

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 185/01

(51) Int.Cl.⁷ : **C07D 307/87**

(22) Anmeldetag: 19.11.1999

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 5.2001
Längste mögliche Dauer: 30.11.2009

(60) Abzweigung aus A 9040/99

(45) Ausgabetag: 25. 6.2001

(30) Priorität:

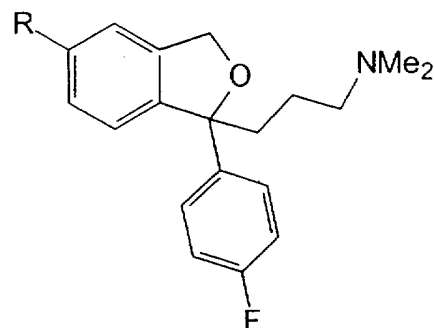
25. 6.1999 DK 921/1999 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

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

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

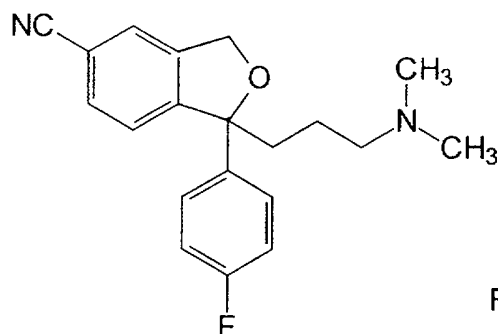
(57) Verfahren zur Herstellung von Citalopram, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (IV) worin R Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators und Isolierung der entsprechenden 5-Cyanoverbindung, d.h. Citalopram.



AT 004 366 U1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des wohlbekannten antidepressiven Arzneistoffs Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril.

Citalopram ist ein wohlbekannter antidepressiver Arzneistoff, der seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur hat:



Formel (I)

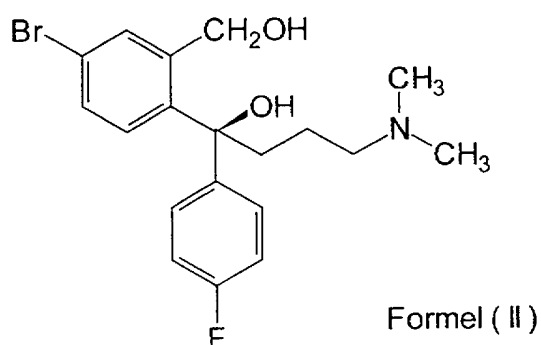
Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin-(5-hydroxytryptamin; 5-HT)-Wiederaufnahmehemmer, der entsprechend antidepressive Aktivitäten aufweist. Über die antidepressive Aktivität der Verbindung wurde in verschiedenen Veröffentlichungen berichtet, z.B. J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.,

1982, 6, 277-295 und A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Es wurde weiterhin offenbart, dass die Verbindung Wirkungen in der Behandlung von Demenz und zerebrovaskulären Störungen zeigt, EP-A-474 580.

Citalopram wurde zuerst in DE-2 657 271 offenbart, entsprechend US-PS 4 136 193. Diese Patentveröffentlichung beschreibt die Herstellung von Citalopram durch ein Verfahren und umreist ein weiteres Verfahren, das zur Herstellung von Citalopram verwendet werden kann.

Gemäss dem beschriebenen Verfahren wird das entsprechende 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril mit 3-(N,N-Dimethylamino)propyl-chlorid in Gegenwart von Methylsulfinylmethid als Kondensationsmittel umgesetzt. Der Ausgangsstoff wurde aus dem entsprechenden 5-Bromderivat durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid hergestellt.

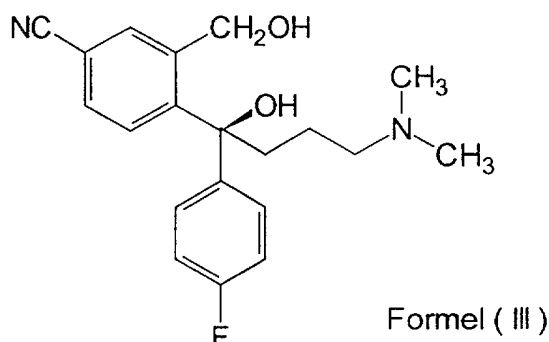
Gemäss dem Verfahren, das nur allgemein umrissen wird, kann Citalopram erhalten werden durch Ringschluss der Verbindung:



in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels und anschliessenden Austausch der 5-Brom-Gruppe gegen Cyano unter Verwendung von Kupfer(I)-cyanid. Der Ausgangsstoff der Formel (II) wird aus 5-Bromphthalid durch zwei aufeinanderfolgende Grignard-Reaktionen erhalten, d.h. mit

4-Fluorphenylmagnesiumchlorid bzw.
N,N-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid.

Ein neues und überraschendes Verfahren und eine Zwischenstufe zur Herstellung von Citalopram wurden in US-PS 4 650 884 beschrieben, wonach eine Zwischenstufe der Formel:



einer Ringschlussreaktion durch Dehydratisierung mit konzentrierter Schwefelsäure unterworfen wird, um Citalopram zu erhalten. Die Zwischenstufe der Formel (III) wurde aus 5-Cyanophthalid durch zwei aufeinanderfolgende Grignard-Reaktionen hergestellt, d.h. mit 4-Fluorphenylmagnesiumhalogenid bzw. N,N-Dimethylaminopropylmagnesiumhalogenid.

Weitere Verfahren werden in den internationalen Patentanmeldungen Nrn. WO98/019511, WO98/019512 und WO98/019513 offenbart. WO98/019512 und WO98/019513 betreffen Verfahren, worin ein 5-Amino-, 5-Carboxy- oder 5-(sec-Aminocarbonyl)phthalid zwei aufeinanderfolgenden Grignard-Reaktionen, Ringschluss und Konvertierung des resultierenden 1,3-Dihydroisobenzofuranderivats zur entsprechenden 5-Cyanoverbindung, d.h. Citalopram, unterworfen wird. Die internationale Patentanmeldung Nr. WO98/019511 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Citalopram, worin eine 4-substituierte 2-Hydroxymethylphenyl-(4-fluorphenyl)methanol-Verbindung

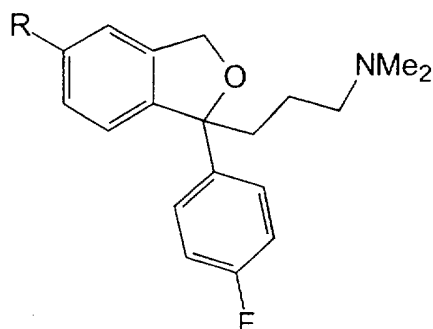
einem Ringschluss unterworfen und das resultierende 5-substituierte 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran zum entsprechenden 5-Cyanoderivat konvertiert wird, das mit einem (3-Dimethylamino)propylhalogenid alkyliert wird, um Citalopram zu erhalten.

Schliesslich werden Verfahren zur Herstellung der individuellen Enantiomere von Citalopram in US-PS 4 943 590 offenbart, aus der ebenfalls ersichtlich ist, dass der Ringschluss der Zwischenstufe der Formel (III) über einen labilen Ester mit einer Base durchgeführt werden kann.

Bezüglich der obigen Verfahren zur Herstellung von Citalopram erwiesen sich die Verfahren, die den Austausch der 5-Bromgruppe gegen Cyano umfassen, als nicht sehr zweckmässig im gewerblichen Massstab, da die Ausbeute relativ niedrig war, das Produkt unrein war und da es insbesondere schwierig war, das resultierende Citalopram von der entsprechenden 5-Bromverbindung abzutrennen.

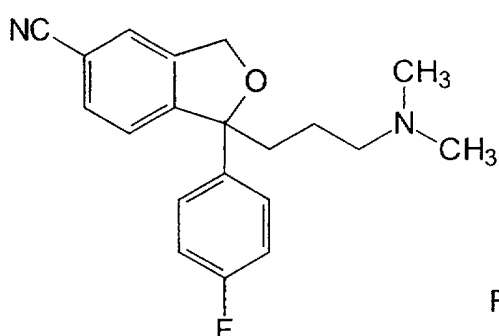
Es wurde nun gefunden, dass Citalopram in hoher Ausbeute als sehr reines Produkt durch ein neues katalytisches Verfahren erhalten werden kann, in dem eine 5-Brom- oder 5-Chlorgruppe in 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran gegen 5-Cyano ausgetauscht wird, wodurch die umfangreiche Aufarbeitung des alten Cyanid-Austauschverfahrens vermieden wird.

Entsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von Citalopram, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (IV):



Formel (IV)

worin R Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle, z.B. KCN, NaCN oder $(R'_4N)CN$, worin R'_4 vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind, in Gegenwart eines Nickelkatalysators und Isolierung der entsprechenden 5-Cyanoverbindung, d.h. Citalopram:



Formel (I)

als Base oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung das obige Verfahren, worin die Verbindung der Formel (IV) das S-Enantiomer ist.

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

Durch das Verfahren der Erfindung wird Citalopram als reines Produkt in hoher Ausbeute erhalten, wodurch

kostenintensive Reinigungsverfahren reduziert werden. Ausserdem kann die Reaktion in zweckmässigeren Lösungsmitteln bei einer niedrigen Temperatur und mit einem geringen Überschuss von CN^- im Vergleich zum bekannten Cyano-Austauschverfahren durchgeführt werden. Das Verfahren hat Umweltvorteile darin, dass es nur geringe Mengen von Schwermetall verwendet. Schliesslich ergibt dieses Verfahren ein verbessertes kristallines Produkt, was die leichte Konvertierung zu gewünschten Salzen ermöglicht.

Die verwendete Cyanidquelle kann jede nützliche Quelle sein. Bevorzugte Quellen sind KCN, NaCN oder $(\text{R}'_4\text{N})\text{CN}$, worin R'_4 wie oben definiert ist. Die Cyanidquelle wird in einer stöchiometrischen Menge oder im Überschuss verwendet, bevorzugt werden 1 bis 2 Äquivalente pro Äquivalent Ausgangsstoff der Formel (IV) verwendet. $\text{R}'_4\text{N}^+$ kann zweckmässig $(\text{Bu})_4\text{N}^+$ sein. Die Cyanidverbindung ist bevorzugt NaCN oder KCN oder $\text{Zn}(\text{CN})_2$.

Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete Ni(0)- oder Ni(II)-haltige Komplex sein, der als Katalysator wirkt, wie $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$, $(\sigma\text{-Aryl})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ usw.. Die Nickelkatalysatoren und ihre Herstellung werden in WO96/11906, EP-A-613 720 oder EP-A-384 392 beschrieben.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge von Cu^+ oder Zn^{2+} durchgeführt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird ein Nickel(0)-Komplex in situ vor der Cyanierungsreaktion durch Reduktion einer Nickel(II)-Vorstufe, wie NiCl_2 oder NiBr_2 , durch ein Metall wie Zink, Magnesium oder Mangan in

Gegenwart von Überschuss an Komplexliganden, bevorzugt Triphenylphosphin, hergestellt.

Der Ni-Katalysator wird zweckmässig in einer Menge von 0,5 bis 10, bevorzugt 2 bis 6, am meisten bevorzugt ca. 4 bis 5 mol-% verwendet.

Katalytische Mengen von Cu^+ bzw. Zn^{2+} meinen substöchiometrische Mengen, wie 0,1 bis 5, bevorzugt 1 bis 3 Äq.%. Jede zweckmässige Quelle für Cu^+ und Zn^{2+} kann verwendet werden. Cu^+ wird bevorzugt in Form von CuI verwendet, und Zn^{2+} wird zweckmässig als $\text{Zn}(\text{CN})_2$ -Salz verwendet oder in situ durch Reduktion einer Nickel(II)-Verbindung unter Verwendung von Zink gebildet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R Chlor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IV), worin R Cl ist, mit NaCN oder KCN in Gegenwart von $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ umgesetzt, das bevorzugt in situ wie oben beschrieben hergestellt wird.

Die Zwischenstufe der Formel (IV), worin R Brom oder Chlor ist, kann aus Brom- bzw. Chlorphthalid hergestellt werden, wie in DE 2 657 271 und der entsprechenden US-PS 4 136 193 beschrieben.

Die Reaktion kann in jedem zweckmässigen Lösungsmittel durchgeführt werden, bevorzugt Acetonitril, Propionitril, THF und Ethylacetat.

Andere Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel etc. sind herkömmliche Bedingungen für solche Reaktionen und können leicht durch einen Fachmann bestimmt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann als freie Base oder als pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon verwendet werden. Als Säureadditionssalze können solche Salze verwendet werden, die mit organischen oder anorganischen Säuren gebildet werden. Exemplarisch für solche organischen Salze sind jene mit Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Bismethylensalicylsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Citraconsäure, Asparaginsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Itaconsäure, Glykolsäure, p-Aminobenzoesäure, Glutaminsäure, Benzolsulfonsäure und Theophyllinessigsäure, sowie die 8-Halogentheophylline, z.B. 8-Bromtheophyllin. Exemplarisch für solche anorganischen Salze sind jene mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen können durch auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Base wird mit entweder der berechneten Menge von Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel umgesetzt, wie Aceton oder Ethanol, mit anschließender Isolierung des Salzes durch Aufkonzentrieren und Abkühlen, oder mit einem Überschuss der Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Ethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wobei sich das Salz spontan abtrennt.

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

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

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

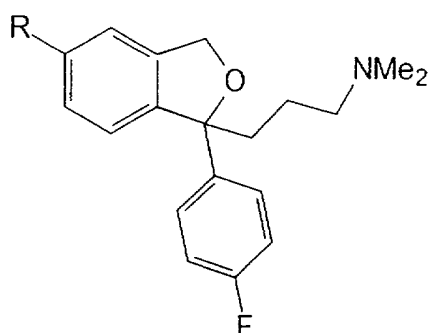
Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht.

BEISPIEL 1 - Citalopramoxalat

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus NiCl_2 (0,077 g, 0,006 mol) und Triphenylphosphin (0,63 g, 0,0024 mol) in Acetonitril (50 ml) für 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Zinkpulver (0,39 g, 0,006 mol) hinzugegeben und für 15 Minuten gerührt, bevor eine Lösung aus 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan (5,0 g, 0,015 mol) in Acetonitril (25 ml) zugegeben wurde. Nach Rühren für weitere 10 Minuten wurde NaCN (0,32 g, 0,0065 mol) zugegeben und die Reaktion über Nacht zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und dann durch Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Aceton (50 ml) gelöst, und eine Lösung aus Oxalsäure (1,35 g, 0,015 mol) in Aceton (10 ml) wurde unter Rühren zugegeben. Das Citalopramoxalat wurde durch Filtration isoliert, dann aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum zum reinen Citalopramoxalat (3,4 g, 55 %) getrocknet.

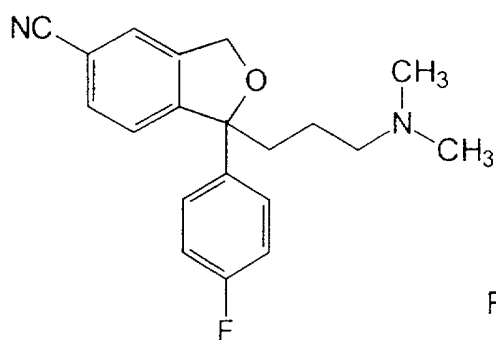
ANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Citalopram, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (IV):



Formel (IV)

worin R Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators und Isolierung der entsprechenden 5-Cyanoverbindung, d.h. Citalopram:



Formel (I)

als Base oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin R Chlor ist.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin die Cyanidquelle KCN, NaCN, Zn(CN)₂ oder (R'₄N)CN ist, worin R'₄ vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und

geradkettigem oder verzweigtem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Cyanidquelle NaCN oder KCN ist.
5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Nickelkatalysator Ni(PPh₃)₃ oder (σ-Aryl)-Ni(PPh)₂Cl ist.
6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der Nickelkatalysator ein Nickel(0)-Komplex ist, hergestellt in situ vor der Cyanierungsreaktion durch Reduktion einer Nickel(II)-Vorstufe wie NiCl₂ durch ein Metall, wie Zink, Magnesium oder Mangan, in Gegenwart von überschüssigen Komplexliganden.
7. Verfahren gemäss Anspruch 6, worin die Nickel(II)-Vorstufe NiCl₂ ist, das Metall Zink ist und die Komplexliganden Triphenylphosphine sind.
8. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin eine Verbindung der Formel (IV), worin R Cl ist, mit NaCN oder KCN in Gegenwart eines Ni(PPh₃)₃-Katalysators umgesetzt wird.
9. Verfahren gemäss Anspruch 8, worin das Ni(PPh₃)₃ in situ vor der Cyanierungsreaktion durch Reduktion von NiCl₂ durch Zink in Gegenwart von überschüssigen Komplex-Triphenylphosphinliganden hergestellt wird.
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge von Cu⁺ durchgeführt wird, bevorzugt in Form von CuI.

11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge von Zn^{2+} durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, worin die Verbindung der Formel (IV) das S-Enantiomer ist.
13. Antidepressive pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestelltes Citalopram.



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

AT 004 366 U1

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

Recherchenbericht zu GM 185/2001, Ihr Zeichen: 38710

Klassifikation des Antragsgegenstandes gemäß IPC⁷: C07D 307/87

Recherchierte Prüfsubstanz (Klassifikation): C07D 307/00

Konsultierte Online-Datenbank: STN: CAS, Registry

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

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

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich)	Betreffend Anspruch
A	AT - B 360002 (Kefalas A/S) 10. Dezember 1980 (10-12-80) Anspruch 1, Seite 5 Zeile 19	1 - 13
A	WO A2 98/19512 (Lundbeck A/S) 14. Mai 1998 (14-05-98) Ansprüche, Seite 2, Zeile 3	1-13
A	WO A2 98/19513 (Lundbeck A/S) 14. Mai 1998 (14-05-98) Ansprüche	1-13
P, A	WO A2 99/30548 (Lundbeck A/S) 24. Juni 1999 (24-06-99) Ansprüche, Beispiel 7B	1-13
☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt		

Erläuterungen und sonstige Anmerkungen zur ermittelten Literatur siehe Rückseite!

Datum der Beendigung der Recherche: 22. März 2001 Bearbeiter/in: Hammer

Kategorien der angeführten Dokumente (dienen in Anlehnung an die Kategorien der Entgegenhaltungen bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur **zur raschen Einordnung** des ermittelten Standes der Technik, stellen keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar):

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

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

"X" Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**; die Erfindung kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

"P" Zwischenveröffentlichtes Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist.

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben **Patentfamilie** ist.

Ländercodes:

AT = Österreich; **AU** = Australien; **CA** = Kanada; **CH** = Schweiz; **DD** = ehem. DDR; **DE** = Deutschland; **EP** = Europäisches Patentamt; **FR** = Frankreich; **GB** = Vereinigtes Königreich (UK); **JP** = Japan; **RU** = Russische Föderation; **SU** = Ehem. Sowjetunion; **US** = Vereinigte Staaten von Amerika (USA); **WO** = Veröffentlichung gem. PCT (WIPO/OMPI); weitere Codes siehe WIPOST.3.

Erläuterungen / Gründe *):

☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt

*) Nichtzutreffendes bitte streichen