny mohou být připraveny in situ z Grignardova reakčního činidla obecného vzorce R^4MgX , kde X znamená atom halogenu, a organolithné sloučeniny, například butyllithia.

Trialkylmanganát může být vytvořen in situ z chloridu manganatého a organolithné sloučeniny, například n-butyllithia. $(R^4)_3MnMgBr$ je možno připravit z Grignardova reakčního činidla R^4MgX a $MnCl_2$. Výchozí 5-bromderivát vzorce VIII je možno připravit způsobem podle US 4136193.

Jako příklady výchozích látek vzorce IX při provádění postupu a) lze uvést ethylchlormravenčan, fenylchlormravenčan, benzylchlormravenčan, vinylchlormravenčan, isobutylchlormravenčan, ethylchlorthiolmravenčan, methylkyanomravenčan, karbonyldiimidazol a diethylkarbonát. Výchozí látky vzorce IX se běžně dodávají nebo je možno je připravit postupy, známými z literatury.

Při provádění postupu b) může být katalyzátorem na bazi niklu jakýkoliv vhodný komplex, obsahující Ni(0) nebo Ni(II) a působící jako katalyzátor, je možno použít například $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ a $(\sigma\text{-aryl})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, z katalyzátorů na bazi paladia je možno užít jakýkoliv katalyzátor, obsahující Pd(0) nebo Pd(II), například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$. Oxidačním činidlem může být jakékoliv vhodné činidlo, například peroxid v přítomnosti katalyzátoru na bazi ruthenia. Výchozí látku, v níž B znamená zbytek triflátu, je možno připravit způsobem podle WO 0013648. Příkladem vinylových nebo acetylenových skupin, vázaných na sloučeninu vzorce VIII mohou být methylakrylát, 1-brombut-1-en, propin, trimethyl(prop-1-enyl)cínan, kyselina E-1-hexenylboritá a prop-1-enyltrifluormethylsulfonát.

Sloučeninu vzorce I je možno použít ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou. Z adičních solí s kyselinami je možno použít soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Jako příklad organických solí lze uvést soli s kyselinou maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, jantarovou, šťavelovou, bismethylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofylinoctovou stejně jako soli s 8-halogentheofyliny, například s 8-bromtheofylinem. Jako příklad anorganických solí lze uvést soli s kyselinou chlorovodíkovou,

bromovodíkovou, sírovou, sulfamovou, fosforečnou a dusičnou.

Adiční soli s kyselinami je možno připravit známými postupy. Postupuje se tak, že se volná látka nechá reagovat s vypočítaným množstvím kyseliny v rozpouštědle, mísitelném s vodou, například v acetonu nebo etanolu s následnou izolací soli zahuštěním roztoku a jeho zchlazením, nebo se volná látka nechá reagovat s přebytkem kyseliny v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, jako diethyletheru, ethylacetátu, nebo dichlormethanu, čímž dojde k samovolnému vyloučení výsledné soli.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno podávat jakýmkoliv vhodným způsobem a v jakékoliv vhodné formě, například perorálně ve formě tablet, kapslí, prášků nebo sirupů nebo také parenterálně ve formě běžných sterilních injekčních roztoků.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit běžnými postupy. Například tablety je možno připravit tak, že se účinná látka smísí s běžnými pomocnými látkami a/nebo ředidly a vzniklá směs se lisuje na běžném tabletovacím stroji. Jako příklady pomocných látek nebo ředidel je možno uvést kukuřičný škrob, bramborový škrob, mastek, stearan hořečnatý, želatinu, laktózu, různé gumy a podobné látky. Je však možno použít i další pomocné látky nebo přísady, jako jsou barviva, aromatické látky, konzervační prostředky a podobně za předpokladu, že tyto látky jsou kompatibilní s účinnou látkou.

Roztoky pro injekční podání je možno připravit tak, že se účinná složka rozpustí spolu s dalšími přísadami v určitém podílu rozpouštědla pro injekční podání, s výhodou ve sterilním bodě, roztok se doplní na požadovaný objem, sterilizuje se a plní do vhodných ampulí nebo lahviček. Je možno přidat jakoukoliv vhodnou přísadu, běžně užívanou pro tento účel, například látky pro úpravu osmotického tlaku, konzervační prostředky, antioxidační látky a podobně.

Vynález bude dále podrobněji popsán v souvislosti s příklady provedení, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-karboxy-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuran

Postup a) - Mg

90 ml roztoku 1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-ylmagnesium-bromidu v bezvodém THF, připraveného běžnými postupy z 9 g, 0,024 mol 5-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuranu a 0,73 g, 0,03 mol hořčíku se přidá k 5 g bezvodého pevného oxidu uhličitého. Po přidání se směs nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti.

Těkavé látky se odstraní ve vakuu a odparek se smísí se 100 ml vody. Hodnota pH se upraví na 5,5 přidáním 4 N

vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pak se vodná fáze extrahuje 100 ml toluenu.

Toluen se odpaří ve vakuu, čímž se získá výsledná látka ve formě oleje. Výtěžek je 6 g.

Postup a) - n-BuLi

K roztoku 9 g, 0,024 mol 5-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuranu ve 150 ml terc.butylmethyletheru se přidá 40 ml 1,6 M roztoku n-BuLi v hexanech při teplotě -78 až -65 °C. Teplota roztoku se nechá stoupnout v průběhu 2 hodin na -30 °C. Reakční směs se přidá k 50 g bezvodého pevného oxidu uhličitého. Po skončeném přidávání se směs nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti. Těkavé materiály se odpaří ve vakuu a odparek se smísí se 100 ml vody. Hodnota pH se upraví na 5,5 přidáním 4 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje 100 ml toluenu. Toluen se odpaří ve vakuu, čímž se získá 7,5 g výsledného produktu ve formě oleje.

Postup a) - trialkylhořečnatý derivát

20 ml, 1,6 M roztoku n-BuLi v hexanu se přidá k 8,0 ml, 2 M roztoku isopropylmagnesiumchloridu v diethyletheru ve 25 ml THF při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C, pak se zchladí na -78 °C a přidá se roztok 5,0 g, 13,0 mmol 5-brom-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuranu ve 25 ml THF. Směs se nechá zteplat v průběhu 1 hodiny až na -10 °C a pak se znovu zchladí na -78 °C a přidá se 5,7 g, 130 mmol CO₂. Pak se

směs nechá zteplat na teplotu místnosti a odpaří se. Odparek se chromatografuje na iontoměničči Dowex^R-50 v kyselé formě, jako eluční činidlo se užije 1 M NH₃, čímž se získá výsledný produkt ve formě hustého oleje.

Příklad 2

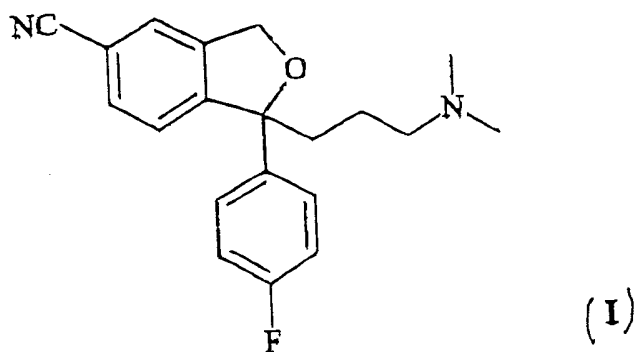
5-kyano-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuran (volný citalopram)

5 g, 0,015 mol 5-karboxy-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,3-dihydroisobenzofuranu a 1,65 g, 0,017 mol sulfamidu se rozpustí v 15 ml sulfolanu. Při teplotě místnosti se přidá 2,25 g, 0,019 mol thionylchloridu a teplota reakční směsi se na 2 hodiny zvýší na 130 °C. Pak se reakční směs nechá zchladnout na 75 °C a přidá se 25 ml vody. Teplota se udržuje ještě 15 minut na 75 °C a pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti. Hodnota pH se upraví na 9 přidáním hydroxidu amonného a pak se přidá ještě 75 ml n-heptanu. Teplota se zvýší na 70 °C, horká n-heptanová vrstva se oddělí a výsledný produkt při chladnutí z této vrstvy krystalizuje. Výtěžek je 3,77 g produktu, čistota je vyšší než 97 % (plocha pod křivkou HPLC).

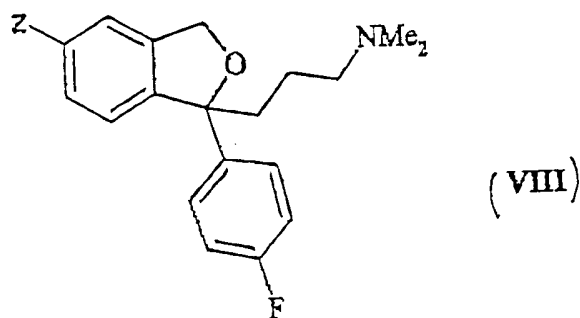
Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

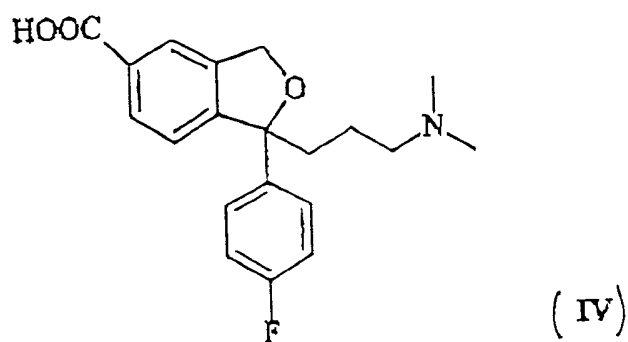
1. Způsob výroby citalopramu vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uskuteční
přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu,
na sloučeninu vzorce IV

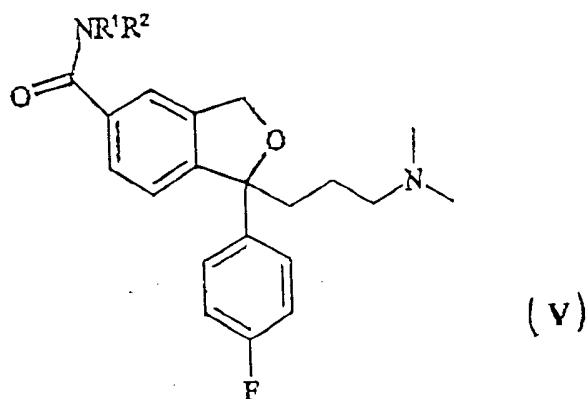


s následnou přeměnou sloučeniny vzorce IV na citalopram.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se

i) sloučenina vzorce IV nechá reagovat s dehydratačním činidlem a sulfonamidem obecného vzorce H_2N-SO_2-R , kde R znamená

- a) případně substituovanou skupinu NH_2 nebo C1-C6alkyloxyskupinu,
 - b) aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu, popř. substituovanou atomem halogenu, C1-C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1-C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1-C4alkylaminoskupinou nebo C1-C4dialkylaminoskupinou, nebo
 - c) aryl nebo heteroaryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, C1-C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1-C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1-C4alkylaminoskupinou nebo C1-C4dialkylaminoskupinou, nebo se
- ii) převede sloučenina vzorce IV na odpovídající amid vzorce V



kde

R^1 a R^2 nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny aryl, heteroaryl, hydroxyskupina, C1-C6alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aryl-C1-C6alkoxyskupina nebo trisubstituovaný silyl, v

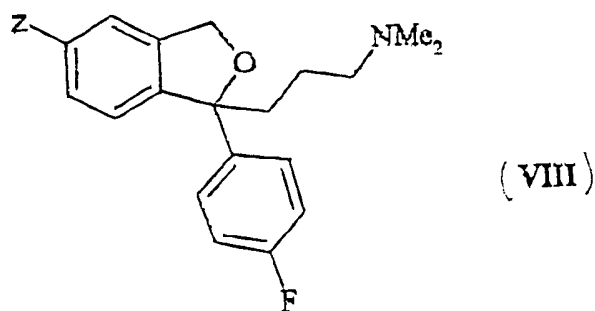
němž substituenty jsou nezávisle C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo aryl-C1-C6alkyl, načež se amid vzorce V nechá reagovat s dehydratačním činidlem, čímž se získá citalopram ve volné formě nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce IV nechá reagovat s SOCl_2 a sulfamidem.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v sulfolanu.

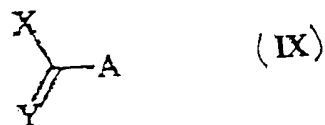
5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce IV nechá reagovat s POCl_3 a terc.butylaminem.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce IV připraví tak, že se i) nechá reagovat sloučenina vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu, s Mg nebo organolithnou sloučeninou, například s n-butyllithiem, n-BuLi nebo s organokovovým komplexem, obsahujícím Mg a/nebo Mn a/nebo Li a alkylové nebo arylové skupiny za vzniku prvního meziprojektu, načež se

ii) tento první meziprodukt nechá reagovat postupně s CO_2 , Cs_2 nebo sloučeninou obecného vzorce IX,

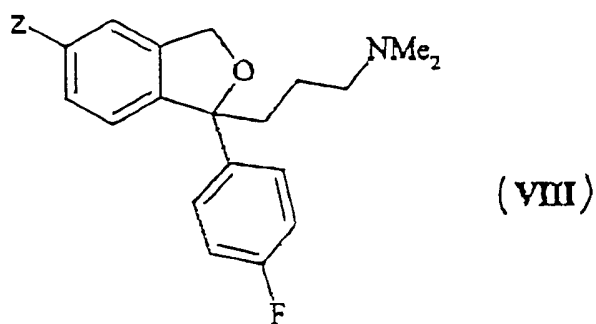


kde

A a X nezávisle znamenají zbytek halogenidu, skupinu CN, OR^5 nebo SR^6 , kde R^5 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, nebo znamená X skupinu NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, Y znamená O, S nebo NR^9 , kde R^9 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, za vzniku druhého meziproduktu,

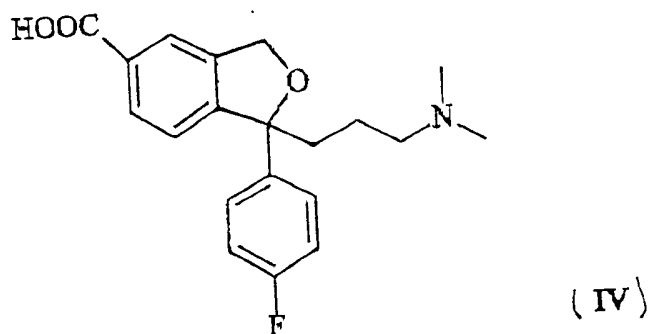
iii) tento druhý meziprodukt se nechá reagovat s vodou, hydroxidem, například hydroxidem sodným nebo s vodným roztokem kyseliny.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije sloučenina vzorce IV, získaná vazbou sloučeniny vzorce VIII

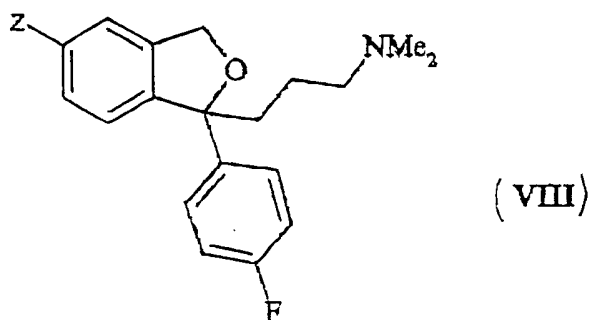


kde Z znamená atom bromu nebo jodu s popřípadě substituovanou vinylovou nebo acetylenovou skupinou v přítomnosti katalyzátoru na bazi kovu, jako niklu nebo paladia s následnou oxidací vinylové nebo acetylenové skupiny na karboxylovou skupinu za vzniku sloučeniny vzorce IV.

8. Způsob výroby sloučeniny vzorce IV

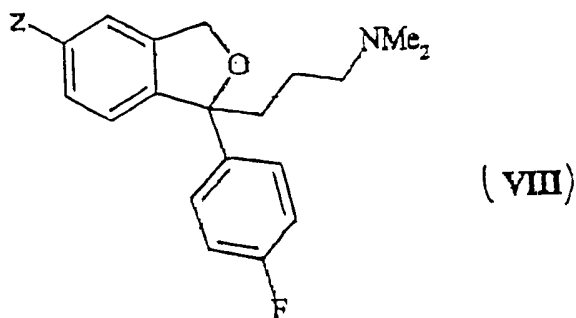


v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uskuteční přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII

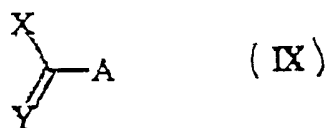


kde Z znamená atom halogenu,
na sloučeninu vzorce IV.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se sloučenina vzorce IV získá tak, že se
i) nechá reagovat sloučenina vzorce VIII



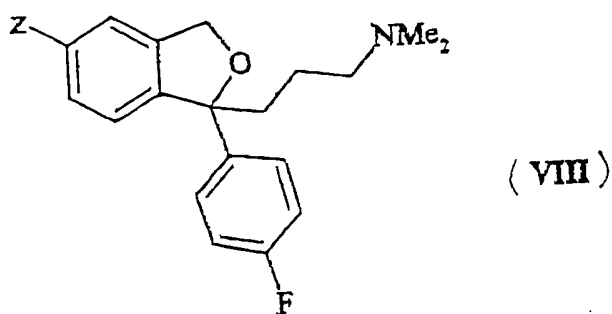
kde Z znamená atom halogenu,
s Mg nebo organolithnou sloučeninou, například s
n-butyllithiem, n-BuLi nebo s organokovovým komplexem,
obsahujícím Mg a/nebo Mn a/nebo Li a alkylové nebo
arylové skupiny za vzniku prvního meziprojektu, načež se
ii) tento první meziprojekt nechá reagovat postupně s
CO₂, Cs₂ nebo sloučeninou obecného vzorce IX,



kde

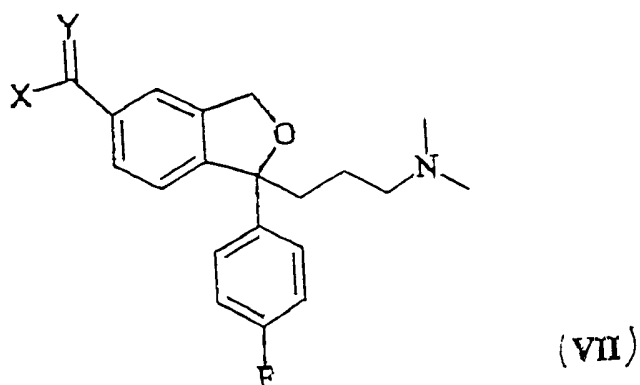
A a X nezávisle znamenají zbytek halogenidu, skupinu CN, OR^5 nebo SR^6 , kde R^5 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, nebo znamená X skupinu NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, Y znamená O, S nebo NR^9 , kde R^9 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, za vzniku druhého meziproduktu, iii) tento druhý meziprodukt se nechá reagovat s vodou, hydroxidem, například hydroxidem sodným nebo s vodným roztokem kyseliny.

10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije sloučenina vzorce IV, získaná vazbou sloučeniny vzorce VIII



kde Z znamená atom bromu nebo jodu
s popřípadě substituovanou vinylovou nebo acetylenovou
skupinou v přítomnosti katalyzátoru na bazi kovu, jako
niklu nebo paladia s následnou oxidací vinylové nebo
acetylenové skupiny na karboxylovou skupinu za vzniku
sloučeniny vzorce IV.

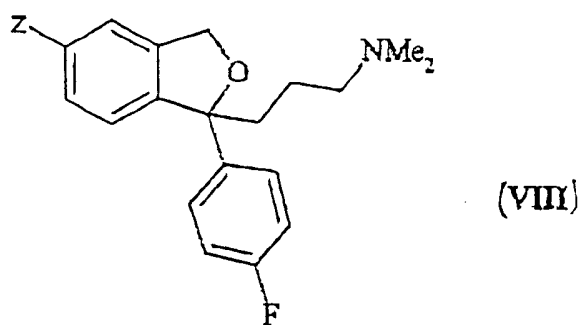
11. Způsob výroby sloučeniny vzorce VII,



kde

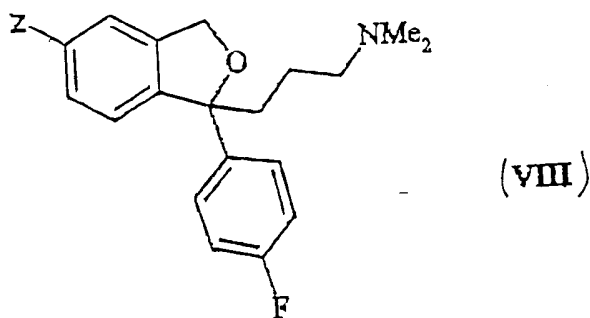
X znamená zbytek halogenidu, skupinu CN, OR⁵ nebo SR⁶,
kde R⁵ a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny C1-C6alkyl,
aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto
skupin je nesubstituovaná nebo je substituována
substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl,
kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina,
trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina,
C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina,
nebo znamená X skupinu NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ se nezávisle
volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl
nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je

nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, Y znamená O, S nebo NR^9 , kde R^9 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uskuteční přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII

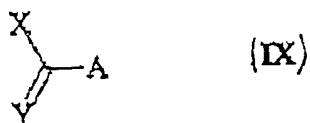


kde Z znamená atom halogenu,
na sloučeninu vzorce VII.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce VII získá tak, že se
i) nechá reagovat sloučenina vzorce VIII



kde Z znamená atom halogenu,
s Mg nebo organolithnou sloučeninou, například s
n-butyllithiem, n-BuLi nebo s organokovovým komplexem,
obsahujícím Mg a/nebo Mn a/nebo Li a alkylové nebo
arylové skupiny za vzniku prvního meziprojektu, načež se
ii) tento první meziprojekt nechá reagovat postupně s
CO₂, Cs₂ nebo sloučeninou obecného vzorce IX,



kde

A a X nezávisle znamenají zbytek halogenidu, skupinu CN,
OR⁵ nebo SR⁶, kde R⁵ a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny
C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z
těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována
substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl,
kyan skupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina,
trifluormethyl, nitro skupina, aminoskupina,
C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina,
nebo znamená X skupinu NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ se nezávisle
volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl
nebo benzyl, přičemž každá z těchto skupin je
nesubstituovaná nebo je substituována substituenty ze
skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl, kyan skupina,
hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl,
nitro skupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo
di-C1-C4alkylaminoskupina,
Y znamená O, S nebo NR⁹, kde R⁹ znamená atom vodíku,
C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo benzyl, přičemž každá z
těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituována
substituenty ze skupiny atom halogenu, C1-C4alkyl,

kyanoskupina, hydroxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, trifluormethyl, nitroskupina, aminoskupina, C1-C4alkylaminoskupina nebo di-C1-C4alkylaminoskupina, za získání sloučeniny vzorce VII.

13. Citalopram ve volné formě nebo ve formě jakékoliv vhodné soli, získaný způsobem podle některého z nároků 1 až 7.

14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje citalopram ve volné formě nebo ve formě jakékoliv vhodné soli podle nároku 13.

Zastupuje: