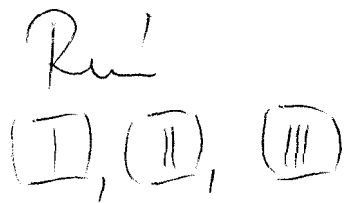


ELJÁRÁS CITALOPRAM ELŐÁLLÍTÁSÁRA

K i v o n a t

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 az (I) képletű vegyületet valamely (II) általános képletű vegyülettel - a képletben X jelentése alkalmas kilépő csoport, továbbá R jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ vagy $-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű csoport, mely csoportokban Pg jelentése az alkoholcsoport vonatkozásában védőcsoport, Pg_1 és Pg_2 jelentése az aminocsoport vonatkozásában védőcsoport, R^1 és R^2 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportokat jelentenek vagy R^1 és R^2 együtt 2-4 szénatomot tartalmazó láncot képeznek, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportot jelent és R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - reagáltatnak, majd egy így kapott (III) általános képletű vegyület - a képletben R jelentése a korábban megadott - R csoportját dimetilaminometilcsoporttá alakítják, végül a citalopramot szabad bázisként vagy gyógyászatilag elfogadható sóként elkülönítik.



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, központi 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 meglepő módon a citalopram előállítható egy olyan új előnyös eljárással, amelynek során 5-ciano-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofuránt olyan vegyülettel alkilezünk, amelyet dimetilamino-propilcsoporttá lehet alakítani.

A találmány szerinti alkilezési eljárás közelebbről azért előnyös, mert az alkilezőszer polimerizálódásával képződő melléktermékek képződése megelőzhető, miáltal az alkalmazandó alkilezőszer mennyisége csökkenthető. A találmány szerinti eljárás továbbá magas hozamokat biztosít.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás citalopram előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy az (I) képletű vegyületet valamely (II) általános képletű vegyülettel - a képletben X jelentése alkalmas kilépő csoport, továbbá R jelentése $-\text{CH}_2\text{-O-Pg}$, $-\text{CH}_2\text{-NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMePg}_1$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $-\text{CH=CHR}^7$ vagy $-\text{CO-NHR}^8$ általános képletű

csoport, mely csoportokban Pg jelentése az alkoholcsoport vonatkozásában védőcsoport, Pg_1 és Pg_2 jelentése az aminocsoport vonatkozásában védőcsoport, R^1 és R^2 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportokat jelentenek vagy R^1 és R^2 együtt 2-4 szénatomot tartalmazó láncot képeznek, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportot jelent és R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - reagáltatunk, majd egy így kapott (III) általános képletű vegyület - a képletben R jelentése a korábban megadott - R csoportját dimetilaminometilcsoporttá alakítjuk, végül a citalopramot szabad bázisként vagy gyógyászatilag elfogadható sóként elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös foganatosítási módja értelmében az (I) képletű vegyületet R helyén $-CH_2-O-Pg$ általános képletű csoportot - ebben a képletben Pg alkohol-csoport vonatkozásában védőcsoportot jelent - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, amikor a (IV) képletű alkoholt kapjuk. Az utóbbi hidroxilcsoportját ezután egy célszerűen alkalmazható kilépő csoporttá, például halogénatommá, $-O-SO_2-R^0$ általános képletű csoporttá - a képletben R^0 jelentése alkilcsoport - vagy alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoporttá alakítjuk, majd az így képződött vegyületet ezután

a) dimetilaminnal vagy ennek valamelyik fémsójával reagáltatjuk, citalopramot kapva; vagy

b) metilaminnal reagáltatjuk, majd a képződött (XII) képletű vegyületet redukatív aminálással citaloprammá alakítjuk; vagy

c) aziddal reagáltatjuk, majd redukáljuk, ezután a képződött (VI) képletű megfelelő aminovegyületet metilezésnek vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

A találmány szerinti eljárás egy másik előnyös foganatosítási módja értelmében az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a képződött (V) képletű vegyületet citaloprammá redukáljuk.

A találmány szerinti eljárás egy harmadik foganatosítási módja értelmében az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Pg}_1)(\text{Pg}_2)$ általános képletű csoportot - ebben a képletben Pg_1 vagy Pg_2 amino-védőcsoportot jelentenek - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk, ezt követően pedig a kapott (VI) képletű vegyület szabad aminocsoportját metilezzük vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

A találmány szerinti eljárás negyedik foganatosítási módja értelmében citalopram állítható elő úgy, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ vagy $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ általános képletű csoportot - ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábban megadott - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd egy így kapott (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületből - ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábban megadott - a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a képződött aldehidet dimetilaminnal redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

A találmány szerinti eljárás ötödik megvalósítási módja értelmében citalopram állítható elő úgy, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{COOR}^3$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^3 jelentése a korábban megadott - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd egy így kapott (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^3 jelentése a korábban megadott - egy (V) általános képletű amiddá vagy egy (IV) általános képletű alkohollá alakítunk, ezeket pedig a korábbiakban ismertetett módon végül citaloprammá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás hatodik foganatosítási módja értelmében citalopram úgy állítható elő, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott (IX) képletű vegyületet egy hipohalogeniddel reagáltatjuk a (VI) képletű vegyület előállítására céljából, mely utóbbi szabad aminocsoportját ezután metilezésnek vagy redukzív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

A találmány szerinti eljárás hetedik foganatosítási módja értelmében citalopram állítható elő úgy, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{C}=\text{CHR}^7$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd egy így kapott (X) általános képletű vegyületet - a képletben R^7 jelentése a korábban megadott - oxidálunk, végül a kapott (XI) képletű vegyületet redukzív aminálással dimetilamin használata mellett citaloprammá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás nyolcadik foganatosítási módja értelmében citalopramot állítunk elő úgy, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{CH}_2-\text{Me}(\text{Pg}_1)$ általános képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, és az így kapott (XII) képletű vegyület aminocsoportját metilezzük vagy redukzív aminálást hajtunk végre, a citalopram előállítása céljából.

Egy legutolsó megvalósítási mód értelmében a találmány a citalopram olyan előállítására vonatkozik, amelynek során az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - reagáltatjuk, ezután egy így kapott (XIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^8 jelentése a korábban megadott - redukálunk, majd az így kapott (XIV) általános képletű vegyületet - a képletben R^8 jelentése a korábban megadott - metilezésnek vagy redukzív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

A találmány egy további aspektusában a (III), (IV), (XI) és (XII) általános képletű köztitermékekre vonatkozik.

A találmány egy még további aspektusában antidepresszáns gyógyászati készítményre vonatkozik, amely hatóanyagként a találmány szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaz.

Az (I) képletű vegyület valamely (II) általános képletű vegyülettel végzett reagáltatását mint alkilezést célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy az (I) képletű vegyületet egy bázissal, éspedig lítiumdiizopropilaminnal (LDA), hexametildiszilazán-lítiummal (LiHMDS), nátriumhidriddel, hexametildiszilazán-nátriummal (NaHMDS) vagy egy alkálifémalkoholáttal, például nátriummetiláttal, káliummetiláttal, lítiummetiláttal, nátrium-terc-butiláttal, kálium-terc-butiláttal vagy lítium-terc-butiláttal kezeljük egy aprotikus szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF); dimetilformamidban (DMF); N-metilpirrolidonban (NMP); éterekben, így például dietiléterben; vagy pedig dioxolánban; toluolban; benzolban vagy alkánokban és ezek elegyeiben. A képződött anion azután reagáltatásra kerül egy megfelelő (II) általános képletű vegyülettel, amikor az izobenzofuranilgyűrűrendszer 1-helyzetébe a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$ általános képletű csoport jut.

Az X kilépő csoport lehet egy halogenid vagy egy $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^0$ általános képletű szulfonátcsoport, és az utóbbi képletben R^0 jelentése alkilcsoport vagy alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoport. Célszerűen R^0 jelentése metil- vagy p-metilfenilcsoport.

R^1 és R^2 szubsztituensek előnyösen alkil- vagy aralkilcsoportot jelentenek, vagy R^1 és R^2 együtt 2-4 szénatomot tartalmazó láncot alkot. Célszerűen R^1 és R^2 jelentése azonos.

Az R^3 , R^4 , R^5 és R^6 szubsztituensek előnyösen alkil- vagy aralkilcsoportok. Célszerűen R^4 , R^5 és R^6 jelentése azonos.

R^7 jelentése előnyösen alkil- vagy aralkilcsoport.

A Pg jelölésű hidroxivédőcsoport lehet egy trialkilszililcsoport, benzilcsoport vagy tetrahidropiranilcsoport (THP).

A találmány értelmében a hidroxivédőcsoportot eltávolítjuk a (IV) képletű vegyület előállítására céljából, és pedig az ilyen típusú védőcsoportok eltávolítására szokásosan alkalmazott módszerek valamelyikével.

Így például ha a védőcsoport egy trialkilszililcsoport, akkor ez eltávolítható egy bázissal, egy szerves vagy ásványi savval vagy egy fluoriddal, így például káliumfluoriddal vagy egy trialkilaminofluoriddal végzett kezelés útján.

Ha Pg jelentése benzilcsoport, akkor a védőcsoport eltávolítható szénhordozós palládium- vagy platinakatalizátort használva végrehajtott redukálással. Ha Pg jelentése tetrahidropiranilcsoport (THP), akkor a védőcsoport eltávolítható egy szerves vagy egy ásványi savval vagy pedig hidroxilionokat hordozó gyantákkal, például Dowex H⁺ vagy Amberlyst gyantával végzett kezelés útján.

A (IV) képletű vegyület hidroxilcsoportját a célszerűen alkalmazandó kilépő csoportta alakítjuk ezután, például halogénatommá vagy -O-SO₂-R⁰ általános képletű szulfonátcsoportta - a képletben R⁰ jelentése a korábban megadott - egy megfelelő reagenssel, így például tionilkloriddal, mezilkloriddal vagy tozilkloriddal végzett reagáltatás útján.

Az így kapott vegyületet azután dimetilaminnal vagy ennek valamelyik fémsójjával, azaz például egy M⁺, -N(CH₃)₂ általános képletű vegyülettel - a képletben M⁺ jelentése Li⁺ vagy Na⁺ - reagáltatjuk. A reagáltatást célszerűen egy aprotikus szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban; dimetilformamidban; N-metilpirrolidonban; éterekben, például dietiléterben; vagy pedig dioxolánban; toluolban; benzolban vagy alkánokban vagy ezek elegyeiben hajtjuk végre. Egy alkalmas kilépő csoportot hordozó (IV) képletű vegyület átalakítható továbbá citaloprammá dimetilammóniumkloriddal egy bázis jelenlétében végzett reagáltatás útján.

Alternatív módon egy, alkalmas kilépő csoportot, így például $-O-SO_2-R^0$ általános képletű szulfonátcsoportot - a képletben R^0 jelentése a korábban megadott - hordozó (IV) általános képletű vegyületet egy aziddal, például nátriumaziddal reagáltathatunk, majd ezután katalizátorként szénhordozós palládiumot használva redukálást végzünk, végül a kapott (VI) képletű vegyületet metilezéssel vagy redukatív aminálással alakítjuk át citaloprammá.

Egy alkalmas kilépő csoportot hordozó (IV) képletű vegyület átalakítható továbbá citaloprammá úgy is, hogy először metilaminnal végzünk reagáltatást, majd a kapott (XII) képletű vegyületet metilezésnek vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

Az (V) képletű amid redukálását célszerűen toluolban, redukálószerként Red-Al megnevezésű anyagot használva hajtjuk végre.

Pg_1 és Pg_2 célszerűen aralkil- vagy $-O-SO_2-R^0$ általános képletű csoportot - a képletben R^0 jelentése a korábban megadott -, jellegzetesen benzil- vagy tozilcsoportot jelentenek, vagy pedig Pg_1 és Pg_2 adott esetben szubsztituált ftálimidcsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

A Pg_1 és Pg_2 védőcsoportokat eltávolíthatjuk az ilyen védőcsoportok eltávolítására szokásos módon. A ftálimidcsoportokat így például aminoscsoporttá alakíthatjuk hidrazinnal vagy metilaminnal és etanollal végzett kezelés útján.

Ha a védőcsoport egy aralkilcsoport, például benzilcsoport, akkor ez eltávolítható redukálással, jellegzetesen szénhordozós palládium vagy platina mint katalizátor jelenlétében.

A $-O-SO_2-R^0$ általános képletű szulfonátcsoportokat Red-Al megnevezésű vegyülettel végzett kezelés útján távolíthatjuk el.

A (VI) képletű vegyület szabad aminocsoportját metilezhetjük egy alkalmas metilezőszerrel, így például metiljodiddal vagy dimetilszulfáttal. A

metilezést az ilyen típusú reakciók végrehajtására ismert módszerek bármelyikével végrehajthatjuk.

Alternatív módon a citalopram előállítható redukív aminálással. Ennek végrehajtása során a (VI) képletű vegyületet például formaldehiddel, paraformaldehiddel vagy dioxánnal reagáltatjuk egy redukálószer, például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében. A redukív aminálást az ilyen típusú reakciók végrehajtására jól ismert módszerekkel végezzük.

A (VIIa) vagy (VIIb) képletű vegyület célszerűen átalakítható egy megfelelő aldehiddé egy ásványi vagy szerves savval vagy hidrogénionokat hordozó gyantákkal, például Dowex H⁺ vagy Amberlyst gyantával végzett kezelés útján.

A kapott aldehidet ezután citaloprammá alakíthatjuk redukív aminálással, azaz dimetilaminnal egy redukálószer, például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében végzett reagáltatás útján. A dimetilamint a reakcióelegyhez adhatjuk dimetilammóniumkloridsó formájában is.

Egy (VIII) általános képletű észter-származék citaloprammá alakítható a megfelelő (VI) képletű alkoholon át az észter Red-Al redukálószerrel végzett redukálása vagy a megfelelő (V) képletű amidon át az észter dimetilaminnal vagy az utóbbi fémsójjával végzett reagáltatása útján.

A (IX) képletű vegyület (VI) képletű vegyületté átalakításához használható ágens célszerűen nátriumhidroxid és elemi bróm keveréke.

A (X) általános képletű vegyületek oxidálását végrehajthatjuk ózonnal egy poláros oldószerben, így például alkoholban, vízben, ecetsavban vagy az utóbbi észtereiben végzett kezelés útján. Alternatív módon egy (X) általános képletű vegyületet kezelhetünk oxidálószerként például nátriumperjodátot, ozmiumtetroxid és nátriumperjodát keverékét vagy káliumpermanganátot használva.

A (XI) képletű vegyület redukatív aminálását célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy dimetilamminnal végzünk reagáltatást egy redukálószer, például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében. A dimetilamint a reakcióelegyhez dimetilammóniumklorid formájában adhatjuk.

A (XII) és (XIV) általános képletű vegyületek aminocsoportját metilezhetjük egy metilezőszerrel, például metiljodiddal vagy dimetilszulfáttal. A metilezést az ilyen típusú reakciók végrehajtására szokásosan alkalmazott módszerek valamelyikével hajthatjuk végre.

Alternatív módon a (XII) és (XIV) általános képletű vegyületek aminocsoportját metilezhetjük redukatív aminálás útján. Ennek során úgy járunk el, hogy valamely (XII) vagy (XIV) általános képletű vegyületet például formaldehiddel, paraformaldehiddel vagy trioxánnal reagáltatunk egy redukálószer, így például nátriumbórhidrid vagy nátriumcianobórhidrid jelenlétében. A redukatív aminálást végrehajthatjuk az ilyen típusú reagáltatáshoz szokásosan alkalmazott módszerek valamelyikével.

A fenti reakciók során alkalmazott reakciókörülmények és oldószer, továbbá egyéb paraméterek az ilyen típusú reakciók esetében jól ismertek és könnyen meghatározhatók az adott területen jártas szakember által.

A kiindulási anyagként használt (I) képletű vegyület előállítható a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a WO 98/019511 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

A (II) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy kereskedelmi forgalomban beszerezhető kiindulási anyagokból ismert módon előállíthatók.

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

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, amelyek 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 teofillinecetsavvakkal előállított sókat, továbbá

8-halogénteofillinekkal, például 8-brómteofillinnel képzett sókat. Az ilyen szervesetlen 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 fölöslegben vett savat vízzel nem elegyedő oldószerben, például dietiléterben, etilacetátban vagy diklórmétánban, amikor a só magától kiválik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények elkészíthetők bármely 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 kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatint, laktózt és gyantaféleségeket. Használhatunk továbbá más adalékokat is, így például színezékeket, aromaanyagokat és konzerválószerket, 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, konzerválószeret 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 butillítium-oldatból és 2,6 g diizopropilaminból előállított LDA-oldathoz cseppenként hozzáadjuk 4,8 g (0,02 mol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofurán-5-karbonitril 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután beadagoljuk megfelelő, 0,02 mol mennyiségben vett alkilhalogénid 25 ml THF-nal készült oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk és további 60 percen át keverjük. Ezután a reakciót jég adagolása útján leállítjuk, majd 50-50 ml toluollal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot 50 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-heptán és etilacetát elegyeit használva. Az így kapott aniont reagáltatjuk azután egy megfelelő (II) képletű vegyülettel.

2. példa

1-[(3-Benziloxi)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 12 mmol LDA 70 ml THF-nal készült oldatához hozzáadjuk 2,2 g (9,2 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 40 ml THF-nal készült oldatát, majd $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk. Ezután be-

adagoljuk 2 ml (12 mmol) benzil-3-brómpropiléter 10 ml THF-nal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk. Ezen a hőmérsékleten két órán át keverést végzünk, majd a reakcióelegyet beleöntjük 100 ml jeges vízbe. A kapott vizes elegyet 150-150 ml dietiléterrel háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 100 ml vízzel, ezután 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítása útján, eluálószerként heptán és etilacetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva 2,0 g (60 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,35 (1H, m); 1,45 (1H, m); 2,23 (2H, m); 3,38 (2H, dd, $J=5,5$ és $6,6$ Hz); 4,38 (2H, s); 5,14 (1H, d, $J=13,7$ Hz); 5,19 (1H, d, $J=13,7$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,25 (3H, $J=7,27$ Hz); 7,32 (2H, m); 7,58 (2H, dd, $J=5,6$ és $8,8$ Hz); 7,75 (3H, m).

1-(4-Fluorfenil)-1-[3-(tetrahidropiraniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítás

Az előző lépésben ismertetett módszerrel állítható elő a kívánt vegyület 2,0 g (60 %) mennyiségben olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,40 (6H, m); 1,52 (1H, m); 1,65 (1H, m); 2,20 (2H, m); 3,30 (1H, m); 3,38 (1H, m); 3,55 (1H, m); 3,65 (1H, m); 4,45 (1H, dd); 5,15 (1H, d, $J=13,0$ Hz); 5,19 (1H, d, $J=13,0$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,58 (2H, dd, $J=5,7$ és $9,0$ Hz); 7,75 (1H, d, $J=8,0$ Hz); 7,79 (2H, s + d, $J=8,0$ Hz).

3. példa

1-(4-Fluorfenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítás

(i) Nitrogéngáz-atmoszférában -78°C hőmérsékleten 76 mmol LDA 30 ml THF-nal készült oldatához hozzáadjuk 13,4 g (60 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 450 ml THF-nal készült olda-

tát, majd ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk. Ezután beadagoljuk 16,8 ml (72 mmol) (3-brómpropoxi)-terc-butildimetilszilán 30 ml THF-nal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk és további két órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 400 ml jeges vízbe öntjük, majd a vizes elegyet 500-500 ml dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 500 ml vízzel, majd 500 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot feloldjuk 400 ml etanolban, majd 200 ml 1 M vizes sósavoldatot adunk hozzá. A kapott oldatot szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán és etilacetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 14,4 g (81 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,25 (2H, m); 2,18 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 3,31 (2H, q, $J=6,2$ Hz); 4,34 (1H, t, $J=6,2$ Hz); 5,12 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 5,17 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 7,15 (2H, t, $J=8,8$ Hz); 7,58 (2H, dd, $J=6,0$ és 8,8 Hz); 7,72 (1H, s); 7,78 (2H, széles d, $J=6,0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 27,4; 37,3; 59,8; 71,0; 90,7; 110,5; 114,8; 115,2; 118,8; 123,2; 125,6; 126,9; 127,1; 132,0; 139,9; 140,6; 149,5; 160,9; 162,0.

(ii) 1,2 g (3,0 mmol) 1-[(3-benziloxi)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril és 5,5 ml (58,1 mmol) 1,4-ciklohexadién 50 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 4 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszféra alatt visszafolyatós hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük és Celite márkanévű szűrési segédanyag alkalmazásával szűrjük. A szűrletet bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá. Így 0,75 g (80 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 (2H, m); 2,25 (2H, m); 3,5 (2H, t); 5,2 (2H, dd); 7,05 (2H, t, $J=10,0$ Hz); 7,41 (3H, m); 7,49 (1H, széles s); 7,56 (2H, $J=7,0$ Hz).

(iii) 1,5 g (4,1 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-[3-(tetrahidropiraniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril metanollal készült oldatához hozzáadunk 60 mg, azaz katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav-monohidrátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük és ezután bepároljuk. Ezt követően a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként heptán és etilacetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,0 g (91 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk, amelynek $^1\text{H-NMR}$ -spektruma CDCl_3 -ban felvéve azonos az 1-[(3-benziloxi)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitrilből kapott termék spektrumával.

4. példa

1-(4-Fluorfenil)-1-[(3-(3-toluolszulfoniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten 2,5 g (8,4 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 50 ml toluol-al készült oldatához hozzáadunk 2,5 ml (18,0 mmol) trietilamint, majd 2,6 g (13,6 mmol) p-toluolszulfonilklorid 10 ml toluollal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten három napon át keverjük, majd vízzel, ezután telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mosuk. A szerves extraktum bepárlása után kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán és etilacetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,6 g (42 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,6 (2H, m); 2,15 (2H, m); 2,45 (3H, s); 4,05 (2H, t, $J=8,0$ Hz); 5,15 (2H, s); 7,05 (2H, t, $J=8,5$ Hz); 7,30-7,42 (5H, m); 7,50 (1H, s); 7,6 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$); 7,75 (2H, d, $J=7,5$ Hz).

5. példa

1-(4-Fluorfenil)-1-[(3-metánszulfoniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

14,4 g (50,0 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 500 ml THF-nal készült oldatához 0-5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 30 ml (41,8 mmol) trietilamint, majd 11,6 ml (150 mmol) metánszulfonilklorid 20 ml THF-nal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 200 ml toluolt adunk hozzá. A kapott elegyet vízzel, majd telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, ezután a szerves fázist bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán és etilacetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 12,0 g (64 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,70 (2H, m); 2,25 (2H, m); 2,90 (3H, s); 4,22 (2H, t, J=7,0 Hz); 5,14 (1H, d, J=13,2 Hz); 5,14 (1H, d, J=13,2 Hz); 7,01 (2H, t, J=9,0 Hz); 7,41 (2H, d, J=9,0 Hz); 7,45 (1H, d, J= 8,0 Hz); 7,52 (1H, s); 7,61 (1H, széles d, J=8,0 Hz).

6. példa

1-[3-(N,N-Dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril (citalopram) oxalátsó formájában előállítása

0,20 g (0,4 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-[(3-p-toluolszulfoniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 10 ml DMF-dal készült oldatához hozzáadunk 1,4 ml (7,0 mmol) trietilamint, majd 0,41 g (5,0 mmol) dimetilammóniumkloridot. Az így kapott reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és jeges vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet 30-30 ml dietiléterrel háromszor extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot vízzel, ezután telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán, etilacetát és

triethylamin 1:3:4 térfogatarányú elegyét használva. Ezután acetontól végzünk kristályosítást, amikor 0,12 g (70 %) mennyiségben az előállítani kívánt oxalátsót kapjuk.

DSC (nyitott kamra), $T_{\text{kezdeti}}=158,96\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{csúcs}}=162,14\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,42 (1H, m); 1,51 (1H, m); 2,22 (2H, t, $J=8,0\text{ Hz}$); 2,62 (6H, s); 2,95 (2H, t, $J=8,0\text{ Hz}$); 5,15 (1H, d, $J=14,0\text{ Hz}$); 5,23 (1H, d, $J=14,0\text{ Hz}$); 7,18 (2H, t, $J=9,0\text{ Hz}$); 7,59 (2H, dd, $J=5,0$ és $8,0\text{ Hz}$); 7,74 (1H, d, $J=7,5\text{ Hz}$); 7,79 (1H, d, $J=7,0\text{ Hz}$); 7,80 (1H, széles s).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 19,3; 37,0; 42,3; 56,7; 71,2; 90,3; 110,7; 115,2; 115,3; 118,8; 123,2; 125,8; 127,0; 132,1; 139,9; 140,0; 148,161,4; 164,3.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: $\text{C}\% = 63,76$, $\text{H}\% = 5,59$, $\text{N}\% = 6,76$;

talált: $\text{C}\% = 63,50$, $\text{H}\% = 5,78$, $\text{N}\% = 6,63$;

7. példa

1-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril (citalopram) oxalátsó formájában előállítása

1,0 g (2,7 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-[(3-metánszulfoniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 10 ml etanol és 20 ml THF elegyével készült oldatához hozzáadunk 18 ml 33 %-os etanolos dimetilamin-oldatot (100 mmol), majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át és $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten három órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 70 ml 1 M vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, majd 100 ml dietiléterrel extrahálást végzünk. A szerves extraktumot telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen szűrésnek vetjük alá, e célra etilacetát, heptán és triethylamin 75:25:1 térfogatarányú elegyét használva, majd acetontól kristályosítjuk, amikor 0,72 g (65 %) mennyiségben az előállítani kívánt oxalátsót kapjuk.

DSC (nyitott kamra), $T_{\text{kezdeti}}=158,56\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{csúcs}}=161,59\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A kapott termék NMR-spektruma azonos a 6. példában ismertetett módon előállított citalopram-oxalát spektrumával.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{21}N_2O$, $C_2H_2O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 63,76, H% = 5,59, N% = 6,76;

talált: C% = 63,57, H% = 5,51, N% = 6,77.

8. példa

1-(4-Fluorfenil)-1-[3-(ftalimidopropil)]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

Nitrogéngáz-atmoszférában -78 °C hőmérsékleten 24 mmol LDA 70 ml THF-nal készült oldatához hozzáadjuk 4,4 g (20 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 40 ml THF-nal készült oldatát, majd ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk, ezt követően pedig beadagoljuk 6,4 g (24 mmol) 2-(3-brómpropil)ftálimid 20 ml THF-nal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd öt órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 200 ml jeges vízbe öntjük, majd 250-250 ml dietiléterrel háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített szerves extraktumot 100 ml vízzel, majd 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán és etilacetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,0 g (36 %) mennyiségben sárga porként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Egy mintát etanolból átkristályosítunk.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1,69 (1H, m); 1,74 (1H, m); 1,93 (1H, m); 3,08 (1H, dt, $J=4,7$ és $12,2$ Hz); 3,85 (1H, ddd, $J=1,4$ és $7,1$ és $11,8$ Hz); 4,08 (1H, ddd, $J=4,2$ és $10,8$ és $17,9$ Hz); 5,09 (1H, d, $J=13,1$ Hz); 5,20 (1H, d, $J=13,1$); 6,60 (1H, d, $J=7,5$ Hz); 7,06 (2H, t, $J=9,4$ Hz); 7,28 (1H, t, $J=7,5$ Hz); 7,42 (1H, t, $J=7,5$ Hz); 7,43 (1H, s); 7,58 (1H, d, $J=8,0$ Hz); 7,77 (1H, d, $J=7,5$ Hz); 7,80 (1H, $J=5,2$ Hz); 7,95 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 23,4; 31,8; 59,3; 72,6; 92,3; 112,6; 114,7; 118,2;

122,9; 123,7; 124,8; 125,2; 129,0; 131,1; 131,6; 132,9; 135,8; 140,9;
144,1; 145,6; 161,6; 163,6; 170,9.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{19}FN_2O_3$, $1/2 C_2H_5OH$ képlet alapján:

számított: C% = 72,15, H% = 4,93, N% = 6,23;

talált: C% = 72,66, H% = 5,14, N% = 6,09.

9. példa

1-(3-Azidopropil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

4,0 g (10,6 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1-[(3-etánszulfoniloxi)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 100 ml DMF-dal készült oldatához hozzáadunk 5,5 g (80,5 mmol) nátriumazidot, majd az így kapott reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten három órán át keverjük, ezt követően pedig visszafolyatós hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kapott vizes elegyet 200-200 ml dietiléterrel négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Így 1,3 g (45 %) mennyiségben az előállítani kívánt nyers terméket kapjuk barna színű olajként.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,40 (2H, m); 2,22 (2H, m); 3,30 (2H, t, $J=6,6$ Hz); 5,10 (1H, d, $J=13,7$ Hz); 5,21 (1H, d, $J=13,7$ Hz); 7,18 (2H, t, $J=8,5$ Hz); 7,59 (2H, dd, $J=5,2$ és $8,5$ Hz); 7,78 (3H, s + d, $J=8,1$ Hz).

1-(3-Aminopropil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

1,3 g (4,4 mmol) 1-(3-azidopropil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril és 0,6 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor 50 ml etanollal készült keverékét két órán át hidrogénezzük, majd Celite márkanevű szűrési segédanyag alkalmazásával szűrjük és bepároljuk. Ekkor 0,8 g (66 %) mennyiségben az előállítani kívánt nyers terméket kapjuk barna színű olajként.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,11 (1H, m); 1,22 (1H, m); 2,12 (2H, m); 2,48 (2H, t, J=7,1 Hz); 5,15 (1H, d, J=13,7 Hz); 5,19 (1H, d, J=13,7 Hz); 7,15 (2H, t, J=8,9 Hz); 7,58 (2H, dd, J=5,2 és 8,5 Hz); 7,72 (1H, d, J=8,4 Hz); 7,78 (2H, s + d, J=8,1 Hz).

1-[3-(N,N-Dimetilammino)propil]-1-fluorfenil-1,5-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril (citalopram) oxalátsó formájában előállítása

0,80 g (2,7 mmol) 1-(3-aminopropil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril és 0,44 ml 37 %-os vizes formaldehid-oldat (5,4 mmol) 10 ml metanollal készült keverékéhez hozzáadunk 0,34 g (5,4 mmol) nátriumcianobórhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten három órán át keverjük. Ezután további 0,17 g (2,7 mmol) nátriumcianobórhidridet és 0,22 ml formaldehid-oldatot (2,7 mmol) adagolunk, majd szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután a reakciót víz gyors hozzáadása útján leállítjuk, majd dietiléterrel többször extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát, heptán és trietilamin 75:25:1 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor kapott nyers terméket acetonból mint oxalátsót különítjük el, 0,31 g (0,8 mmol, 30 %) mennyiségű terméket kapva. NMR-spektruma azonos a 6. példában ismertetett módon előállított citalopram-oxalátsó spektrumával.

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₁N₂O, C₂H₂O₄, 1/4 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 63,06, H% = 5,67, N% = 6,69;

talált: C% = 63,28, H% = 5,64, N% = 6,67.

10. példa

1-(4-Fluorfenil)-1-[3-(N-metilamino)propil]-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril-oxalátsó előállítása

Az előállítani kívánt vegyületet a 7. példában ismertetett módon 60 ml, THF-nal készült 2 M metilamin-oldatból (120 mmol) állítjuk elő. Így

760 mg (36 %) mennyiségben kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,40 (1H, m); 1,43 (1H, m); 2,25 (2H, t); 2,47 (3H, s); 2,83 (2H, t, $J=8,0$ Hz); 5,15 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 5,21 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 7,18 (2H, t, $J=9,0$ Hz); 7,59 (2H, dd, $J=5,6$ és $7,5$ Hz); 7,73 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 7,81 (3H, d + s, $J=8,12$ Hz).

1-[3-(N,N-Dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril (citalopram) oxalátsó formájában előállítása

0,70 g (2,24 mmol) 1-[3-(metilammónium)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril és 0,5 ml 37 %-os vizes formaldehid-oldat (6,7 mmol) 5 ml 98%-os hangyasavval készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk, majd lehűtjük és 2 ml 4 M vizes sósavoldatot adunk hozzá. Az így kapott elegyet bepároljuk, majd a maradékhoz 50 ml 1 M vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. Ezután 100-100 ml dietiléterrel háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített szerves extraktumot telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az oxalátsót végül acetontól különítjük el, 0,22 g (30 %) mennyiségben kapva a kívánt vegyületet.

DSC (nyitott kamra), $T_{\text{kezdeti}}=157,73$ °C, $T_{\text{csúcs}}=160,80$ °C.

A kapott termék NMR-spektruma azonos a 6. példában ismertetett módon előállított citalopram-oxalát spektrumával.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, $1/4 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C% = 63,06, H% = 5,67, N% = 6,69;

talált: C% = 63,24, H% = 5,65, N% = 6,62.

11. példa

1-[3-([1,3]Dioxolán-2-il)etil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt -78 °C hőmérsékleten 24 mmol LDA 100 ml THF-nal készült oldatához hozzáadjuk 4,46 g (18,7 mmol) 1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 40 ml THF-nal készült ol-

datát, majd ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk. Ezt követően beadagoljuk 2,8 ml (24 mmol) 2-2-(2-brómetil)-[1,3]dioxolán 20 ml THF-nal készült oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk és ezután ezen a hőmérsékleten két órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml jeges vízbe öntjük, majd 300-300 ml dietiléterrel háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített szerves extraktumot 100 ml vízzel, majd 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán és etilacetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,5 g (86 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,52 (1H, m); 1,70 (1H, m); 2,28 (2H, m); 3,81 (2H, m); 3,89 (2H, m); 4,85 (1H, t, $J=4,0\text{Hz}$); 5,14 (1H, d, $J=13,2\text{ Hz}$); 5,19 (1H, d, $J=13,2\text{ Hz}$); 7,04 (2H, t, $J=8,5\text{ Hz}$); 7,41 (3H, m); 7,49 (1H, s); 7,58 (1H, d, $J=8,0\text{ Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 27,8; 34,4; 64,2; 70,6; 90,1; 103,2; 111,2; 114,5; 114,8; 117,9; 122,2; 124,5; 126,1; 126,2; 131,2; 138,7; 139,7; 148,5; 159,0.

1-(4-Fluorfenil)-1-(3-formiletil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril előállítása

5,30 g (16 mmol) 1-[3-([1,3]dioxolán-2-il)etil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril 200 ml 30 %-os vizes ecetsavval készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk, majd lehűtjük, ezt követően pedig 400-400 ml diklórmetánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot szárítjuk, majd bepároljuk, amikor 5,0 g mennyiségben az előállítani kívánt nyers terméket kapjuk, amely mintegy 8,0 mmol tiszta terméket tartalmaz az NMR-spektrum és HPLC útján végzett meghatározás szerint. Ez 50 %-os hozamnak felel meg. Ezt a nyers terméket további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,49 (1H, m); 1,61 (1H, m); 2,38 (1H, m); 2,51 (1H, m); 5,15 (2H, széles s); 7,01 (2H, t, $J=8,0$ Hz); 7,41 (3H, dd + s, $J=5,6$ és $8,0$ Hz); 7,51 (2H, d, $J=8,0$ Hz); 7,61 (2H, d, $J=8,0$ Hz).

1-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril (citalopram) oxalátsó formájában előállítása

5,0 g, az előző bekezdésben ismertetett módon előállított nyers 1-(3-formiletil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitril és 1,17 g (14,4 mmol) dimetilammóniumklorid 50 ml metanollal készült keverékéhez 0-5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,76 g (14,4 mmol) nátriumcianobór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután 100 ml toluolt és 100 ml etilacetátot adagolunk, majd 100 ml vízzel mosást végzünk. Ezt követően a vizes fázist 100-100 ml dietiléterrel kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptán, etilacetát és trietilamin 25:25:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet azután acetonból mint oxalátsót különítjük el 2,7 g (82 %) mennyiségben.

DSC (nyitott kamra), $T_{\text{kezdeti}}=159,55$ °C, $T_{\text{csúcs}}=163,54$ °C.

A kapott termék NMR-spektruma azonos a 6. példában ismertetett módon előállított citalopram-oxalát-só spektrumával.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C% = 63,76, H% = 5,59, N% = 6,76;

talált: C% = 63,65, H% = 5,69, N% = 6,80.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás citalopram előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet valamely (II) általános képletű vegyülettel - a képletben X jelentése alkalmas kilépő csoport, továbbá R jelentése $-\text{CH}_2\text{-O-Pg}$, $-\text{CH}_2\text{-NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMePg}_1$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $-\text{CH=CHR}^7$ vagy $-\text{CO-NHR}^8$ általános képletű csoport, mely csoportokban Pg jelentése az alkoholcsoport vonatkozásában védőcsoport, Pg_1 és Pg_2 jelentése az aminocsoport vonatkozásában védőcsoport, R^1 és R^2 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportokat jelentenek vagy R^1 és R^2 együtt 2-4 szénatomot tartalmazó láncot képeznek, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportot jelent és R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - reagáltatunk, majd egy így kapott (III) általános képletű vegyület - a képletben R jelentése a korábban megadott - R csoportját dimetilaminometilcsoporttá alakítjuk, végül a citalopramot szabad bázisként vagy gyógyászatilag elfogadható sóként elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{CH}_2\text{-O-Pg}$ általános képletű csoportot - ebben a képletben Pg alkohol-csoport vonatkozásában védőcsoportot jelent - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, amikor a (IV) képletű alkoholt kapjuk, az utóbbi hidroxilcsoportját ezután egy célszerűen alkalmazható kilépő csoporttá alakítjuk, majd az így képződött vegyületet ezután

a) dimetilaminnal vagy ennek valamelyik fémsójjával reagáltatjuk, citalopramot kapva; vagy

b) metilaminnal reagáltatjuk, majd a képződött (XII) képletű vegyületet redukatív aminálással citaloprammá alakítjuk; vagy

c) aziddal reagáltatjuk, majd redukáljuk, ezután a képződött (VI) képletű megfelelő aminovegyületet metilezésnek vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítás céljából.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a képződött (V) képletű vegyületet citaloprammá redukáljuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Pg}_1)(\text{Pg}_2)$ általános képletű csoportot - ebben a képletben Pg_1 vagy Pg_2 amino-védőcsoportot jelentenek - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk, ezt követően pedig a kapott (VI) képletű vegyület szabad aminocsoportját metilezzük vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítás céljából.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ vagy $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ általános képletű csoportot - ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábban megadott - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd egy így kapott (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületből - ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a korábban megadott - a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a képződött aldehidet dimetilaminnal redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítás céljából.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-\text{COOR}^3$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^3 jelentése a korábban megadott - hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd egy így kapott (VIII) általános képletű

vegyületet - a képletben R^3 jelentése a korábban megadott - egy (V) általános képletű amiddá alakítunk és az utóbbi vegyületet citaloprammá redukáljuk, vagy pedig egy így kapott (VIII) általános képletű vegyületet a megfelelő (IV) képletű alkohollá redukáljuk, az utóbbi hidroxilcsoportját egy célszerűen alkalmazható kilépő csoporttá alakítjuk és az így kapott vegyületet ezután

a) dimetilaminnal vagy ennek valamelyik fémsójjával reagáltatjuk, citalopramot kapva; vagy

b) metilaminnal reagáltatjuk, majd a képződött (XII) képletű vegyületet redukatív aminálással citaloprammá alakítjuk; vagy

c) aziddal reagáltatjuk, majd redukáljuk, ezután a képződött (VI) képletű megfelelő aminovegyületet metilezésnek vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-CH_2-CONH_2$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott (IX) képletű vegyületet egy hipohalogeniddel reagáltatjuk a (VI) képletű vegyület előállítása céljából, mely utóbbi szabad aminocsoportját ezután metilezésnek vagy redukatív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-C=CHR^7$ képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd egy így kapott (X) általános képletű vegyületet - a képletben R^7 jelentése a korábban megadott - oxidálunk, végül a kapott (XI) képletű vegyületet redukatív aminálással dimetilamin használata mellett citaloprammá alakítjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet R helyén $-CH_2-Me(Pg_1)$ általános képletű csoportot hordozó (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, és az így kapott (XII) képletű vegyület aminocsoportját

metilezzük vagy redukzív aminálást hajtunk végre, a citalopram előállítása céljából.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet egy, R helyén $-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - reagáltatjuk, ezután egy így kapott (XIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^8 jelentése a korábban megadott - redukálunk, ezután az így kapott (XIV) általános képletű vegyületet - a képletben R^8 jelentése a korábban megadott - metilezésnek vagy redukzív aminálásnak vetjük alá citalopram előállítása céljából.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyület valamely (II) általános képletű vegyülettel végzett reagáltatását egy bázissal, és pedig lítiumdiizopropilaminnal (LDA), hexametildiszilazán-lítiummal (LiHMDS), nátriumhidriddel, hexametildiszilazán-nátriummal (NaHMDS) vagy egy alkálifémalkoholáttal, például nátriummetiláttal, káliummetiláttal, lítiummetiláttal, nátrium-terc-butiláttal, kálium-terc-butiláttal vagy lítium-terc-butiláttal hajtjuk végre.

12. Antidepresszáns gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított citalopramot tartalmaz.

13. (III) általános képletű köztitermékek és savaddíciós sóik - a (III) általános képletben R jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Pg}$, $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NMePg}_1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHR}^7$ vagy $-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű csoport, mely csoportokban Pg jelentése az alkoholcsoport vonatkozásában védőcsoport, Pg_1 és Pg_2 jelentése az aminocsoport vonatkozásában védőcsoport, R^1 és R^2 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportokat jelentenek vagy R^1 és R^2 együtt 2-4 szénatomot tartalmazó láncot képez-

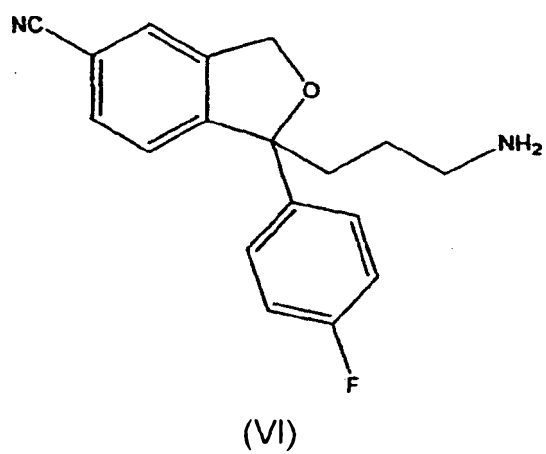
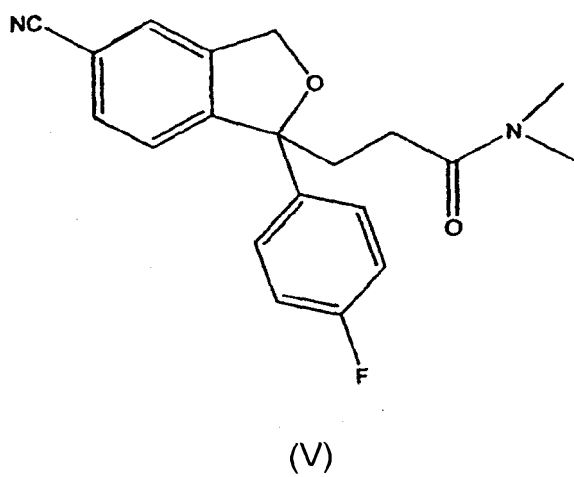
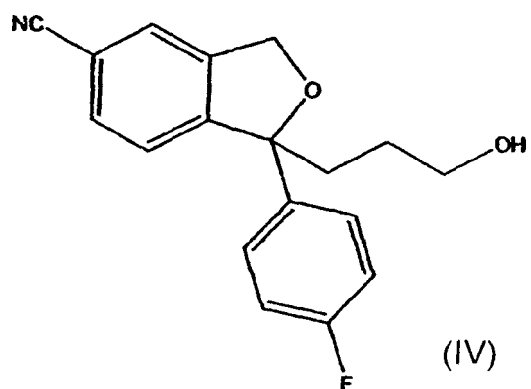
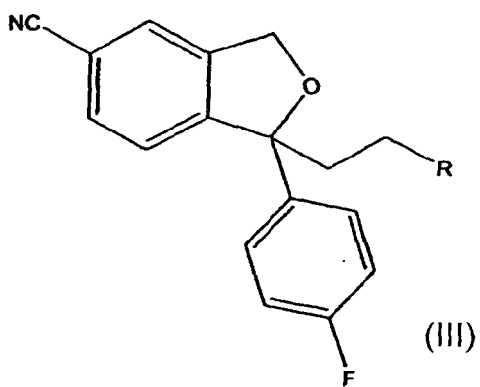
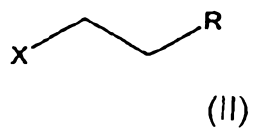
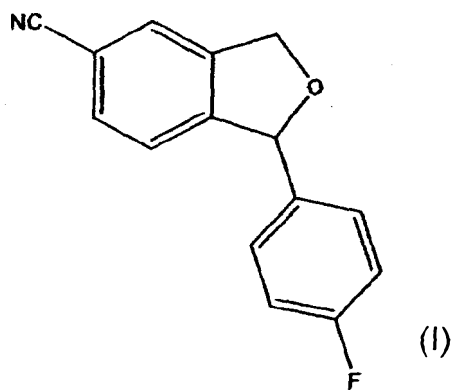
nek, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil- vagy adott esetben alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aril- vagy aralkilcsoportot jelent és R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

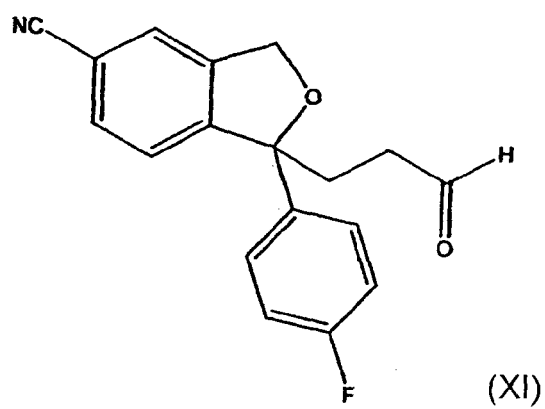
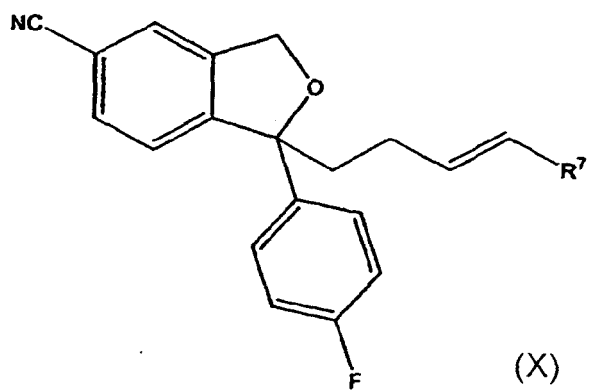
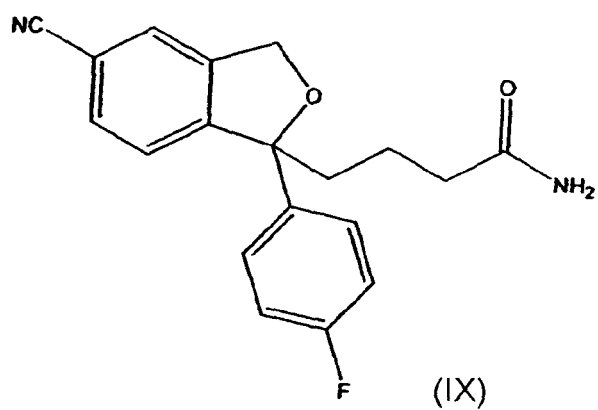
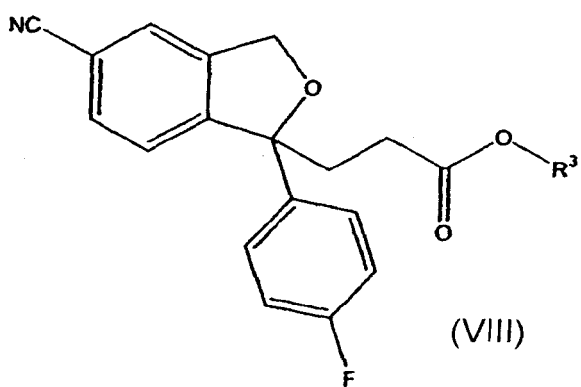
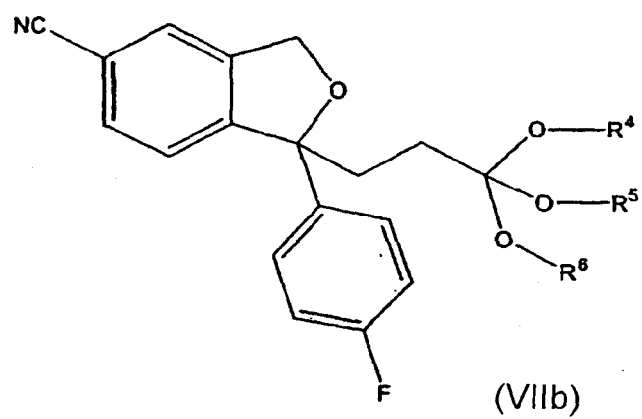
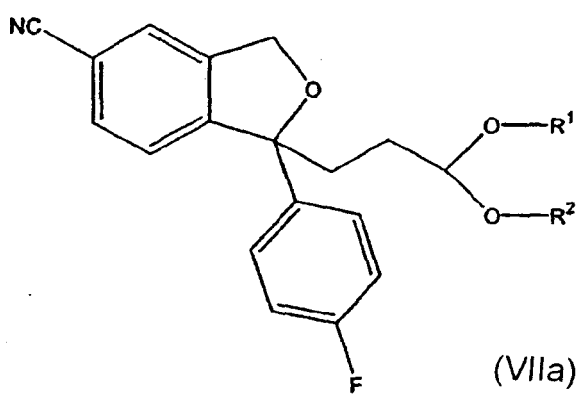
14. (IV) képletű köztitermék és savaddíciós sói.
15. (VI) képletű köztitermék és savaddíciós sói.
16. (XI) képletű köztitermék és savaddíciós sói.
17. (XII) képletű köztitermék és savaddíciós sói.

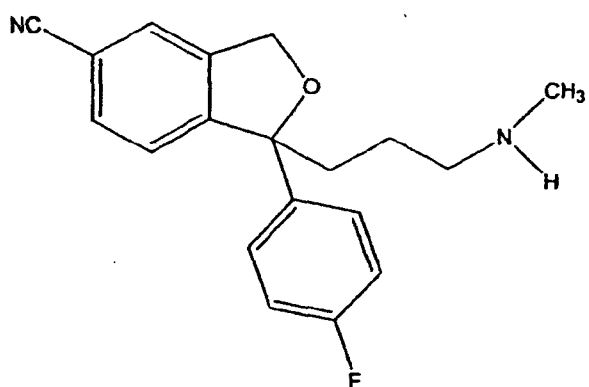
+ 3 rajz
R¹

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

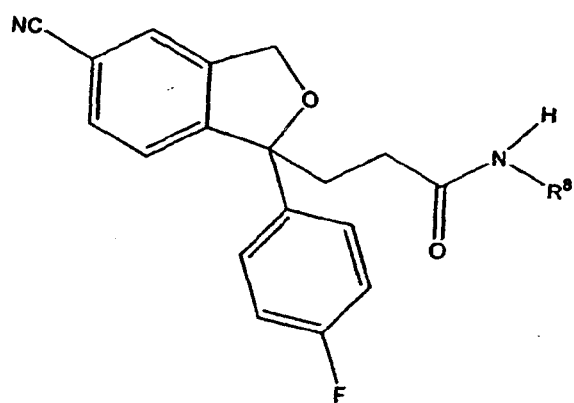
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Nógrádi Imre
szabadalmi ügyvivő



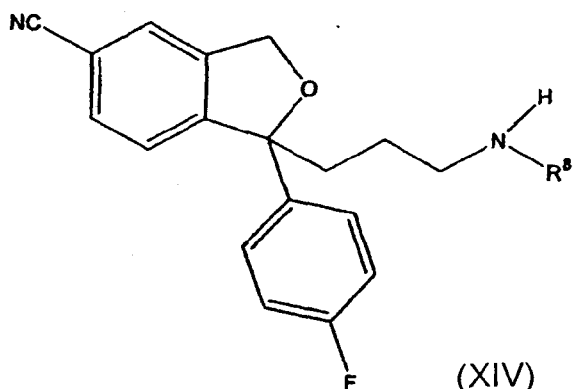




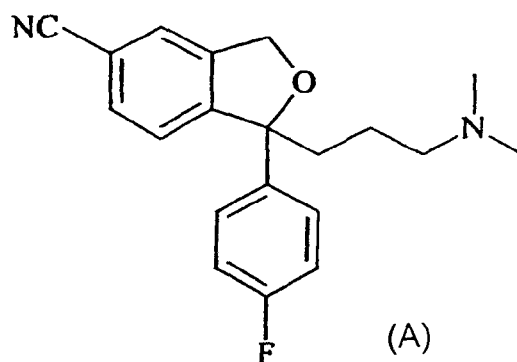
(XII)



(XIII)



(XIV)



(A)