



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| DOMANDA NUMERO     | 101999900771996 |
| Data Deposito      | 06/07/1999      |
| Data Pubblicazione | 06/01/2001      |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| A       | 61     | K           |        |             |
| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
| C       | 07     | D           |        |             |

Titolo

PROCESSO PER LA SINTESI DI CITALOPRAM.

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Processo per la sintesi di citalopram"

a nome di VIS FARMACEUTICI S.p.A.

con sede in PADOVA

MI 99 A 001486

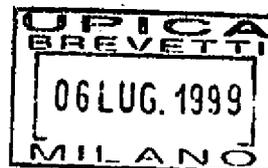
Inventori designati : BOLZONELLA Eva, CASTELLIN Andrea,

NICOLE' Andrea

depositata il

con n.

\*\*\*\*\*



### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si colloca nel campo della sintesi dei derivati a struttura 1,3-diidroisobenzofuranica (ftalani) . Si descrive un processo efficiente per la sintesi di 1-[3-(dimetilammino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzofuranocarbonitrile (citalopram).

### TECNICA ANTERIORE

Il 1-[3-(dimetilammino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzofuranocarbonitrile (citalopram) è stato descritto per la prima volta nel brevetto GB-A-1 526 331. Questo composto è un inibitore del reuptake della serotonina ad azione centrale con una spiccata attività antidepressiva (*Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatr.*, 1982, 6, 277-295). Oltre che per la terapia antidepressiva, il citalopram è utilizzato nel trattamento della demenza e dei disordini cerebrovascolari (EP-A-474580). Enantiomeri otticamente attivi del citalopram sono stati descritti per cura dell'obesità e dell'alcoolismo.

La struttura del citalopram è illustrata con (IV) in figura 2.

L'approccio sintetico più seguito nella sintesi del citalopram è descritto

nella figura 1., in cui una ftalide (A) viene condensata con un reattivo apportatore di un gruppo fluorofenile e con un reattivo apportatore di un gruppo dimetiamminopropile; a queste condensazioni, effettuate normalmente con reattivi di Grignard, segue l'apertura dell'anello furanico con formazione del diolo (B); da esso si ripristina l'anello furanico per deidratazione. Il gruppo R è un nitrile o un suo gruppo precursore convertibile in nitrile mediante cianurazione. Il prodotto risultante (C) [R=CN] è il citalopram.

Esistono diversi lavori che seguono il sopra descritto approccio sintetico. Ad esempio, il brevetto GB-A-1526 331 descrive un processo di sintesi del citalopram in cui il derivato (A) in cui R = Br viene convertito in (B) mediante reazione con reattivi di Grignard. Segue la deidratazione con acido fosforico concentrato con formazione del prodotto (C), e la successiva conversione del gruppo Br in CN mediante trattamento con cianuro rameoso in dimetilformammide a refluxo. In una variante del processo, si effettua inizialmente solo una sola delle due condensazioni, si effettua una riduzione dell'intermedio così ottenuto, si richiude l'anello per deidratazione, si converte il gruppo Br in CN ed infine si effettua la seconda alchilazione, ottenendo analogamente il citalopram.

Queste reazioni comportano rese piuttosto basse (dell'ordine del 22%) nonché l'impiego di cianuro rameoso (un composto tossico che richiede notevoli precauzioni d'uso) in condizioni drastiche di reazione. La reazione di cianurazione comporta reflui difficili da smaltire a causa della presenza di metalli pesanti e degli stessi cianuri. La procedura risulta inoltre molto laboriosa in quanto si devono effettuare molti lavaggi della

fase organica di reazione per ottenere un prodotto di qualità accettabile. IN EP-A-171943 si ripropone lo schema sopra descritto, utilizzando come prodotto (A) una 5-cianofalide, ( $R = CN$ ); in questo caso il cianuro rameoso viene utilizzato per ottenere il prodotto (A).

In un'altra sintesi (WO-A-9819512) il sostituente R in (A) è un gruppo amminico primario: la conversione dell'ammina in gruppo CN si ottiene per diazotazione seguita da reazione con cianuri.

In WO-A-98-19513 si ripropone lo schema di sintesi sopra descritto a partire da un composto (A) in cui  $R =$  alcossicarbonil. Benchè in questo caso la conversione del gruppo R in nitrile non richieda l'impiego di cianuri, essa comporta tuttavia una lunga serie di reazioni quali idrolisi, formazione di alogenuro acilico, conversione in ammina e deidratazione, al fine di trasformare il gruppo R nel gruppo ciano.

Le reazioni suddette presentano l'ulteriore svantaggio di partire da ftalidi che hanno un elevato costo di mercato, il che incide negativamente sull'economia generale di questi processi.

In vista delle limitazioni esposte, nessuna delle sintesi finora disponibili risulta totalmente soddisfacente e risulta quindi tuttora sentita la necessità di processi efficienti e a basso impatto ambientale per la sintesi di citalopram.

## **SOMMARIO**

Si descrive un nuovo processo per la sintesi di citalopram caratterizzato dalla conversione del 1-(4'-fluorofenil)1-3-(dimetilamminopropil)-5-bromoftalano nella corrispondente 5-ftalan-aldeide; l'aldeide viene poi fatta reagire con una opportuna idrossilamina o idrazina, e il prodotto

ottenuto viene convertito in citalopram. Il processo descritto permette di ottenere citalopram in alte rese, e non comporta l'impiego di reattivi ad alta tossicità quali il cianuro rameoso.

### **DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

**Figura 1:** schema di sintesi noto del citalopram

**Figura 2:** sintesi del citalopram a partire da 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilamminopropil)-5-bromoftalano (I)

**Figura 3:** sintesi del citalopram a partire da acido tereftalico (VI)

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Oggetto della presente invenzione è un processo di sintesi del citalopram caratterizzato dalle seguenti fasi:

- (i) conversione dell' 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilamminopropil)-5-bromoftalano (I) in 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilamminopropil)-5-ftalaldeide (II)
- (ii) reazione del composto (II) con un reagente di struttura  $\text{NH}_2\text{-X}$ , dove X è scelto tra -OH, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H, con formazione di un composto di formula (III), dove X ha i significati suddetti.
- (iii) conversione del composto (III) in citalopram (IV).

Questo processo è illustrato in figura 2:

I diversi passaggi del presente processo vengono illustrati in dettaglio qui a seguito.

#### **Passaggio (i)**

Il passaggio (i) del processo oggetto dell'invenzione consiste nella conversione dell' 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilamminopropil)-5-bromoftalano (I) nella corrispondente 5-ftalaldeide (II)

Il passaggio (i) richiede innanzitutto la reazione del composto (I) con magnesio attivato, ottenendo il corrispondente reattivo di Grignard;

il reattivo di Grignard ottenuto ha struttura corrispondente al composto (I), in cui il -Br in posizione 5 è stato sostituito da un gruppo -MgBr.

La miscela di reazione contenente il reattivo di Grignard viene quindi fatta reagire con una formammide sostituita, ottenendo così la 5-ftalanaldeide (II).

Il composto (I) utilizzato nel presente processo è facilmente sintetizzabile, come ad es. descritto in GB-A-1 526 331.

Il magnesio attivato da utilizzare in questa fase del processo è ottenibile con tecniche convenzionali, ad esempio per reazione di magnesio metallico in trucioli con bromoetano in un solvente etero quale l'etere etilico, il tetraidrofurano o il 2-metiltetraidrofurano, eventualmente in miscela con toluene o solventi simili, ad una temperatura compresa tra 25°C e la temperatura di riflusso della miscela.

Secondo una forma preferita di realizzazione del processo in oggetto, alla miscela di solvente e magnesio attivato così ottenuta (da qui in poi definita "soluzione a"), si aggiunge lentamente una soluzione del composto (I) in un solvente organico, ad esempio tetraidrofurano (da qui in poi definita "soluzione b"). La temperatura della miscela di reazione viene mantenuta preferibilmente tra i 40°C e i 65°C.

Ai fini di ottenere elevate rese del prodotto desiderato, sono risultate particolarmente importanti le seguenti condizioni di reazione:

- il composto (I) viene impiegato in un rapporto in peso rispetto al magnesio compreso tra 5:1 e 15:1, preferibilmente 7,5:1;

- la concentrazione di composto (I) nella soluzione *b* è compresa tra 0.7M e 1.2M, preferibilmente 1M;
- il volume della soluzione *a* è compreso tra il 40% ed il 60%, preferibilmente 50%, rispetto al volume della soluzione *b*.
- il tempo entro cui viene aggiunta la soluzione *b* è superiore alle 5ore, ed è preferibilmente compreso tra 6 e 8 ore.

A questo punto, il reattivo di Grignard ottenuto viene fatto reagire con una formammide sostituita, ottenendo così il composto (II)

Le formammidi sostituite utili ai fini del presente processo sono la dimetilformammide, dipropilformammide, dibutilformammide, N-formil-N-metil-2-amminopiridina, trimetilformil-etilendiammina, N-formilpiperidina, N-formilmorfolina. Preferita è la dimetilformammide.

La formammide sostituita viene utilizzata in un rapporto molare pari a circa 2:1 rispetto al composto (I). La temperatura della miscela di reazione è compresa tra i - 20°C e la temperatura di riflusso, preferibilmente tra 15°C e i 50°C, o più preferibilmente tra 20°C e 25°C.

Il tempo di aggiunta è generalmente compreso tra 2 e 4 ore; preferibilmente, successivamente all'aggiunta, la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per un tempo ulteriore pari a 1-3 ore circa.

Al termine si aggiungono toluene, acqua ed eventualmente acido, ad esempio acido acetico glaciale. Dalla miscela di reazione si recupera, tramite opportuni lavaggi, l'aldeide (II).

Le condizioni di reazione sopra descritte, in particolare quelle relative all'impiego delle soluzioni *a* e *b*, permettono di ridurre al minimo la

formazione di sottoprodotti di reazione, in particolare quelli ottenuti per attacco del reattivo di Grignard sui siti acidi in posizione 3 dello ftalano: la competitività di tali siti nei confronti dei reattivi organometallici è nota ad esempio da GB-A-1526331. Tutte le reazioni comprese nel passaggio (i) possono essere convenientemente effettuate nello stesso reattore, senza necessità di purificare i prodotti intermedi.

Per quanto riguarda l'aldeide (II) ottenuta al termine del passaggio (i), questa può venire purificata prima di essere sottoposta al successivo passaggio (ii). Tale purificazione si effettua con tecniche di per se note, quali quelle descritte in *Org.Synth.* 1955, Vol.3, 701.

L'aldeide (II) come prodotto in quanto tale costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione in quanto è un intermedio chiave del processo qui descritto, che permette di ottenere il citalopram in alte rese e senza l'impiego di reattivi ad alta tossicità quale il cianuro rameoso. La semplicità e l'elevata resa del processo di purificazione dell'aldeide contribuiscono ulteriormente all'efficienza del processo. La purificazione e la caratterizzazione analitica di questo prodotto sono descritte nella parte sperimentale.

### **Passaggio (ii)**

Nel passaggio (ii), l'aldeide (II) viene fatta reagire con il composto  $\text{NH}_2\text{-X}$ , (idrossilammina o idrazina), con formazione del composto (III) (rispettivamente ossima o idrazone). I significati specifici di X sono stati precedentemente indicati.

Il passaggio (ii) si svolge secondo metodologie di per se note (es. J.March, *Advanced Organic Chemistry*, IV ed., 1992, 367). La reazione

si svolge in un opportuno organico quale ad esempio toluene, dimetilacetammide, dimetilformammide, a temperatura compresa tra 20°C e la temperatura di riflusso della miscela, preferibilmente tra 20°C e 65°C. Il pH di reazione deve essere non inferiore a 4: ogni pH superiore o uguale a 4 è indifferentemente efficace.

I rapporti molari tra il composto (II) ed il composto  $\text{NH}_2\text{-X}$  utilizzati in questa reazione sono compresi tra 1:1 e 3:1, essendo preferibilmente pari a circa 2:1.

L'ossima (o idrazone) (III) può venire eventualmente purificata prima di essere sottoposta al passaggio successivo del processo: ad esempio quando si utilizza il composto  $\text{NH}_2\text{-X}$  in cui X è  $-\text{OSO}_3\text{H}$  (idrossilamina solfonica), la purificazione avviene per estrazione della stessa in ambiente acquoso alcalino.

### **Passaggio (iii)**

Il passaggio (iii) del processo oggetto dell'invenzione consiste nella conversione dell'ossima (o idrazone) di formula (III), nel corrispondente cianoderivato (IV), che è il citalopram.

Quando si parte da una ossima, la conversione è effettuata per reazione con un acido concentrato o con una anidride; esempi preferiti sono l'acido acetico concentrato e l'anidride acetica. La reazione viene effettuata ad una temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di riflusso in ambiente di solvente organico quale il toluene. I rapporti molari tra il composto (II) e l'acido sono compresi tra 1:1 e 1:2,5.

Quando si parte da un idrazone, la conversione si effettua mediante ossidazione catalizzata con tecniche di per se note, come descritto ad

esempio in *Chem. Commun.*, 19, 2145-6, 1998, o *Synthetic Commun.*, 28, 24, 4577-80, 1998. Esempi di reattivi utilizzati nella l'ossidazione di idrazone sono il metilrenio triossido e perossido di idrogeno .

Il citalopram viene ottenuto in forma di olio, da cui si cristallizza facilmente il prodotto puro, ad esempio mediante dissoluzione in isopropanolo e cristallizzazione dallo stesso.

La facilità di cristallizzazione del citalopram ottenuto in accordo con il presente processo costituisce un ulteriore elemento di vantaggio della invenzione in oggetto.

La presente invenzione riguarda un ulteriore processo di produzione del citalopram. Analogamente al processo sopra descritto, questa variante comporta la formazione dell'aldeide (II) e la sua conversione in citalopram secondo i passaggi (ii) e (iii) sopra descritti. Secondo questa realizzazione particolare dell'invenzione tuttavia, l'aldeide (II) non è ottenuta a partire dal bromoftalano (I), ma da un composto di formula (VI) (acido tereftalico) come illustrato in figura 3, in cui i passaggi (g) ed (h) corrispondono ai passaggi (ii) e (iii) sopra descritti.

I passaggi (a)-(h) del processo sono descritti come segue:

- (a) conversione dell'acido tereftalico (VI) in acido 5-ftalancarbossilico (VII);
- (b) alogenazione dell'acido 5-ftalancarbossilico (VII), con formazione del corrispondente cloruro acilico (VIII);
- (c) riduzione del cloruro (VIII), con formazione della 5-ftalanaldeide (IX);
- (d) protezione della 5-ftalanaldeide mediante reazione con alcoli o glicoli.
- (e) trattamento della 5-ftalanaldeide protetta (X) con opportuni reattivi di

- Grignard, ottenendo l'alchilarilderivato (XI);
- (f) deprotezione e ciclizzazione in ambiente acido dell'alchilarilderivato (XI), con formazione della corrispondente aldeide ciclizzata (II);
- (g) reazione dell'aldeide (II) con un reagente di struttura  $\text{NH}_2\text{-X}$ , dove X è scelto tra  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , con formazione di un composto di formula (III), dove X ha i significati suddetti;
- (h) conversione del composto (III) in citalopram (IV).

Lo schema sintetico rappresentato in figura 3 permette di ottenere il citalopram in rese elevate a partire dall'acido tereftalico (VI), un prodotto avente grande disponibilità commerciale e bassissimo costo. Inoltre, il alchilarilderivato (XI) non richiede isolamento, ma è direttamente trattabile con acidi in accordo con il passaggio (f): questi aspetti del processo, in aggiunta alle alte rese riscontrate, contribuiscono a realizzare un processo efficace, conveniente, e di elevata applicabilità su scala industriale.

L'invenzione viene ora illustrata mediante i seguenti esempi sperimentali, che non hanno funzione di limitazione.

#### PARTE SPERIMENTALE

##### **1. Preparazione di 1-(4'fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalanaldeide**

*Sintesi del reattivo di Grignard di 1-(4'fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano*

In atmosfera inerte e sotto vigorosa agitazione, una sospensione di 150 g (6.17 moli) di magnesio trucioli in 1500 ml di tetraidrofurano, è addizionata alla temperatura di 30-35°C di 15 ml (21.9 g; 0.20 moli) di

bromoetano. Ad attivazione del magnesio avvenuta, rilevata da spontanea esotermia e schiumeggiamento della miscela di reazione, alla temperatura di 55°C si inizia a percolare una soluzione circa 1 molare di 1125 g (2.98 moli) di 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano in 3000 ml di tetraidrofurano in un tempo di 7 ore. La miscela di reazione si mantiene a riflusso spontaneamente durante tutta l'aggiunta. La miscela contenente il reattivo di Grignard così ottenuta viene usata nella fase successiva della sintesi, previo raffreddamento a temperatura di circa 20°C.

*Formilazione del reattivo di Grignard di 1-(4'fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano*

La soluzione del reattivo di Grignard precedentemente preparata in tetraidrofurano è addizionata goccia a goccia nell'arco di 3 ore di 455 ml (430 g; 5.96 moli) di dimetilformammide. La temperatura viene mantenuta tra 20 e i 25°C. Dopo che l'addizione è completata, la miscela di reazione viene lasciata a temperatura ambiente in agitazione per circa 3 ore. La miscela viene quindi spenta con 4500 ml di toluene e 4500 ml di acqua, percolati in circa 1 ora. Alla miscela di reazione si aggiunge quindi ancora, lentamente e sotto continua agitazione, un volume di 240 ml di acido acetico glaciale. La miscela eterogenea viene scaldata alla temperatura di circa 55-60°C per consentire una corretta separazione delle fasi.

La fase organica viene separata dalla fase acquosa sottostante alla temperatura di 60°C, ed ulteriormente lavata con 3 aliquote di 1500 ml ciascuna di acqua. La soluzione toluenica del volume di circa 5 litri

contenente circa 1200 g grezzi di 1-(4'-fluorofenil)-1-1(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide, viene impiegata nella fase successiva del processo. Un'aliquota viene prelevata e titolata via HPLC contro standard esterno per la determinazione della resa (resa molare: 83%).

## **2. Purificazione della 1-(4'-fluorofenil)-1-1(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide (mediante formazione di addotto bisolfite).**

La soluzione toluenica precedente contenente circa 1200 g grezzi di 1-(4'-fluorofenil)-1-1(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide, viene addizionata sotto vigorosa agitazione di una soluzione acquosa di 793 g (4.17 moli) di sodio metabisolfito in 1500 ml di acqua. Il pH della fase acquosa risultante è compreso tra 5 e 6 e viene corretto tra 4.5 e 5 aggiungendo 450 ml di acido acetico glaciale. La miscela viene mantenuta in vigorosa agitazione per un'ora e mezza circa.

Al termine di questa fase il pH viene corretto a valori compresi tra 6.5 e 7 con 290 ml di idrato di sodio acquoso al 30%. La miscela di reazione viene lasciata in vigorosa agitazione per circa 15 minuti, alla temperatura di 40°C. Quindi si interrompe l'agitazione e si lasciano decantare le fasi. La fase toluenica viene separata da quella acquosa, e scartata. La fase acquosa sottostante viene diluita con 4000 ml di acqua ed estratta ulteriormente con 5 aliquote di 1000 ml di toluene. Ad ogni estrazione si controlla che il pH sia compreso tra 6.5 e 7, diversamente viene corretto con idrato di sodio acquoso al 30%. Ogni singolo lavaggio e separazione delle fasi viene compiuta a 40°C.

La fase acquosa così ottenuta al termine di questo ciclo di estrazioni,

viene quindi corretta a pH non inferiore a 9 con 700 ml idrato di sodio acquoso al 10% mantenendo la temperatura tra 20°C e 30°C. Si aggiungono quindi 2000 ml di toluene e si agita vigorosamente la miscela ottenuta per almeno 30 minuti. Dopo tale periodo si controlla che il pH della fase acquosa sia superiore a 9, diversamente viene ulteriormente corretto con idrato di sodio acquoso al 10%. La fase acquosa viene separata da quella organica e riestratta due volte con aliquote di 1000 ml ciascuna di toluene. Ogni estrazione e separazione delle fasi viene compiuta a temperature non inferiori a 40°C. Le fasi organiche riunite hanno un volume approssimativamente di 4000 ml.

Un'aliquota di 50 ml della fase organica viene concentrata a pressione ridotta ottenendo dopo rimozione del solvente un residuo a secco pari 23% in peso, costituito da un unico prodotto puro con profilo di ionizzazione alla spettrometria di massa e con spettro <sup>1</sup>H-NMR in accordo con la struttura della 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide.

La soluzione organica al termine di questa fase della sintesi contenente 730 g del prodotto puro (resa molare 80% da bromoftalano) viene impiegata senza ulteriore purificazione nella fase successiva della sintesi.

<sup>1</sup>H-NMR in CDCl<sub>3</sub> δ 9.97 (1H; s; 5-COH), da 7.80 a 6.94 (7H; m; protoni aromatici); 5.20 (1H; d; J=12.2; 3-H<sub>a</sub>), 5.10 (1H; d; J=12.2; 3-H<sub>b</sub>); da 2.25 a 2.13 (2H; m; 3'-CH<sub>2</sub>N); 2.11 (6H; s; NCH<sub>3</sub>); da 1.50 a 1.31 (4H; m; 1'-e 2'-CH<sub>2</sub>)

m/z ie 328 (MH)<sup>+</sup>; 298 (M-CHO)<sup>+</sup>; 241 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 213

( $m/z=298-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{NCH}_3)_2$ )<sup>+</sup>; 193 ( $m/z=213-\text{HF}$ )<sup>+</sup>.

### 3. Preparazione di ossima di 1-(4'-fluorofenil)-1-(dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide

La precedente soluzione toluenica contenente 200 g (0.61 moli) di 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-formilftalano puro, viene addizionata di 60 g (0.37 moli) di idrossilamina solfato. La miscela viene scaldata a riflusso e il pH viene corretto a valori compresi tra 4 e 5 con 70 ml di acido acetico glaciale. Dopo un'ora di riscaldamento si raffredda. Una aliquota di 10 ml della fase acquosa viene basificata a pH superiore a 9 circa con soda al 10% ed estratta con 10 ml di toluene. Questa fase toluenica concentrata a piccolo volume viene analizzata alla spettrometria di massa fornendo una frammentazione per impatto elettronico e uno spettro <sup>1</sup>H-NMR entrambi in accordo con la struttura dell'ossima della 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide. Il prodotto presenta una purezza del 76%.

La fase organica della miscela di reazione viene separata da quella acquosa ed eliminata. La fase acquosa contenente 202 g di prodotto puro (resa molare; 97%) viene impiegata senza ulteriori purificazioni nella fase successiva della sintesi.

<sup>1</sup>H-NMR in CDCl<sub>3</sub> δ 8.05 (1H; s; 5-CHNOH), da 7.51 a 6.94 (7H; m; protoni aromatici), 5.16 (1H; d; J=12.0, 3-H<sub>a</sub>), 5.13 (1H; d; J=12.0; 3-H<sub>b</sub>), da 2.41 a 2.29 (2H; m; 3'-CH<sub>2</sub>N); 2.23 (6H; s; NCH<sub>3</sub>); da 1.55 a 1.30 (4H; m; 1'- e 2'-CH<sub>2</sub>)

$m/z$  *ie* 342 (M)<sup>+</sup>; 324 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 256 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 239 ( $m/z=256-\text{OH}$ )<sup>+</sup>.

#### 4. Sintesi del 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftanancarbo-nitrile

Alla precedente soluzione acquosa a pH 5 contenente di 200 g (0.59 moli) di ossima della 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalanaldeide pura, si aggiungono 600 ml in toluene e 110 ml (120 g; 1.18 moli) di anidride acetica. Si scalda a riflusso, osservando contenuto schiumeggiamento per non meno di 3 ore. Al termine della reazione si lascia raffreddare la miscela fino a temperatura di circa 85°C e si inizia a percolare cautamente un volume di 200 ml di acqua. Al termine dell'aggiunta si lascia raffreddare spontaneamente la miscela di reazione e quindi si aggiunge sotto vigorosa agitazione una soluzione di 460 ml di idrato di sodio al 30% fino a un pH 9-10. La fase organica viene quindi lavata con due aliquote di 200 ml ciascuna di acqua alla temperatura di circa 60°C. La fase organica viene concentrata a piccolo volume a pressione ridotta, ottenendo un olio che lentamente solidifica del peso di 253 g con titolo anidro-pontenziometrico del 70%.

L'olio ottenuto, pari a 250 g, viene ripreso con 750 ml di isopropanolo e cristallizzato da questo solvente ottenendo il prodotto, con punto di fusione di 93°C.

<sup>1</sup>H-NMR in CDCl<sub>3</sub> δ 7.60 (1H; s; 4-H), da 7.52 a 6.98 (6H; m; protoni aromatici); 5.25 (1H; d; J=12.9 3-H<sub>a</sub>), 5.15 (1H; d; J=12.9; 3-H<sub>b</sub>), 3.08 (2H; t; J=7.5; 3'-CH<sub>2</sub>), 2.71 (6H; s; NCH<sub>3</sub>), da 2.49 a 2.27 (2H; m; 1'-CH<sub>2</sub>), da 1.82 a 1.71 (2H; m; 2'-CH<sub>2</sub>)

m/z ie 324 (M)<sup>+</sup>; 238 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 218 (m/z=238-HF)<sup>+</sup>.

#### 5 Preparazione di 1-(4'-fuorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-

**ftalanaldeide per reazione con butillitio (Esempio di confronto)**

Ad una soluzione di 40.5 g (0.107 moli) di 1-(4'fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano in 135 ml di THF si percola sotto vigorosa agitazione ad una temperatura compresa tra  $-3^{\circ}\text{C}$  e  $+3^{\circ}\text{C}$  una soluzione di 40 ml (0.108 moli) in eptano di butillitio 2.7 molare. Al termine dell'aggiunta, la miscela di reazione viene lasciata in agitazione alla temperatura di  $0-5^{\circ}\text{C}$  per circa un'ora prima di percolare 8.5 ml (0.111 moli) di dimetilformammide.

L'aggiunta della dimetilformammide è fortemente esotermica, la temperatura deve essere mantenuta tra  $0^{\circ}$  e  $5^{\circ}\text{C}$  durante tutta l'aggiunta. La miscela di reazione viene quindi agitata alla temperatura di  $5^{\circ}\text{C}$  per circa 30 minuti e quindi la temperatura viene lasciata salire spontaneamente. All'esecuzione del primo controllo di processo per gascromatografia dopo 30 minuti, la miscela grezza presenta circa 4% della ftalanaldeide (II), 2% del bromoftalano (I), mentre la quota restante è costituita da 1-(4'fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-ftalano.

Questo esempio mostra che non tutti i reattivi metallorganici si prestano ad ottenere efficacemente la 1-(4'fuorofenil)-1-1(3-dimetilaminopropil)-5-ftalanaldeide. La scelta di utilizzare il magnesio attivato nel passaggio (i), e preferibilmente nelle condizioni di reazione indicate, risultano pertanto determinanti ai fini dell'efficienza del presente processo.

**RIVENDICAZIONI**

1. Processo di sintesi dell' 1-[3-(dimetilammino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzo-furanocarbonitrile (citalopram), caratterizzato dalle seguenti fasi:

(i) conversione dell' 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilamminopropil)-5-bromoftalano (I) in 1-(4'-fluorofenil)1-3-(dimetilamminopropil)-5-ftalan-aldeide (II), detta conversione essendo ottenuta trattando il composto (I) con magnesio attivato e, successivamente, con una formammide sostituita;

(ii) reazione del composto (II) con un reagente di struttura  $\text{NH}_2\text{-X}$ , dove X è scelto tra  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , con formazione di una composto di formula (III), dove X ha i significati suddetti;

(iii) conversione del composto (III) in citalopram (IV).

2. Processo in accordo con la rivendicazione 1 in cui, nel passaggio (i), il composto (I) viene disciolto in un solvente organico ("soluzione b") ed aggiunto ad una miscela di magnesio attivato in solvente organico ("soluzione a")

3. Processo in accordo con la rivendicazione 2, dove il composto (I) viene impiegato in un rapporto in peso rispetto al magnesio compreso tra 5:1 e 15:1, preferibilmente 7,5:1.

4. Processo in accordo con la rivendicazione 2, dove la concentrazione di composto (I) nella soluzione b è compresa tra 0.7M e 1.2M.

5. Processo in accordo con la rivendicazione 2, dove il volume della soluzione a è compreso tra il 40% ed il 60% rispetto al volume della soluzione b.

6. Processo in accordo con la rivendicazione 2, dove il tempo entro cui viene aggiunta la soluzione *b* è superiore alle 5ore.
7. Processo in accordo con la rivendicazione 2, dove: il composto (I) viene impiegato in un rapporto in peso rispetto al magnesio compreso pari a 7,5:1; la concentrazione di composto (I) nella soluzione *b* è 1M; il volume della soluzione *a* è 50% rispetto al volume della soluzione *b*; il tempo entro cui viene aggiunta la soluzione *b* è compreso tra 6 e 8 ore.
8. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-7, dove detta formammide sostituita è scelta tra dimetilformammide, N-formil-N-metil-2-amminopiridina, trimetilformil-etilendiammina, N-formilpiperidina, N-formilmorfolina.
9. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-8, dove detta formammide sostituita viene utilizzata in rapporto molare pari a circa 2:1 rispetto al composto (I).
10. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-9, realizzato in continuità nello stesso reattore, senza isolamento e/o purificazione di prodotti intermedi.
11. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-10, dove nel passaggio (ii) I rapporti molari tra il composto (II) ed il composto  $\text{NH}_2\text{-X}$  sono compresi tra 1:1 e 3:1
12. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-11, dove il composto (III) è una ossima ed il passaggio (iii) viene effettuato per reazione con acido acetico concentrato o con anidride acetica.
13. Processo in accordo con ciascuna delle rivendicazioni 1-11, dove il

composto (III) è un idrazone ed il passaggio (iii) viene effettuato per ossidazione con metilrenio triossido e perossido di idrogeno.

14. Intermedio di sintesi del citalopram di formula (II): 1-(4'-fluorofenil)-1-1(3-dimetilaminopropil)-5-ftalaldeide.

15. Processo di sintesi dell' 1-[3-(dimetilammino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzofuranocarbonitrile (citalopram) caratterizzato dalle seguenti fasi:

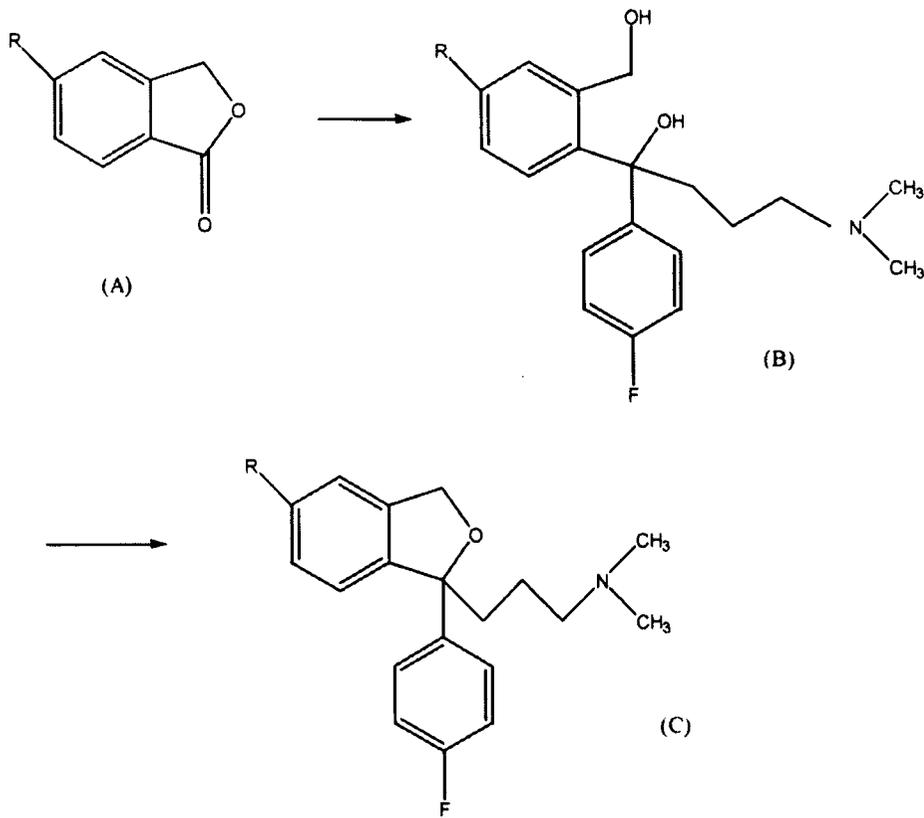
- (a) conversione dell'acido tereftalico (VI) in acido 5-ftalancarbossilico (VII);
- (b) alogenazione dell'acido 5-ftalancarbossilico (VII), con formazione del corrispondente cloruro acilico (VIII);
- (c) riduzione del cloruro (VIII), con formazione della 5-ftalaldeide (IX);
- (d) protezione della 5-ftalaldeide mediante reazione con alcoli o glicoli.
- (e) trattamento della 5-ftalaldeide protetta (X) con opportuni reattivi di Grignard, ottenendo l'alchilarilderivato (XI);
- (f) deprotezione in ambiente acido dell' alchilarilderivato (XI), con formazione della corrispondente aldeide ciclizzata (II);
- (g) reazione dell'aldeide (II) con un reagente di struttura  $\text{NH}_2\text{-X}$ , dove X è scelto tra  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , con formazione di una composto di formula (III), dove X ha i significati suddetti;
- (h) conversione del composto (III) in citalopram (IV).

(GER/pd)



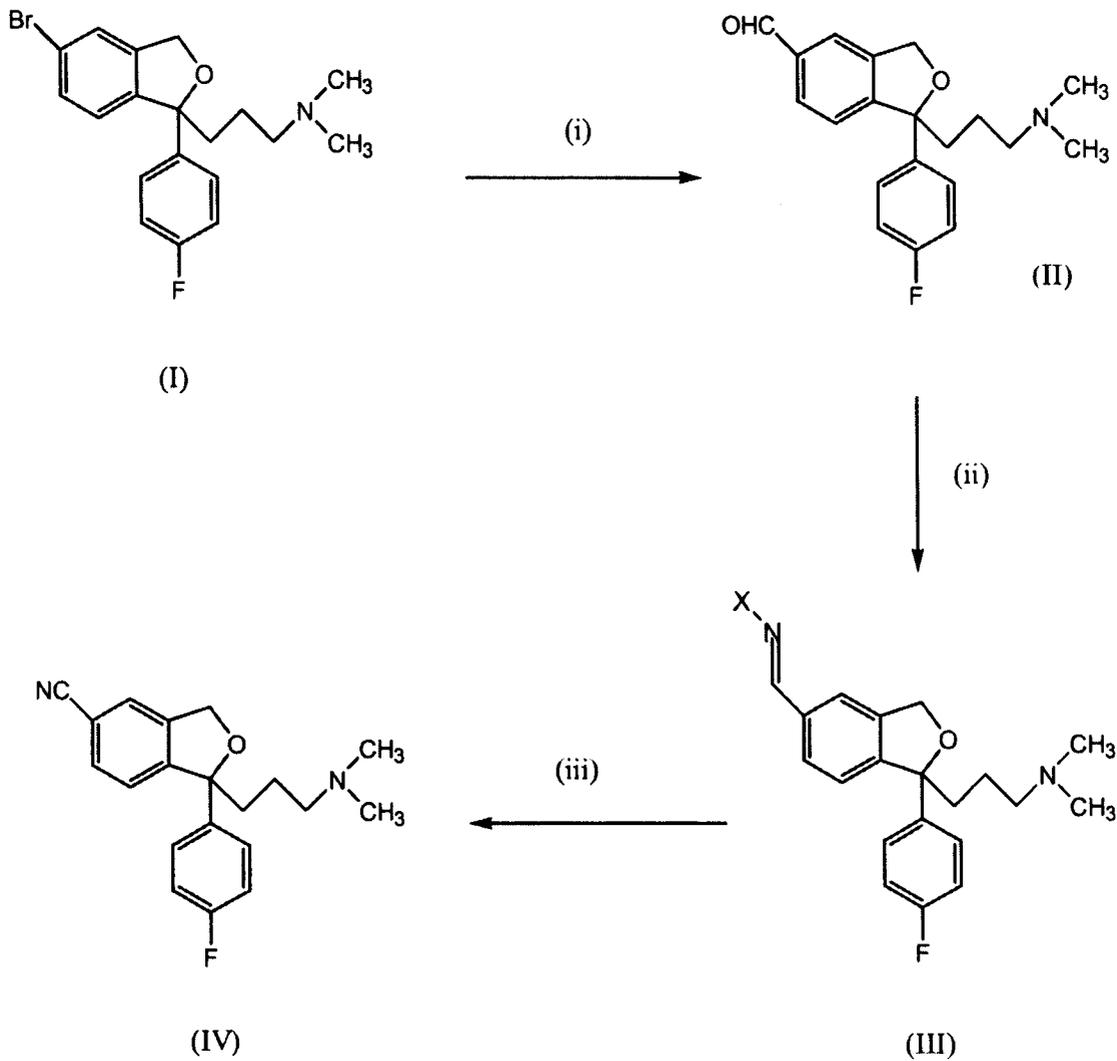


FIGURA 1



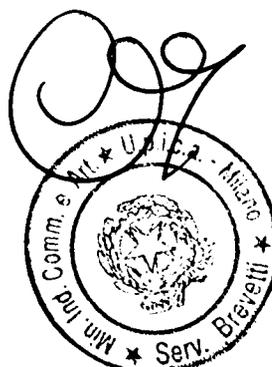
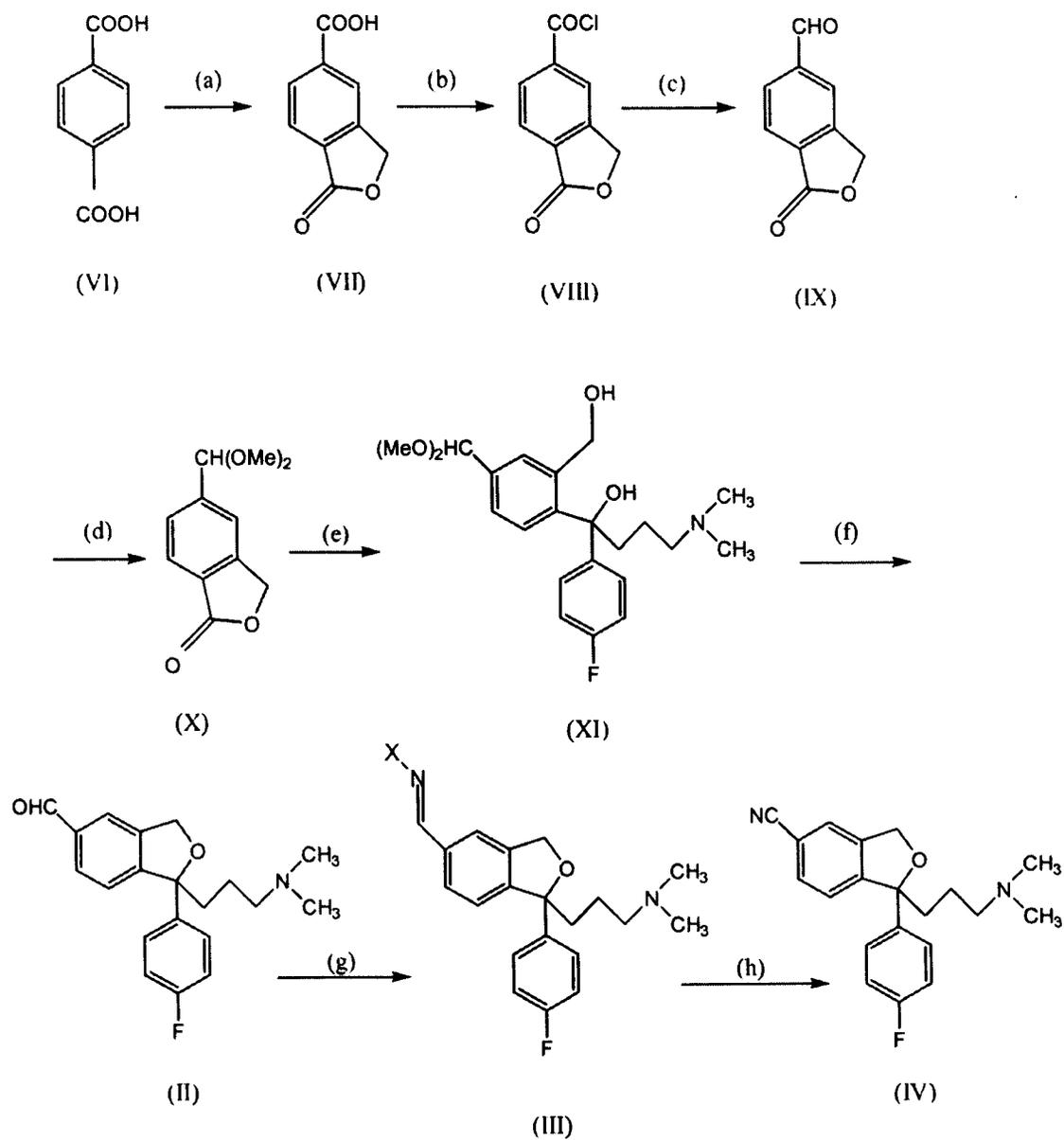
*F. Mini*

FIGURA 2



*F. Minini*

FIGURA 3



*A.*