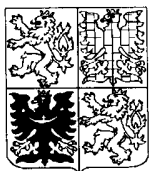


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.10.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.10.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/DK9900581**
(33) Země priority: **WO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/DK99/00581**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/12044**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2246

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 307/87
C 07 C 309/73
C 07 C 309/65
C 07 C 255/50

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Rock Michael Harold, Hvidovre, DK;
Petersen Hans, Vanlose, DK;
Ellegaard Peter, Jystrup, DK;

(74) Zástupce:

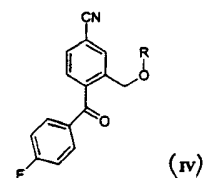
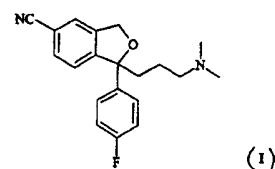
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby citalopramu

(57) Anotace:

Způsob výroby citalopramu, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV, kde R znamená C1-C6alkyl, acyl, C1-C6alkylsulfonfyl nebo arylsulfonfyl, s 3-(N,N-dimethylamino)propylmagnesiumhalogenidem, s výhodou 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumchloridem za vzniku citalopramu vzorce I, který se izoluje ve volné formě nebo formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde obecné substituenty mají výše uvedený význam, jejich použití jako meziproductů a jejich příprava.



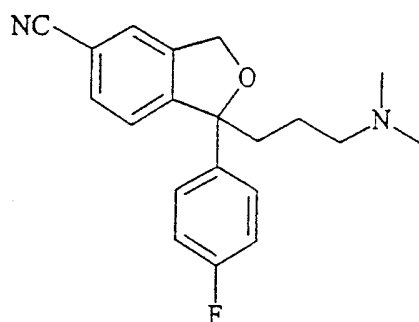
Způsob výroby citalopramu

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

Citalopram je známá antidepresivní látka, která se již několik let běžně dodává a je možno ji vyjádřit následujícím vzorcem I



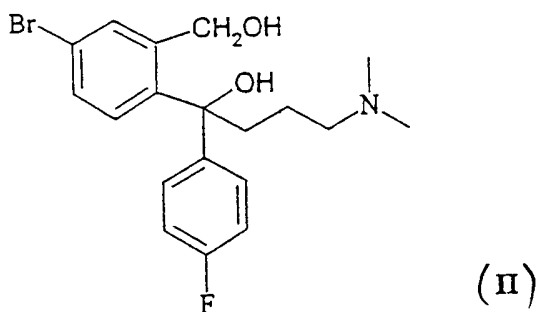
(I).

Jde o selektivní, centrálně působící inhibitor zpětného příjmu serotoninu (5-hydroxytryptaminu, 5-HT) s antidepresivním účinkem. Antidepresivní účinek uvedeného látky byl popsán v řadě publikací, například J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295 a A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Bylo také prokázáno, že uvedená látka má příznivé účinky při léčení demence a cerebrovaskulárních poruch podle EP-A 474580.

Citalopram byl poprvé popsán v DE 2657271, který odpovídá US 4136193. Tento patentový spis popisuje jeden způsob výroby citalopramu a navrhuje další postup, použitelný pro výrobu citalopramu.

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

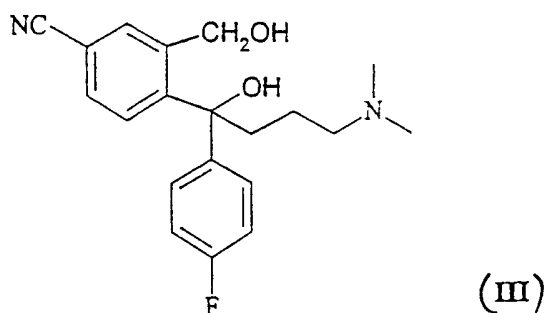
Podle postupu, který je v uvedeném patentovém spisu navrhován, je možno citalopram připravit uzávěrem kruhu ve sloučenině vzorce II



v přítomnosti dehydratačního činidla s následnou záměnou atomu bromu v poloze 5 kyanidem mědným. Výchozí látka vzorce II se připravuje z 5-bromftalidu dvěma po sobě následujícími Grignardovými reakcemi, a to nejprve s 4-fluorfenylmagnesiumchloridem a pak s N,N-dimethylamino-propylmagnesiumchloridem.

Nový a překvapující způsob pro výrobu citalopramu včetně příslušného meziprojektu byl popsán v US

patentovém spisu 4650884. Podle tohoto postupu se v meziproduktu vzorce III



uzavře kruh dehydratační reakcí se silnou kyselinou sírovou za vzniku citalopramu. Meziprodukt vzorce III se připravuje z 5-kyanoftalidu dvěma po sobě následujícími Grignardovými reakcemi, a to nejprve s 4-fluorfenylmagnesiumchloridem a pak s N,N-dimethylamino-propylmagnesiumhalogenidem.

Další postupy byly popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 98019511, WO 98019512 a WO 98019513. V publikacích WO 98019512 a WO 98019513 se popisují postupy, při nichž se 5-aminoftalid, 5-karboxy-ftalid nebo 5-(sek.aminokarbonyl)ftalid podrobí dvěma po sobě následujícím Grignardovým reakcím, uzávěru kruhu a přeměně výsledného 1,3-dihydroisobenzofuranového derivátu na odpovídající 5-kyanosloučeninu, to znamená na 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 pak

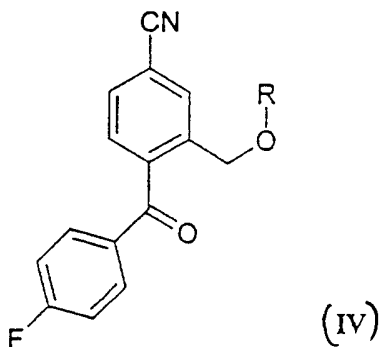
alkyluje působením (3-diethylamino)propylhalogenidu za vzniku citalopramu.

Konečně další postupy pro výrobu jednotlivých enantiomerů citalopramu jsou popsány v US 4943590, z tohoto patentového spisu je také zřejmé, že uzávěr kruhu v meziprojektu vzorce 3 je možno uskutečnit přes labilní ester působením baze.

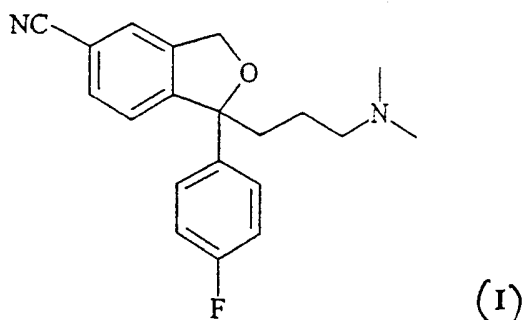
Nyní bylo zcela neočekávaně zjištěno, že citalopram je možno připravit novým výhodným a bezpečným postupem při použití výhodných výchozích látek.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby citalopramu, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde R znamená C1-C6alkyl, acyl, C1-C6alkylsulfonfyl nebo arylsulfonfyl,
s 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumhalogenidem, s výhodou 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumchloridem za vzniku citalopramu vzorce I

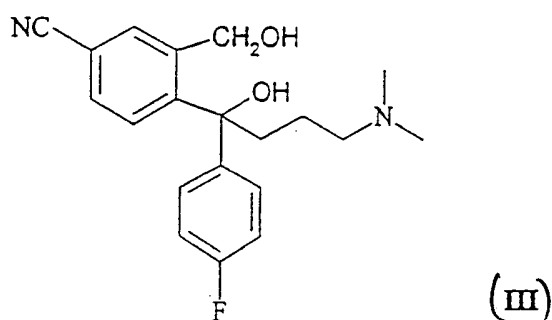


který se izoluje ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také nové meziprodukty obecného vzorce IV.

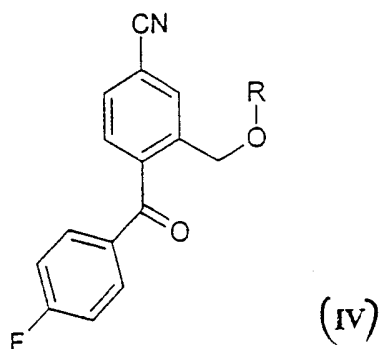
Vynález se rovněž týká způsobu výroby meziproduktů obecného vzorce IV.

Podle dalšího provedení vynálezu se užívají sloučeniny obecného vzorce IV pro přípravu racemické sloučeniny vzorce III



Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s antidepresivním účinkem, který jako svou účinnou složku obsahuje citalopram, vyrobený způsobem podle vynálezu.

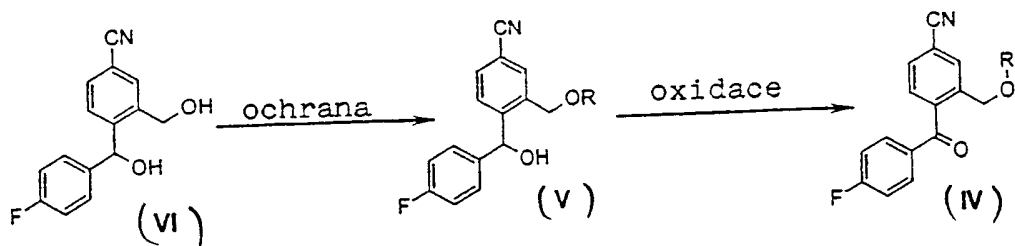
Způsobem podle vynálezu je možno citalopram připravit v jediném stupni Grignardovou reakcí ze sloučenin obecného vzorce IV, v nichž R znamená C1-C6alkyl, acyl, C1-C6alkylsulfonfyl nebo arylsulfonfyl



Je překvapující, že v produktu Grignardovy reakce se samovolně uzavírá kruh za přímého vzniku citalopramu, takže reakce sloučenin obecného vzorce IV s Grignardovým reakčním činidlem vede v jediném stupni k citalopramu.

Mimo to je možno sloučeniny obecného vzorce IV připravit třemi odlišnými postupy.

Jeden z těchto postupů spočívá v tom, že se chrání hydroxymethylalkoholová skupina v (4-kyano-2-(4-fluorfenyl)-2-hydroxymethylfenyl) (4-fluorfenyl)methanolu vzorce VI



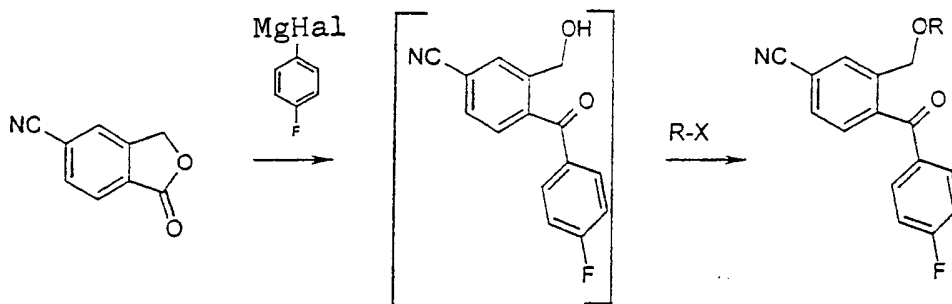
s následnou oxidací vzniklého meziprojektu vzorce V za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R znamená C1-C6alkyl, acyl, C1-C6alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl.

Oxidaci sloučenin obecného vzorce V je možno uskutečnit jakýmkoliv vhodným oxidačním činidlem, výhodným činidlem je Na_2WO_4 .

Výchozí látku vzorce VI je možno připravit způsobem podle mezinárodní patentové přihlášky PCT/DK 97/00511.

Další postup pro výrobu sloučenin obecného vzorce IV zahrnuje reakci 5-kyanoftalidu s 4-fluorfenylmagnesium-halogenidem, s výhodou 4-fluorfenylmagnesiumbromidem s následnou reakcí se sloučeninou vzorce R-X, kde R má svrchu uvedený význam a X znamená odštěpitelnou skupinu, sloučeninou vzorce R-X je s výhodou pivaloylchlorid, 3,5-dimethoxybenzoylchlorid, methyljodid, ethylbromid, tosylchlorid, Me_2SO_4 nebo MeSO_2Cl .

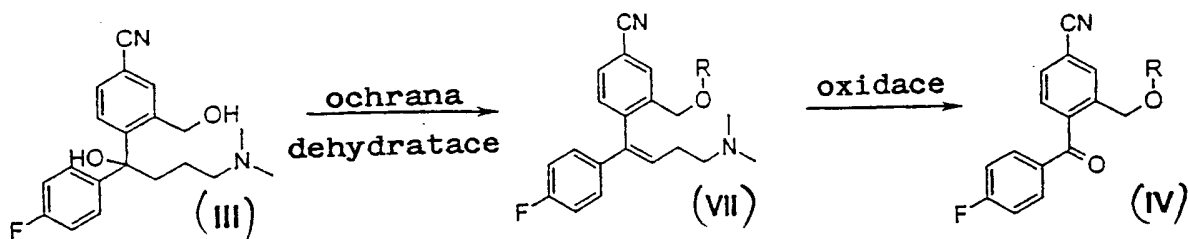
Reakci je možno ilustrovat následujícím reakčním schématem:



19.05.01

Výchozí látku, 5-kyanoftalid je možno připravit způsobem podle publikace Tirouflet, J. Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1959, 35.

Podle třetího postupu pro výrobu sloučeniny obecného vzorce IV se postupuje tak, že se jeden z enantiomerů sloučeniny vzorce III, R-enantiomer, chrání ochrannou skupinou a pak podrobí dehydrataci za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII, která se pak oxiduje na keton obecného vzorce IV podle následujícího schématu:



Tímto způsobem je možno využít R-enantiomer sloučeniny vzorce III pro výrobu racemického citalopramu.

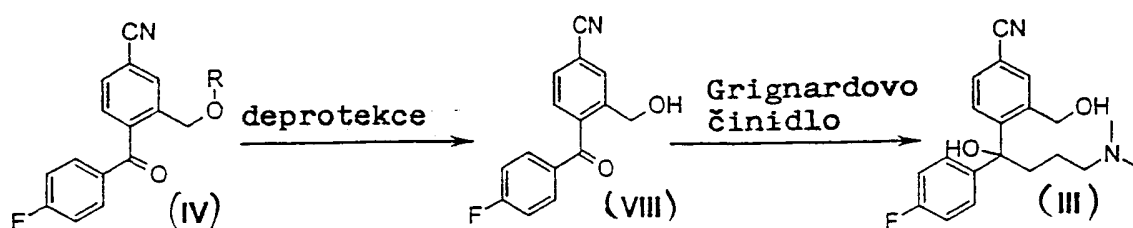
Oxidativní štěpení sloučeniny obecného vzorce VII se uskuteční oxidací, s výhodou působením manganistanu nebo ozonu, RuCl_3 nebo OsO_4 .

Citalopram se běžně dodává jako antidepresivní látka ve formě racemátu. V blízké budoucnosti by však měl být uveden na trh také účinný S-enantiomer citalopramu.

Účinný S-enantiomer citalopramu je možno připravit ze sloučeniny vzorce III oddělením S-enantiomeru a

R-enanciomeru s následným uzavěrem kruhu S-enanciomeru způsobem podle US 4943590. R-enanciomer sloučeniny vzorce III dříve nebyl po oddělení využíván.

Podle dalšího provedení vynálezu je po přeměně R-enanciomeru vzorce III na opticky neaktivní sloučeninu vzorce IV možno připravit racemickou sloučeninu vzorce III podle následujícího schématu



Racemickou sloučeninu vzorce III je možno rozdělit na opticky aktivní enantiomery způsobem podle US 4943590, čímž se získá S-enanciomer sloučeniny vzorce III, který se užije pro výrobu S-citalopramu. R-enanciomer sloučeniny III je možno znovu použít ve svrchu popsaném postupu.

Tímto způsobem je možno převést R-enanciomer sloučeniny vzorce III na S-citalopram.

Reakční podmínky, rozpouštědla a další reakční podmínky pro svrchu uvedené reakce jsou běžné podmínky, které snadno stanoví každý odborník.

V průběhu přihlášky a patentových nároků se pod pojmem C1-C6alkyl rozumí alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, jako methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2,2-dimethyl-1-ethyl a 2-methyl-1-propyl.

Aryl znamená uhlíkovou aromatickou skupinu s jedním nebo dvěma kruhy, například fenyl nebo naftyl, zvláště fenyl, popřípadě na kruhu dále substituovaný.

Pod pojmem heteroaryl se rozumí heterocyklická aromatická skupina s jedním nebo dvěma kruhy, jako je indolyl, thienyl, pyrimidyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, pyridyl a furanyl, zvláště vhodné jsou pyrimidyl, indolyl a thienyl.

Acyl znamená C1-C6alkyl- nebo aryl- nebo heteroarylkarbonyl, kde C1-C6alkyl, aryl a heteroaryl mají svrchu uvedený význam.

V průběhu přihlášky znamená atom halogenu atom chloru, bromu nebo jodu.

Výhodnou odštěpitelnou skupinou se rozumí zbytek halogenidu nebo sulfonátu.

Ve výhodném provedení vynálezu znamená R acyl, s výhodou pivaloyl, acetyl nebo případně substituovaný benzoyl.

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 i anorganickými kyselinami. Jako příklad organických solí je možno 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-amino-benzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofylinoctovou, použitelné jsou také soli s 8-halogen-theofyliny, například s 8-bromtheofylinem. Jako příklad anorganických solí je možno uvést soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfamovou, fosforečnou a dusičnou.

Adiční soli s kyselinami je možno připravit známým způsobem. Postupuje se tak, že se volná látka nechá reagovat s vypočítaným množstvím kyseliny v rozpouštědle, mísitelném s vodou, například v acetonu nebo ethanolu s následnou izolací soli zahuštěním roztoku a zchlazením, nebo se přidá přebytek kyseliny v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, jako ethyletheru, ethylacetátu nebo dichlormethanu a dojde k samovolnému vyloučení soli.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu je možno podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, například perorálně ve formě tablet, kapslí, prášků nebo sirupů nebo parenterálně ve formě obvyklých sterilních injekčních roztoků.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit běžnými postupy. Například tablety je možno připravit smísením účinné složky s běžnými pomocnými látkami a/nebo ředidly s následným slisováním výsledné směsi na běžném tabletovacím stroji. Jako příklady pomocných látek nebo ředitel je možno uvést běžné složky, například kukuřičný škrob, bramborový škrob, mastek, stearát hořečnatý, želatinu, laktózu, gumy a podobně. Jinak je možno použít jakoukoliv další pomocnou látku, barvivo, aromatický prostředek, konzervační prostředek a podobně za předpokladu, že tyto látky jsou kompatibilní s účinnou složkou.

Injekční roztoky je možno připravit tak, že se účinná složka rozpustí a přidají se další přísady a část rozpouštědla pro injekční podání, s výhodou sterilní vody, roztok se doplní na požadovaný objem, sterilizuje se a plní se do vhodných ampulí nebo lahviček. Také v tomto případě je možno přidat jakoukoliv běžnou pomocnou látku, například činidla pro úpravu osmotického tlaku, konzervační činidla, antioxidační látky a podobně.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxymethyl]benzylester
kyseliny 2,2-dimethylpropionové

K míchanému roztoku 9,2 g, 0,037 mol (4-kyano-2-hydroxymethylfenyl) (4-fluorfenyl)methanolu a 4,0 g, 0,04 mol triethylaminu se přidá 4,2 g, 0,39 mol pivaloylchloridu. Směs se 60 minut míchá, pak se vlije do ledu a směs se extrahuje 2x 75 ml ethyletheru, vysuší se sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku na 12,0 g bezbarvého oleje. Výsledný produkt se čistí chromatografií, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu 1:9, čímž se ve výtěžku 70 % získá 8,2 g výsledného produktu.

^1H NMR (DMSO- D_6): 1,1 (s, 9H), 5,15 (m, 2H), 6 (bs, 1H), 6,25 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 3H).

Příklad 2

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové

K míchanému roztoku 8,0 g 0,025 mol 5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxymethyl]benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové ve 20 ml ethylacetátu se přidá 10 g, 0,079 mol 30% roztoku peroxidu vodíku, 0,15 g, 0,0005 mol $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 0,23 g, 0,0005 mol (n-oktyl) $3\text{NCH}_3 \cdot \text{HSO}_4$. Směs se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, vlije se do zředěné kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 2x 50 ml diethyletheru, extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 97,5 % získá 7,8 g výsledného ketonu.

Příklad 3

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]
-benzylester kyseliny octové a jeho oxalát.

Postup 3A. 103 g, 1 mol anhydridu kyseliny octové se po kapkách přidá k míchanému roztoku 72 g, 0,21 mol 4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu ve 438 g acetonitrilu při teplotě 20 °C. Po skončeném přidávání se po kapkách přidá 5,5 g, 0,05 mol trimethylsilylchloridu, dojde k exothermní reakci, při níž teplota stoupne z 20 na 28 °C, pak se reakční směs míchá přes noc. Po této době se k reakční směsi přidá 14,5 g, 0,14 mol koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se 30 minut zahřívá na 50 °C, po této době je možno pomocí HPLC prokázat ukončení reakce. Po zchlazení se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, neutralizuje se vodným roztokem amoniaku (23 %) a 2x se extrahuje toluenem. Organická fáze se vysuší sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 85 % získá 69,5 g výsledného produktu ve formě bledě oranžového oleje.

Produkt byl charakterizován ve formě oxalátové soli. Teplý roztok 1 g, 0,0177 mol kyseliny šťavelové v 50 ml methanolu se přidá k míchanému roztoku 6,63 g, 0,0173 mol výsledného produktu v 50 ml methanolu. Po zchlazení se vytvořené krystalky oddělí filtrací a získaných 7,4 g krystalků se promyje 10 ml chladného methanolu. Produkt má teplotu tání 168 °C.

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,9 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 3,1 (t, J=6,2 Hz, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,35 (t, J=7Hz, 1H) 7,1-7,25 (m, 4H), 7,42 (d, J=7 Hz, 1H), 7,9-8 (m, 2H).

^{13}C , NMR (DMSO- D_6): 20,35, 24,98, 42,16, 55,54, 62,51, 111,17, 115,25, 115,59, 118,51, 124,85, 128,0, 128,18, 131,32, 132,43, 132,73, 135,65, 135,99, 138,68, 142,9, 164,72, 169,96.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$

vypočteno C 63,14 H 5,53 N 6,14 %

nalezeno C 63,1 H 5,58 N 6,12 %

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-
-benzylester kyseliny octové

Postup 3B. 1112 g, 10,8 mol anhydridu kyseliny octové se po kapkách přidá k míchanému roztoku 1000 g, 2,9 mol 4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu v 1000 g acetonitrilu při teplotě 20 °C, dojde k exothermní reakci, při níž teplota stoupne z 20 na 50 °C, pak se směs míchá ještě 2 hodiny. Po této době se přidá 300 g, 3 mol koncentrované kyseliny sírové a pak se reakční směs zahřívá 3 hodiny na 50 °C, po této době je možno pomocí HPLC prokázat ukončení reakce. Po zchlazení se směs neutralizuje vodným roztokem amoniaku (25 %) a pak se 2x extrahuje toluenem. Organická fáze se vysuší sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 92 % získá 1023 g výsledného produktu ve formě bledě oranžového oleje.

Příklad 4

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-
-benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové a jeho
oxalát

Postup 4A. Roztok 26,0 g, 0,215 mol pivaloylchloridu se přidá k míchanému roztoku 72 g, 0,21 mol 4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu a 25,0 g, 0,247 mol triethylaminu ve 438 g acetonitrilu při teplotě 20 °C. Po 60 minutách se po kapkách přidá 40 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se zahřívá 180 minut na teplotu 70 °C. Pak se reakční směs nechá zchladnout na teplotu místnosti, neutralizuje se vodným amoniakem (25 %) a extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 96 % získá 82 g výsledné látky ve formě žlutého oleje. Tento produkt byl charakterizován pro překrystalování z acetonu jako oxalát s teplotou tání 188 °C.

^1H NMR (DMSO- D_6): 1,07 (s, 9H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 6H), 3,05 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 4,725 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J=12$ Hz, 1H), 6,3 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,42 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,9-8 (m, 2H).

^{13}C , NMR (DMSO- D_6): 25,1, 26,71, 42,3, 55,67, 62,55, 111,21, 115,3, 115,64, 128,17, 131,33, 132,28, 136,13, 138,58, 142,76, 164,4

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$

vypočteno C 65,04 H 6,28 N 5,62 %

nalezeno C 64,86 H 6,63 N 5,6 %

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové a jeho hydrochlorid

Postup 4B. Roztok 30,1 g, 0,25 mol pivaloylchloridu se přidá k míchanému roztoku 85,5 g, 0,21 mol 4-[4-

-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu v 290 ml acetonitrilu při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá 60 minut a pak se přidá 32,5 g, 0,33 mol koncentrované kyseliny sírové. Po skončeném přidávání se reakční směs 180 minut zahřívá na teplotu 70 °C. Pak se reakční směs nechá zchladnout na teplotu místnosti a 220 ml acetonitrilu se odpaří za sníženého tlaku, načež se směs neutralizuje vodným amoniakem (23 %) a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 102,1 g výsledného produktu ve formě růžového oleje.

Roztok 50,0 g, 0,11 mol výsledného produktu vzorce II v methanolu se přidá k míchanému roztoku bezvodého chlorovodíku ve 200 ml methanolu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, přidá se diethylether a výsledná bílá pevná látka se odfiltruje a promyje se diethyletherem, čímž se získá 48,1 g hydrochloridu s teplotou tání 165 °C.

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové jako hydrogensulfát

Postup 4C. Roztok 29 g, 0,24 mol pivaloylchloridu se přidá k míchanému roztoku 85,5 g, 0,21 mol 4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu ve 290 ml acetonitrilu při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá dalších 60 minut a pak se přidá 32,5 g, 0,33 mol koncentrované kyseliny sírové. Po skončeném přidávání se reakční směs zahřívá

180 minut na teplotu 70 °C. Pak se reakční směs nechá zchladnout na teplotu místnosti, acetonitril se odpaří za sníženého tlaku, přidá se 200 ml toluenu, který se rovněž odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 112,4 g produktu ve formě bledě růžového oleje.

5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-
-benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové jako
hydrogenchlorid

Postup 4D. 7,6 g, 0,63 mol pivaloylchloridu se po kapkách přidá k míchanému roztoku 21,35 g, 0,052 mol 4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu ve 21,35 g acetonitrilu při teplotě místnosti. Po skončeném přidávání se přidá roztok 6,1 g, 0,053 mol methansulfonylchloridu v 50 ml methylenchloridu a pak ještě 10,6 g, 0,105 mol triethylaminu. Reakční směs se míchá ještě 30 minut, pak se vlije do vody, směs se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se vysuší sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se pak rozpustí ve směsi bezvodého ethanolu a chlorovodíku, odpaří se za sníženého tlaku, přidá se diethylether a směs se zfiltruje, čímž se ve výtěžku 98 % získá 22,6 g hydrochloridu výsledného produktu.

Příklad 5

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylester kyseliny
2,2-dimethylpropionové

Postup 5A. K míchanému roztoku 165 g, 0,337 mol hydrochloridu 5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-

-fluorfenyl)-but-1-enyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové v 1100 ml vody se přidá roztok 3,7 mol NaMnO_4 ve vodě (40 % objemových) takovou rychlostí, aby reakční směs byla udržována na teplotě v rozmezí 45 až 50 °C. Po skončeném přidávání se směs nechá zchladnout na teplotu místnosti a zfiltruje se. Pevný podíl se promyje 3x 150 ml chladné vody a pak se smísí s 2000 ml acetonu a směs se zfiltruje, odpařením se získá surový keton, který se čistí filtrací přes oxid křemičitý, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu v poměru 8:2, čímž se ve výtěžku 75 % získá 82 g čistého ketonu s teplotou tání 81 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 0,9 (s, 9H), 5,1 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 3H), 7,65 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (s, 1H)

^{13}C , NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 26,5, 63,01, 113,183, 116,0, 116,36, 118,02, 129,35, 132,19, 132,58, 133,03, 133,18, 133,34, 135,98, 141,7, 163,62, 167,65, 176,87, 193,94

Analýza $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$

vypočteno	C 70,79	H 5,35	N 4,13 %
nalezeno	C 70,49	H 5,30	N 4,07 %

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové

Postup 5B. Ozon v kyslíku se nechá probublávat míchaným roztokem 38,0 g, 0,093 mol 5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové v 1300 ml vody a 70 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, průběh reakce se sleduje pomocí HPLC. V průběhu reakce se vytvoří bílá sraženina, po ukončení reakce se bílá pevná látka

odfiltruje, promyje se vodou a usuší za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 72 % získá 22,5 g čistého chráněného výsledného ketonu.

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylester kyseliny
2,2-dimethylpropionové

Postup 5C. K suspenzi 11,0 g, 0,022 mol 5-kyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-but-1-enyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové ve formě sulfátu ve 250 ml vody a 100 ml ethylacetátu se přidá 30 g, 0,14 mol NaIO_4 a 0,35 g hydrátu RuCl_3 . Směs se energicky míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Výsledná suspenze se zfiltruje přes vrstvu oxidu křemičitého. Organická fáze se oddělí a promyje se 50 ml vody. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 99 % získá 7,4 g produktu ve formě oleje, který v průběhu stání krystalizuje.

Příklad 6

5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylester kyseliny
2,2-dimethylpropionové

Roztok 4-fluorfenylmagnesiumbromidu, připravený z 19,2 g, 0,11 mol 4-fluorbrombenzenu a 3,2 g, 0,13 mol hořčíkových hoblin ve 100 ml bezvodého THF s po kapkách přidá k suspenzi 15,9 g, 0,1 mol 5-kyanoftalidu ve 150 ml bezvodého THF. Teplota se udržuje na hodnotě nižší než 5 °C. Po skončeném přidávání se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti.

K reakční směsi se přidá 13,3 g, 0,11 mol pivaloylchloridu a směs se 2 hodiny zahřívá na 60 °C.

Výsledný roztok se přidá k nasycenému roztoku chloridu amonného (100 ml ve vodě) a 50 g ledu. Přidá se ještě 100 ml diethyletheru a fáze se oddělí. Organická fáze se promyje 2x 100 ml 0,1 N hydroxidu sodného a 100 ml vody a pak s vysuší 20 g sulfátu hořečnatého. Odpařením rozpouštědel se ve výtěžku 88 % získá 29,8 g surového produktu, jehož čistota byla dostatečná pro další reakci.

Čistý vzorek byl připraven krystalizací ze směsi ethylacetátu a n-heptanu v poměru 1:9. Výsledný produkt byl získán jako špinavě bílé krystalky.

Příklad 7

1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-karbonitril a jeho oxalát

K roztoku 28,5 g, 0,084 mol 5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)methanoyl]benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové ve 150 ml bezvodého THF se při teplotě 0 °C přidá roztok 2,2 ekvivalentu 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumchloridu a průběh reakce se sleduje pomocí HPLC. Po jedné hodině při teplotě 0 °C se přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší se sulfátem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 28,0 g výsledného produktu ve formě oleje s čistotou 87 % podle HPLC. Oxalát se získá krystalizací z acetonu.

Příklad 8

4-[1-(4-fluorfenyl)-methanoyl]-3-hydroxymethylbenzonitril

20 g, 0,061 mol 5-kyano-2-[1-(4-fluorfenyl)-methanoyl]benzylesteru kyseliny keton-2,2-dimethyl-

propionové se přidá k čersvě připravenému methoxidu sodíku, který obsahuje 0,25 g sodíku ve 100 ml methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti, pomocí HPLC se sleduje úplné odštěpení ochranné skupiny. Pak se odstraní methanol za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v MTBE, promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného a vysocí sulfátem hořečnatým, načež se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 14,6 g ketonu výsledné látky, zbaveného ochranné skupiny.

Příklad 9

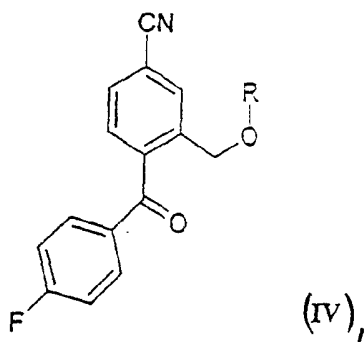
4-[4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitril

K roztoku 15,0 g, 0,046 mol keton-4-[1-(4-fluorfenyl)-methanoyl]-3-hydroxymethylbenzonitrilu v bezvodém THF se při teplotě 0 °C přidá 2,2 ekvivalentu roztoku 3-(N,N-dimethylamino)propylmagnesiumchloridu a reakce se sleduje pomocí HPLC. Po jedné hodině při teplotě 0 °C se přidá nasycený roztok chloridu amonného, směs se extrahuje MTBE, vysuší se sulfátem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 16,7 g produktu ve formě oleje s čistotou 85 %.

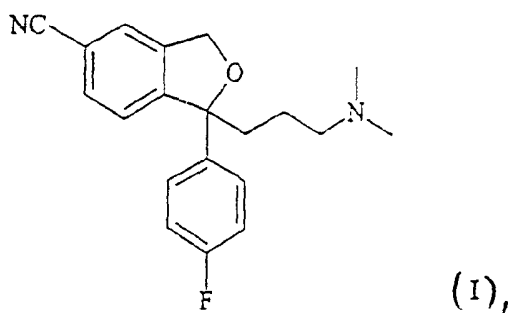
Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby citalopramu, v y z n a ě u j í c í
s e t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného
vzorce IV

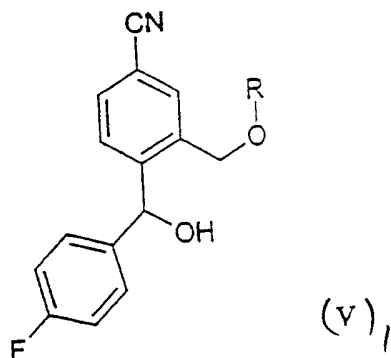


kde R znamená C1-C6alkyl, acyl, C1-C6alkylsulfonyl nebo
arylsulfonyl,
s 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumhalogenidem, s
výhodou s 3-(N,N-dimethylamino)-propylmagnesiumchloridem
za vzniku citalopramu vzorce I



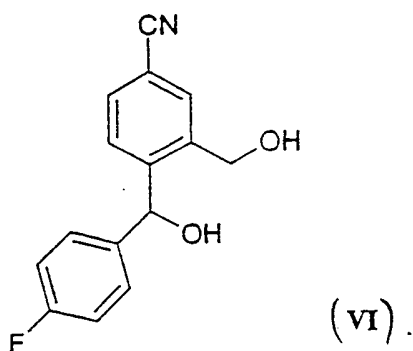
který se izoluje ve volné formě nebo ve formě
farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakce uvádí meziprodukt obecného vzorce IV, připravený oxidací odpovídající sloučeniny obecného vzorce V



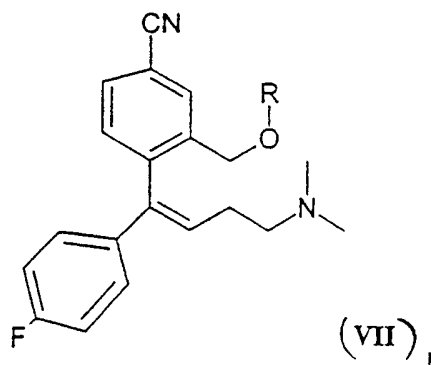
kde R má význam, uvedený v nároku 1.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije sloučenina vzorce V, připravená zavedením ochranné skupiny na hydroxymethylalkoholovou skupinu (4-kyano-2-hydroxymethylfenyl) (4-fluorfenyl)-methanolu vzorce VI



4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat meziprodukt obecného vzorce

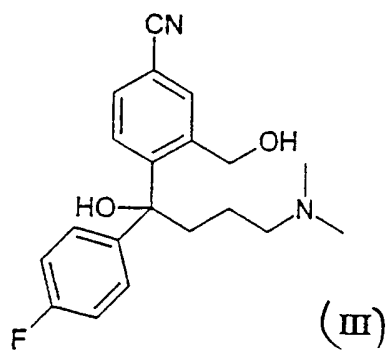
IV, připravený oxidativním štěpením odpovídající
sloučeniny obecného vzorce VII



kde R má význam, uvedený v nároku 1.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že oxidativní štěpení sloučeniny vzorce VII se s
výhodou provádí oxidací působením MnO_4^- nebo ozonu, RuCl_3
nebo OsO_4 .

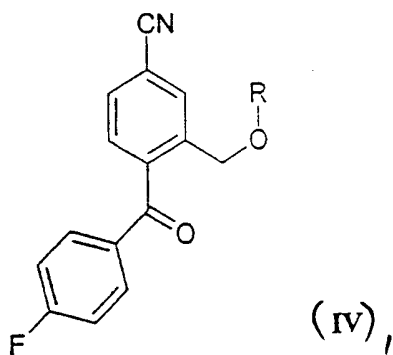
6. Způsob podle některého z nároků 4 až 5,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alken
vzorce VII, připravený zavedením ochranné skupiny a
dehydratací odpovídající sloučeniny vzorce III



ve formě R-enantiomeru.

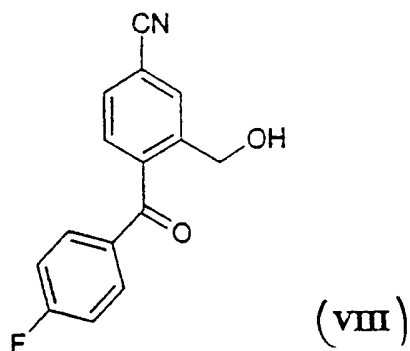
7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se k reakci užije meziprodukt obecného vzorce IV, připravený reakcí 5-kyanoftalidu s 4-fluorfenylmagnesiumhalogenidem, s výhodou 4-fluorfenylmagnesiumbromidem s následující reakcí se sloučeninou obecného vzorce R-X za vzniku ketonu vzorce IV, v němž R má význam, uvedený v nároku 1, a X znamená odštěpitelnou skupinu, sloučeninou vzorce R-X je s výhodou pivaloylchlorid, 3,5-dimethoxybenzoylchlorid, methyljodid, ethylbromid, tosylchlorid, Me_2SO_4 nebo MeSO_2Cl .

8. Způsob výroby racemické sloučeniny vzorce III, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
a) zbaví ochranné skupiny sloučenina obecného vzorce IV

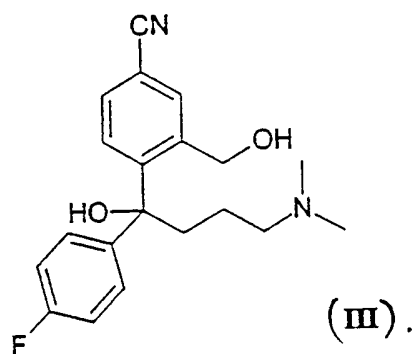


kde R má význam, uvedený v nároku 1,

b) výsledná sloučenina vzorce VIII

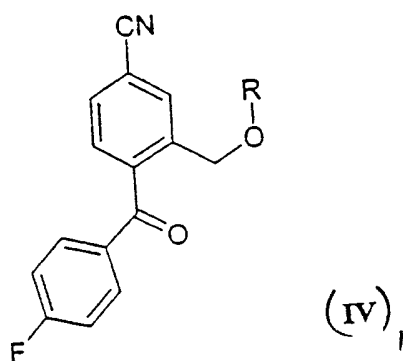


se nechá reagovat s 3-(N,N-dimethylamino)propylmagnesium-halogenidem. S výhodou s 3-(N,N-dimethylamino)propylmagnesiumchloridem za vzniku racemické sloučeniny vzorce III



9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R znamená acyl, s výhodou pivaloyl, acetyl nebo případně substituovaný benzoyl.

10. Sloučenina obecného vzorce IV



kde R znamená C1-C6alkyl, acyl C1-C6alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl, s výhodou pivoyl, acetyl nebo případně substituovaný benzoyl,

19.08.01

jako meziprodukt k provádění způsobu podle nároku 1.

11. Farmaceutický prostředek pro léčení depresivních stavů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje citalopram, připravený způsobem podle některého z nároků 1 až 9.

12. Použití meziproduktu podle nároku 10, pro výrobu citalopramu nebo S-citalopramu.

Zastupuje: