

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 746

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 D 307/87

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001-2958
(22) Přihlášeno: 15.08.2001
(30) Právo přednosti: 18.08.2000 DK 2000/1231
(40) Zveřejněno: 17.04.2002
(Věstník č. 04/2002)
(47) Uděleno: 11.01.05
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 16.03.2005
(Věstník č. 3/2005)

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Petersen Hans, Vanlose, DK
Ahmadian Haleh, Solrod Strand, DK
Dancer Robert, Frederiksberg, DK

(74) Zástupce:

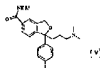
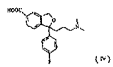
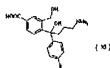
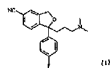
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby citalopramu

(57) Anotace:

Způsob výroby citalopramu vzorce I, při němž se nechá reagovat 5-karboxyftalid postupně s Grignardovým reakčním činidlem 4-halogenfluorfenylu a Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu, načež se uzavře kruh ve výsledné sloučenině vzorce XI, za vzniku sloučeniny vzorce IV, která se pak převede na citalopram tak, že se i) sloučenina vzorce IV nechá reagovat s dehydratačním činidlem a sulfonamidem obecného vzorce H_2N-SO_2-R , kde R má význam, uvedený v popisu, nebo se ii) převede sloučenina vzorce IV na odpovídající amid vzorce V, a který se nechá reagovat s dehydratačním činidlem za vzniku citalopramu ve volné formě nebo ve formě jeho farmaceuticky přijatelné soli.



CZ 294746 B6

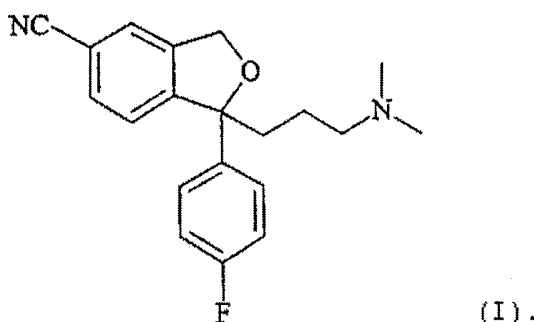
Způsob výroby citalopramuOblast techniky

5

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

10 Dosavadní stav techniky

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



15 Jde o selektivní, centrálně působící inhibitor zpětného příjmu serotoninu, to znamená 5-hydroxytryptaminu nebo 5-HT s antidepresivním účinkem. Antidepresivní účinnost uvedené látky byla popsána v řadě publikací, například J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295 a A. Gragen Acta Psychiatr. Scand. 1987, 75, 478-486. Bylo prokázáno, že uvedená látka je vhodná také pro léčení demence a cerebrovaskulárních poruch, tyto účinky byly popsány v EP-A 474 580.

20

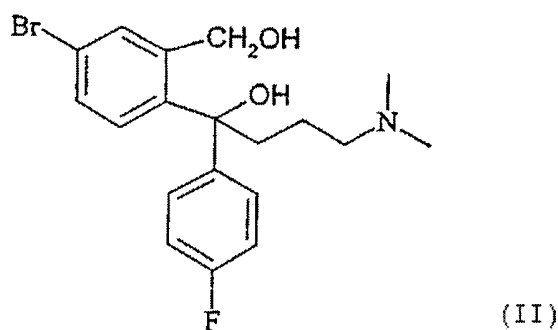
Citalopram byl poprvé popsán v DE 2657013, který odpovídá US 4 136 193. Tyto dokumenty popisují způsob výroby citalopramu pomocí jednoho z možných postupů a navrhuje další postup, který je rovněž možno použít pro výrobu citalopramu.

25

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

30

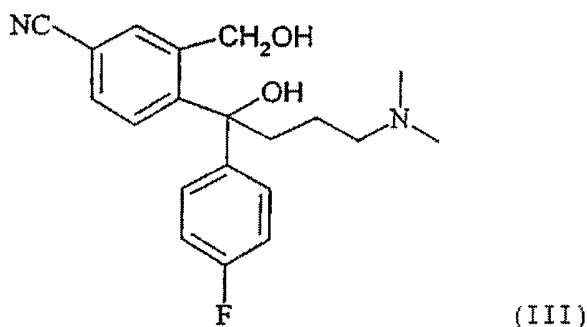
Podle uvedeného postupu, který je pouze obecně popsán, je možno citalopram připravit uzávěrem kruhu ve sloučenině vzorce II



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

5

Nový a překvapující postup spolu s příslušným meziproduktem pro výrobu citalopramu byl popsán v US 4 650 884. Postupuje se tak, že se v meziprojektu vzorce III



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

15 Další možné postupy byly popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 98 019511, WO 98 019512 a WO 98 019513. Mezinárodní přihlášky WO 98 019512 a WO 98 019513 se týkají postupů, při nichž se 5-amino-, 5-alkoxykarbonyl- nebo 5-(sek-aminokarbonyl)ftalid podrobí dvěma po sobě následujícími Grignardovým reakcím, uzávěru kruhu a transformaci výsledného 1,3-dihydroizobenzofuranového derivátu na odpovídající 5-kyanosloučeninu, to znamená citalopram.

20

Mezinárodní patentová přihláška WO 98 019511 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-dihydroizobenzofuran se převede na odpovídající 5-kyanoderivát, který se alkyluje působením (3-dimethylamino)propylhalogenidu za vzniku citalopramu.

25

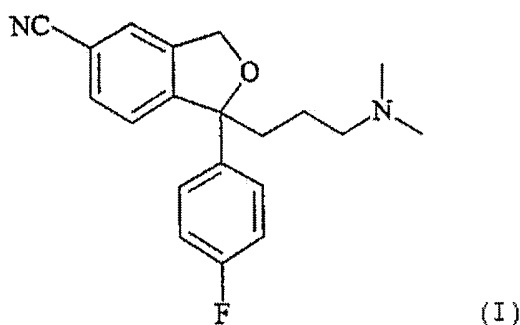
Mimo to jsou další postupy pro přípravu jednotlivých enantiomerů citalopramu popsány v US 4 943 590, z tohoto dokumentu také vyplývá, že uzávěr kruhu v meziprojektu vzorce III je možno uskutečnit přes labilní ester působením báze.

30

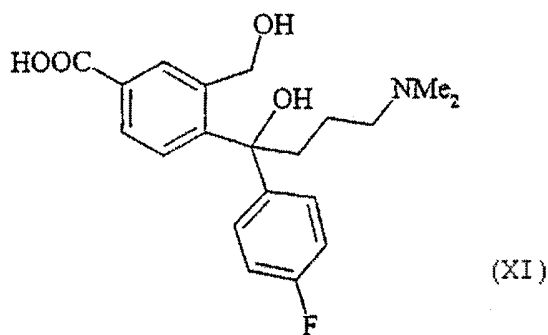
Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že citalopram je možno vyrobit také novým příznivým a bezpečným postupem při použití vhodných výchozích látek.

Podstata vynálezu

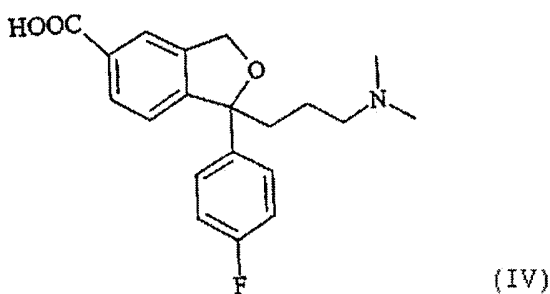
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby citalopramu vzorce I



- 5 postup spočívá v tom, že se 5-karboxyftalid nechá postupně reagovat s Grignardovým reakčním činidlem 4-halogenfluorfenyly a Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu, načež se uzavře kruh ve výsledné sloučenině vzorce XI



za vzniku sloučeniny vzorce IV



10

s následnou přeměnou sloučeniny vzorce IV na citalopram tak, že se

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

15

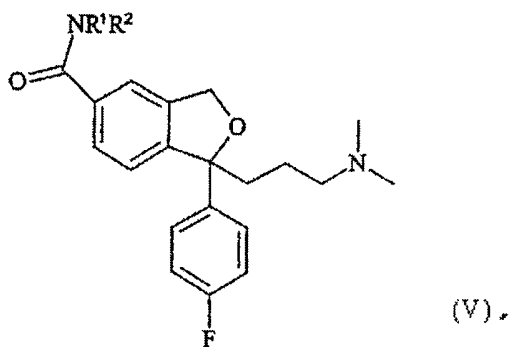
R znamená

- a) případně substituovanou skupinu NH_2 nebo C1-C6alkyloxyskupinu,
- 20 b) aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu, např. substituovanou atomem halogenu, C1-C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1-C4alkoxykupinou, trifluormethy-

lovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1–C4alkylaminoskupinou nebo C1–C4dialkylaminoskupinou, nebo

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

ii) převede sloučenina vzorce IV na odpovídající amid vzorce V



10

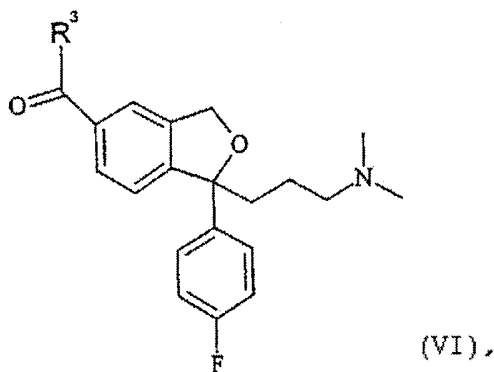
kde

- 15 R¹ a R² nezávisle znamenají atom vodíku, C1–C6alkyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny aryl, heteroaryl, hydroxyskupina, C1–C6alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aryl–C1–C6alkoxyskupina nebo trisubstituovaný silyl, v němž substituenty jsou nezávisle C1–C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo aryl–C1–C6alkyl,

načež se amid vzorce V nechá reagovat s dehydratačním činidlem, čímž se získá citalopram ve volné formě nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

20

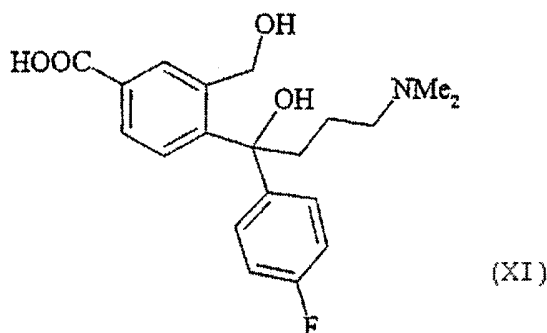
Přeměnu 5–karboxyderivátu vzorce IV na amid vzorce V je možno uskutečnit přes aktivovaný derivát kyseliny vzorce VI



- 25 kde R³ znamená atom halogenu, C1–C6alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, aryl–C1–C6alkoxyskupinu, heteroaryl–C1–C6alkoxyskupinu, zbytek alkylkarbonátu, arylkarbonátu, alkylkarbamátu, arylkarbamátu, alkylthiokarbonátu, arylthiokarbonátu, alkylthiokarbamátu, arylthiokarbamátu, alkylacyloxyskupinu, arylacyloxyskupinu, heteroarylacyloxyskupinu, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl.

- 30 Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby meziprojektu vzorce IV, který spočívá v tom, že se 5–karboxyftalid nechá postupně reagovat s Grignardovým reakčním činidlem 4–

halogenfluorfenylu a Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu, načež se uzavře kruh ve výsledné sloučenině vzorce XI



za vzniku sloučeniny vzorce IV.

5

Grignardovo reakční činidlo 4-halogenfluorfenylu je magneziumhalogenid, jako chlorid, bromid nebo jodid. S výhodou se užívá magneziumbromid. Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu je rovněž magneziumhalogenid, jako chlorid, bromid nebo jodid, s výhodou magneziumchlorid. Obě reakce se s výhodou provádějí postupně bez izolace meziproductu, který je výsledkem první Grignardovy reakce.

10

Uzavření kruhu ve sloučenině vzorce XI se uskuteční působením kyseliny nebo přes labilní ester působením báze nebo v nepřítomnosti báze. Použitou kyselinou může být anorganická kyselina, například kyselina sírová nebo fosforečná, nebo organická kyselina, jako kyselina methylsulfonová, p-toluensulfonová nebo trifluoroctová. Uzavření kruhu je možno uskutečnit přes labilní ester, jako methansulfonylester, p-toluensulfonylester, 10-kafrosulfonylester, trifluoracetylerster nebo trifluormethanosulfonylester za adice báze, jako je triethylamin, dimethylanilin, pyridin a podobně. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou za chlazení a zvláště při teplotě 0 °C, s výhodou se provádí v jediné reakční nádobě, v níž se uskuteční esterifikace a současná adice báze.

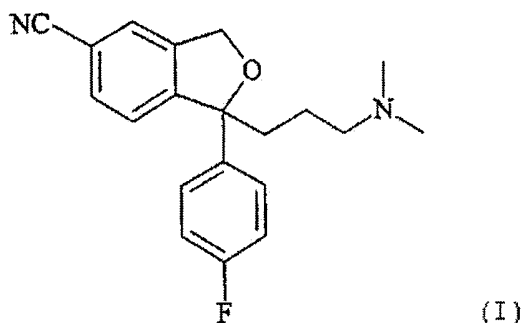
15

20

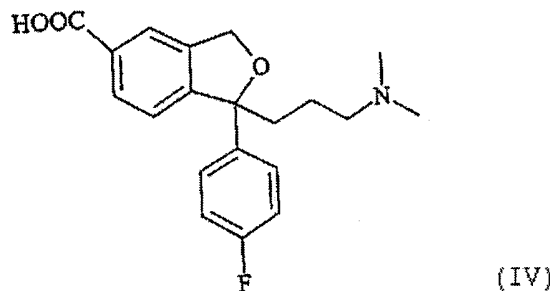
5-Karboxyftalid, který se užije jako výchozí látka, může být připraven podle US 3 607 884 nebo DE 2630927 reakcí koncentrovaného roztoku kyseliny tereftalové s formaldehydem v kapalném oxidu sírovém nebo elektrochemickou hydrogenací kyseliny trimellitové.

25

Vynález se také týká způsobu výroby citalopramu vzorce I



tak, že se nechá reagovat sloučenina vzorce IV



působením dehydratačního činidla a sulfonamidu vzorce H_2N-SO_2-R , kde

5 R znamená

a) případně substituovanou skupinu NH_2 nebo C1–C6alkyloxyskupinu,

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

15 c) aryl nebo heteroaryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, C1–C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1–C4alkoxyskupinou, trifluormethylou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1–C4alkylaminoskupinou nebo C1–C4dialkylaminoskupinou.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s antidepresivním účinkem, který obsahuje citalopram ve volné formě nebo ve formě vhodné soli, vyrobený způsobem podle vynálezu.

20

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

25

V průběhu přihlášky vynálezu a patentových nároků znamená C1–C6alkyl alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku včetně, může tedy jít o methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2,2-dimethyl-1-ethyl a 2-methyl-1-propyl. Podobně C1–C4alkyl znamená skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku včetně a obdobným způsobem jsou definovány také C1–C6alkoxyskupina, C1–C4alkoxy-
35 skupina a C1–C4alkylamin.

35

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

40

Při provádění způsobu i) podle vynálezu spočívá jeden z možných mechanismů reakce v tom, že 5-karboxylsloučenina vzorce IV reaguje s dehydratačním činidlem za vzniku odpovídajícího aktivovaného derivátu, který pak reaguje se sulfonamidem obecného vzorce H_2N-SO_2-R , čímž vzniká citalopram. V průběhu této druhé reakce může být zapotřebí použít katalytické množství kyseliny.

Sulfonamidem obecného vzorce H_2N-SO_2-R , použitým při provádění způsobu podle vynálezu je s výhodou sulfamid vzorce $NH_2-SO_2-NH_2$.

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

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

V jednom z možných provedení způsobu podle vynálezu se výroba sloučeniny vzorce IV a její přeměna na citalopram uskutečňuje bez izolace sloučeniny vzorce IV v jediné reakční nádobě.

15 Podle jiného možného provedení způsobu podle vynálezu se před přeměnou na citalopram sloučenina vzorce IV alespoň částečně izoluje.

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

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

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

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

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

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

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

5–Karbocycitalopram

K míchané suspenzi nebo roztoku 1,0 g, 5,7 mmol 5–karboxyftalidu ve 20 ml bezvodého THF se pod dusíkem přidá 2,2 ml, 1,7 g, 14 mmol N,N,N',N'–tetramethylethylendiaminu. Pak se po kapkách přidává roztok přibližně 0,5 M p–fluorfenylmagneziumbromidu a přibližně 0,125 N magneziumbromidu přibližně v 60 ml THF tak dlouho, až reakční směs již neobsahuje 5–karboxyftalid. Pak se po kapkách přidává přibližně 15 ml přibližně 2 M roztoku 3–(N,N–dimethylamino)propylmagneziunchloridu ve směsi THF a heptanu tak dlouho, až reakční směs již neobsahuje vytvořený meziprodukt. Pak se roztok odpaří na křehkou pevnou látku. K této pevné látce se přidají 2 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 20 ml vody a pH se upraví na 6 přidáním 10 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pak se roztok promyje etherem. Při analýze vodné vrstvy pomocí HPLC bylo možno prokázat, že diol byl přítomen v dostatečné čistotě pro pokračování postupu (čistota vyšší než 90 %, byla určena plocha pod křivkou při HPLC při detekci UV, 220 nm). Hodnota pH byla upravena na nižších než 1 přidáním 10 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a roztok byl míchán ještě 2 hodiny. Analýzou HPLC bylo prokázáno, že reakční směs obsahuje 5–karbocycitalopram s dostatečnou čistotou pro další použití (čistota vyšší než 80 %, byla určena plocha pod křivkou při HPLC při detekci UV, 220 nm).

25

Příklad 2

5–Kyano–1–(4–fluorfenyl)–1–(3–dimethylaminopropyl)–1,3–dihydroizobenzofuran (volný citalopram)

30

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

40

Příklad 3

5–Kyano–1–(4–fluorfenyl)–1–(3–dimethylaminopropyl)–1,3–dihydroizobenzofuranoxalát (oxalát citalopramu)

45

K míchanému roztoku nebo suspenzi 57 mmol 5–karboxyftalidu a 144 mmol N,N,N',N'–tetramethylethylendiaminu ve 200 ml THF se přidá roztok přibližně 0,5 M p–fluorfenylmagneziumbromidu a přibližně 0,125 M magneziumbromidu v THF po kapkách tak dlouho, až reakční směs již neobsahuje výchozí ftalid. Pak se po kapkách přidává přibližně 2 M roztok 3–(N,N–dimethylamino)propylmagneziunchloridu ve směsi THF a heptanu tak dlouho, až směs již neobsahuje vytvořený meziprodukt. Pak se v exothermní reakci v průběhu 5 minut po kapkách přidá 228 mmol methansulfonylchloridu. Po 30 minutách se přidá ještě 5 ml DMF a pak po kapkách v průběhu 10 minut ještě 228 mmol POCl₃ v mírně exothermní reakci, načež se směs míchá ještě 2 hodiny. Pak se po kapkách v průběhu 15 minut do směsi přidá 285 mmol terc–butylaminu a směs se míchá přes noc. Po této době se po kapkách přidá 5 ml DMF a pak ještě 2,3 mol POCl₃

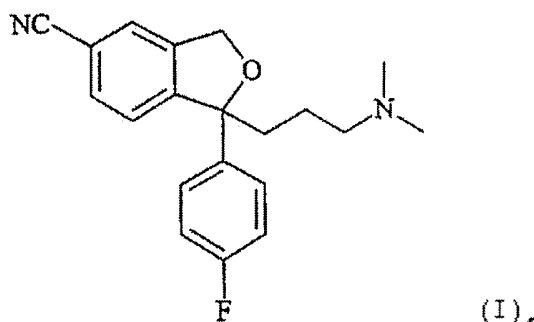
55

v průběhu jedné hodiny. Směs se míchá přes noc, načež se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí v lázni s vodou a ledem a v průběhu 1 hodiny se po kapkách opatrně přidá 200 ml vody v exothermní reakci. Vzniklá směs se alkalizuje na pH vyšší než 9 přidáním vodného roztoku amoniaku ve vodě s koncentrací 25 % hmotnostních. Pak se přidá ještě 100 ml toluenu a výsledná směs se zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje toluenem, filtráty se spojí a organická vrstva se oddělí. Pak se organická vrstva dvakrát extrahuje vodným roztokem kyseliny sírové s koncentrací 10 % objemových. Extrakty se spojí, alkalizují se na pH vyšší než 9 přidáním vodného roztoku amoniaku ve vodě s koncentrací 25 % hmotnostních a pak se extrahují toluenem. Toluénové vrstvy se spojí, vysuší se a pak se odpaří, čímž se získá volný citalopram ve formě tmavě zbarveného oleje. Oxalát se připraví obvyklým způsobem. Výtěžek produktu je 9,2 g, čistota produktu je vyšší než 90 % (byla stanovena plocha pod křivkou HPLC).

15

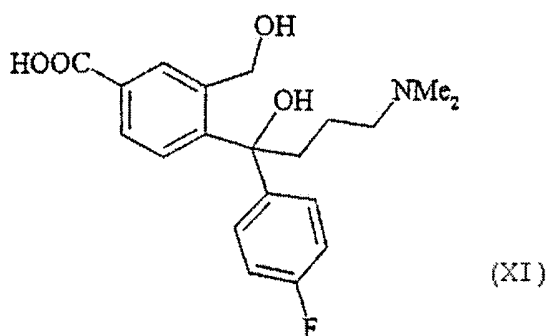
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby citalopramu vzorce I

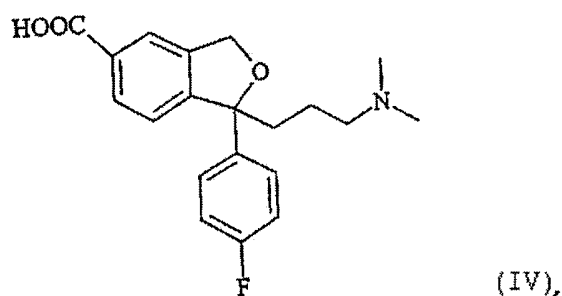


20

vyznačující se tím, že se nechá reagovat 5-karboxyftalid postupně s Grignardovým reakčním činidlem 4-halogenfluorfenylu a Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu, načež se uzavře kruh ve výsledné sloučenině vzorce XI



za vzniku sloučeniny vzorce IV

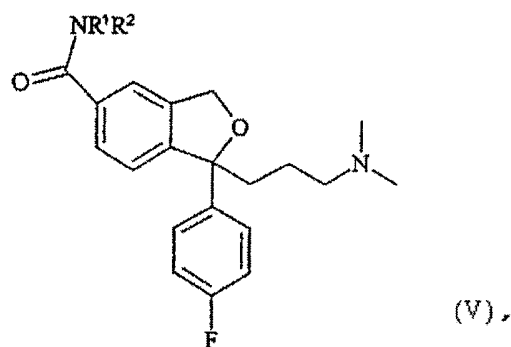


kteřá se pak převede na citalopram tak, že se

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

R znamená

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

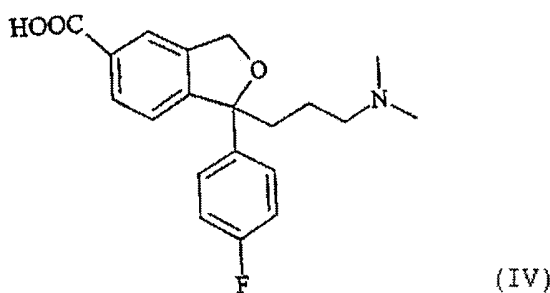


kde

- 25 R^1 a R^2 nezávisle znamenají atom vodíku, C1–C6alkyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny aryl, heteroaryl, hydroxyskupina, C1–C6alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aryl–C1–C6alkoxyskupina nebo trisubstituovaný silyl, v němž substituenty jsou nezávisle C1–C6alkyl, aryl, heteroaryl nebo aryl–C1–C6alkyl,
- 30

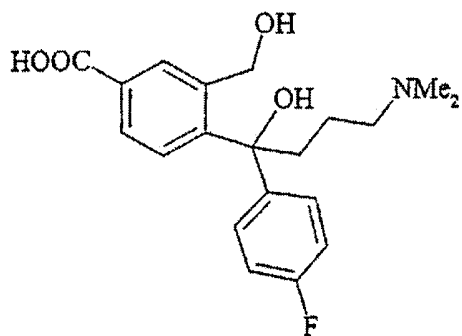
načež se amid vzorce V nechá reagovat s dehydratačním činidlem, čímž se získá citalopram ve volné formě nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina vzorce IV nechá reagovat s SOCl_2 a sulfamidem.
3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí v sulfolanu.
- 5 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina vzorce IV nechá reagovat s POCl_3 a terc-butylaminem.
- 10 5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se výroba sloučeniny vzorce IV a přeměna sloučeniny vzorce IV provádí bez izolace sloučeniny vzorce IV.
6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se před přeměnou na citalopram sloučenina vzorce IV alespoň částečně izoluje.
- 15 7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina vzorce IV



- působením dehydratačního činidla a sulfonamidu vzorce $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{-R}$, kde
- 20 R znamená
- a) případně substituovanou skupinu NH_2 nebo C1–C6alkyloxyskupinu,
- b) aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu, popř. substituovanou atomem halogenu, C1–
 25 C4alkylovou skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1–C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1–C4alkylaminoskupinou nebo C1–C4dialkylaminoskupinou, nebo
- c) aryl nebo heteroaryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, C1–C4alkylovou skupi-
 30 nou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, C1–C4alkoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, C1–C4alkylaminoskupinou nebo C1–C4dialkylaminoskupinou.

8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije sloučenina vzorce IV, připravená tak, že se 5-karboxyftalid postupně nechá reagovat s Grignardovým reakčním činidlem 4-halogenfluorfenylu a Grignardovým reakčním činidlem 3-halogen-N,N-dimethylpropylaminu, načež se uzavře kruh ve výsledné sloučenině vzorce XI



(XI).

5

10

Konec dokumentu
