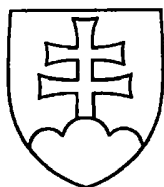


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 19. 10. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI 98 A 002242
MI 99 A 001152, MI 99 A 001724
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 10. 1998
25. 5. 1999, 2. 8. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: IT, IT, IT
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 2. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/DK99/00576
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/23431

(11), (21) Číslo dokumentu:

535-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C07D307/87,
C07D413/04,
C07D417/04,
C07D263/14,
C07D277/10

(71) Prihlasovateľ: H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

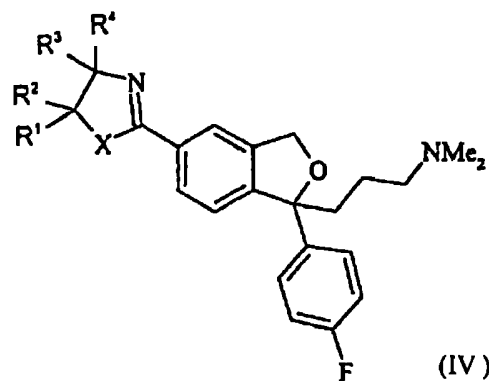
(72) Pôvodca: Dall'Asta Leone, Pavia, IT;
Casazza Umberto, Turate, IT;
Petersen Hans, Vanlose, DK;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov Spôsob prípravy citalopramu

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob prípravy citalopramu, jeho enantiomérov a jeho adičných solí s kyselinami, v ktorom sa na zlúčeninu všeobecného vzorca (IV), kde X je O alebo S, R¹ a R² sú každý nezávisle vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, alebo R¹ a R² spolu tvoria C_{2,5} alkylénový reťazec, čím vytvárajú spirokruh, R³ je vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, R⁴ je vybraný z vodíka, C₁₋₆ alkylu, karboxy skupiny alebo jeho prekurzorovej skupiny, alebo R³ a R⁴ spolu tvoria C_{2,5} alkylénový reťazec, čím vytvárajú spirokruh, pôsobí dehydratačným činidlom alebo v prípade, ak X je S, použije sa tepelné štiepenie tiazolinového kruhu alebo sa pôsobí radikálovým iniciátorom, ako je napríklad peroxid, alebo svetlom, za vytvorenia citalopramu ako bázy alebo jeho adičnej soli s kyselinou, a potom sa voliteľne môže premeniť uvedená báza alebo adičná soľ s kyselinou na jej farmaceuticky prijateľnú soľ. Tiež sa opisujú medziprodukty použité v spôsobe prípravy citalopramu, ako aj citalopram pripravený týmto spôsobom.



(IV)

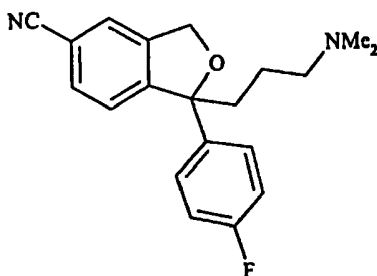
Spôsob prípravy citalopramu

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy dobre známeho antidepresívneho liečiva citalopramu, 1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofurán-karbonitrilu.

Doterajší stav techniky

Citalopram je dobre známe antidepresívne liečivo, ktoré je na trhu už niekoľko rokov a má nasledujúci vzorec



(I)

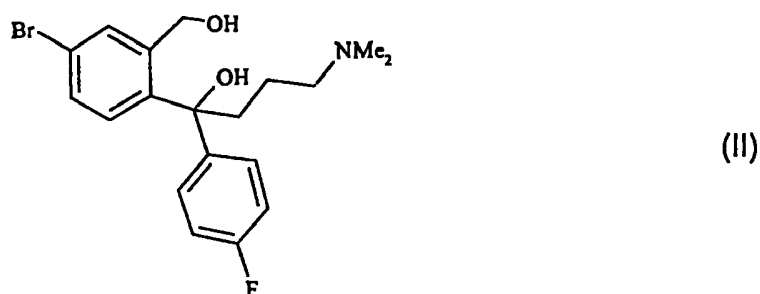
Je to selektívny, centrálné pôsobiaci inhibítor reabsorpcie serotonínu (5-hydroxytryptamín; 5-HT), ktorý má antidepresívne účinky. Antidepresívna účinnosť tejto látky sa opisuje vo viacerých publikáciách, napríklad v J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277 až 295 a A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478 až 486. Táto zlúčenina sa ďalej opisuje v EP-A 474580 ako látka, ktorá je účinná pri liečbe demencie a mozgovo-cievnych porúch.

Citalopram bol prvý raz opísaný v DE 2,657,271, ktorý zodpovedá US patentu 4,136,193. Tento patentový spis opisuje jeden spôsob prípravy citalopramu naznačuje ďalšie spôsoby, ktoré môžu byť použité na prípravu citalopramu.

Podľa opísaného spôsobu sa príprava uskutoční reakciou príslušného 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofuránkarbonitrilu s 3-(N,N-dimetylamino)propylchloridom v prítomnosti metylsulfonylmetidu ako kondenzačného činidla. Východis-

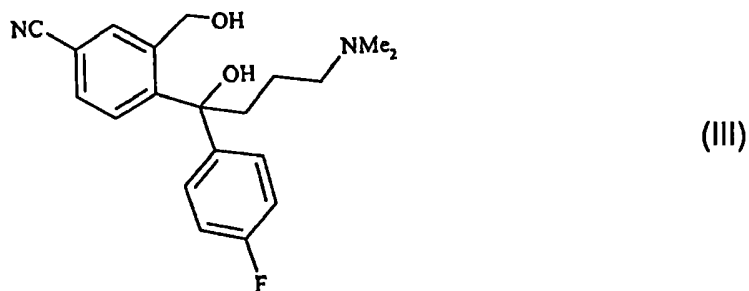
ková látka sa pripravila z príslušného 5-bróm derivátu reakciou s kyanidom meďným.

Podľa druhého spôsobu, ktorý je vo všeobecnosti naznačený, možno citalopram syntetizovať cyklizáciou zlúčeniny vzorca II



v prítomnosti dehydratačného činidla a následne výmenou 5-bróm-skupiny s kyanidom meďným. Východiskový materiál vzorca II sa pripraví z 5-brómftalidu dvoma po sebe nasledujúcimi Grignardovými reakciami, to znamená so 4-fluór-fenylmagnéziumchloridom a *N,N*-dimetylamino-propylmagnéziumchloridom.

V US patente č. 4,650,884 sa opisuje nový a neočakávaný spôsob prípravy citalopramu, podľa ktorého sa medziprodukt vzorca III



podrobí cyklizačnej reakcii dehydratáciou so silnou kyselinou sírovou a získa sa tak citalopram. Medziprodukt vzorca III sa pripraví z 5-kyanoftalidu dvoma po sebe nasledujúcimi Grignardovými reakciami, to znamená reakciami so 4-fluór-fenylmagnéziumhalogenidom a *N,N*-dimetylamino-propylmagnéziumhalogenidom.

Ďalšie spôsoby prípravy sa opisujú v medzinárodných patentových prihláškach č. WO 98/019511, WO 98/019512 a WO 98/019513. WO 98/019512 a WO 98/019513 sa týkajú spôsobov, pri ktorých sa 5-amino-, 5-karboxy- alebo 5-(*sek*-aminokarbonyl)ftalid podrobí dvom po sebe nasledujúcim Grignardovým

reakciám, uzatvoreniu kruhu a premene výsledného 1,3-dihydroizobenzofuránového derivátu na zodpovedajúcu 5-kyano zlúčeninu, to znamená na citalopram. V medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 98/019511 sa opisuje spôsob prípravy citalopramu, v ktorom sa (4-substitovaný-2-hydroxymetylfenyl-(4-fluórfenyl)metanolová zlúčenina podrobila cyklizačnej reakcii a výsledný 5-substituovaný 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydrobenzofurán sa premenil na zodpovedajúci 5-kyano derivát, ktorý sa alkyloval (3-dimetylamino)propylhalogenidom na citalopram.

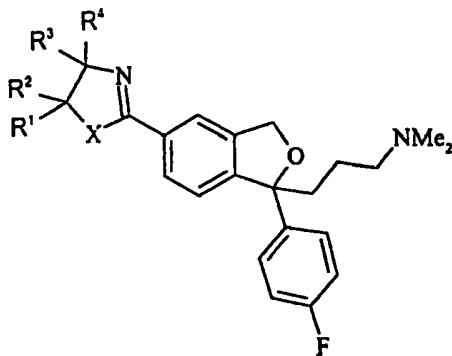
Spôsoby prípravy jednotlivých enantiomérov citalopramu sa opisujú v US patente č. 4,943,590, z ktorého je zrejmé, že uzavretie kruhu medziproduktu vzorca III možno uskutočniť cez nestály ester s bázou.

Teraz sa neočakávane zistilo, že citalopram môže byť získaný vo vysokých výťažkoch ako veľmi čistý produkt pomocou nových spôsobov, v ktorých voliteľne substituovaný 2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolín alebo -tiazolín sa premení v jednom kroku na citalopram v podstate bez akéhokoľvek výskytu nežiadanych vedľajších reakcií.

Taktiež sa zistilo, že je možné pripraviť vhodne substituovaný 2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]-oxazolínový alebo -tiazolínový medziprodukt priamo z 5-karboxyftalidu, tvorbou jeho amidu s voliteľne substituovaným 2-hydroxy-etylaminom alebo 2-merkaptó-etylaminom a uzatvorením kruhu. Medziproduktové oxazolíny a tiazolíny sú stabilné za Grignardových reakčných podmienok.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob prípravy citalopramu, jeho enantiomérov a jeho adičných solí s kyselinami, v ktorom sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV

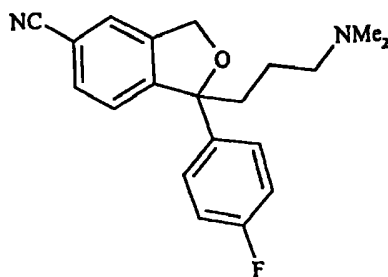


(IV)

kde X je O alebo S,

R¹ a R² sú každý nezávisle vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, alebo R¹ a R² spolu tvoria C₂₋₅ alkylénový reťazec, čím vytvárajú spiro-kruh, R³ je vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, R⁴ je vybraný z vodíka, C₁₋₆ alkylu, karboxyskupiny alebo jeho prekurzorovej skupiny, alebo R³ a R⁴ spolu tvoria C₂₋₅ alkylénový reťazec, čím vytvárajú spiro-kruh,

pôsobí dehydratačným činidlom alebo v prípade ak X je S, sa použije tepelné štiepenie tiazolínového kruhu alebo sa pôsobí radikálovým iniciátorom, ako je napríklad peroxid alebo svetlom, za vytvorenia citalopramu vzorca



(I)

ako bázy alebo jeho adičnej soli s kyselinou, a potom sa voliteľne môže premeniť uvedená báza alebo adičná soľ s kyselinou na jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

Dehydratačné činidlo môže byť akékoľvek vhodné dehydratačné činidlo bežne používané v danej oblasti techniky, ako je napríklad oxychlorid fosforečný, tionylchlorid, chlorid fosforečný, PPA (kyselina polyfosforečná) a P₄O₁₀. Reakcia sa môže uskutočniť v prítomnosti organickej bázy, ako je napríklad pyridín.

Alternatívne, môže byť dehydratačným činidlom Vilsmeierovo činidlo, to znamená zlúčenina, ktorá vzniká reakciou chloračného činidla, výhodne chloridu kyseliny, ako je napríklad fosgén, oxalychlorid, tionylchlorid, oxychlorid fosforečný, chlorid fosforečný, trichlórmetylchlórformiát, ďalej skrátene „difosgén“, alebo bis(trichlórmetyl)karbonát, „trifosgén“ s terciárnym amidom ako je napríklad *N,N*-dimetylformamid alebo *N,N*-dialkylalkánamid, napríklad *N,N*-dimetylacetamid. Klasické Vilsmeierovo činidlo je chlórmetyléndimetylimíniumchlorid. Vilsmeierovo činidlo je výhodne pripravené *in situ* pridaním chloračného činidla k zmesi obsahujúcej východiskový oxazolínový alebo tiazolínový derivát vzorca IV a terciárny amid.

Keď X je S a premena tiazolínovej skupiny na kyanoskupinu sa uskutoční tepelnou transformáciou, tepelný rozklad zlúčeniny vzorca IV sa vhodne uskutoční v bezvodom organickom rozpúšťadle, výhodnejšie v aprotickom polárnom rozpúšťadle, ako je napríklad *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, dimetyl-sulfoxid alebo acetonitril. Teplota, pri ktorej sa tepelným rozkladom premení 2-tiazolylová skupina na kyanoskupinu je medzi 60 °C a 140 °C. Tepelný rozklad sa môže vhodne uskutočniť refluxom vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne acetonitrile. Tepelné štiepenie sa môže vhodne uskutočniť v prítomnosti kyslíka alebo oxidačného činidla. Zlúčeniny vzorca IV kde X je S a R⁴ je karboxyskupina alebo prekursor pre karboxyskupinu sa môžu tiež premeniť na citalopram pôsobením radikálového iniciátora ako je napríklad svetlo alebo peroxidy.

Ďalej sa vynález týka vyššie uvedeného spôsobu prípravy, v ktorom zlúčenina vzorca IV je vo forme S-enantioméru.

Ďalej sa predkladaný vynález týka citalopramu a S-citalopramu pripraveného spôsobom podľa vynálezu a antidepresívnymi farmaceutickými prostriedkami obsahujúcimi citalopram alebo S-citalopram vyrobenými spôsobom podľa tohto vynálezu.

Podľa predkladaného vynálezu sa neočakávane zistilo, že oxazolínová alebo tiazolínová skupina môže byť zavedená do polohy 5 fthalidu a ten zostáva stabilný počas nasledujúcich reakcií.

Okrem toho sa zistilo, že 1,1-disubstituovaná izobenzofuránkarbonylová skupina v medziprodukte vzorca IV je prekvapujúco stabilná a že reakcia 2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínu alebo -tiazolínu s dehydratačným činidlom, najmä Vilsmeierovým činidlom, za vzniku zodpovedajúceho nitrilu, to znamená citalopramu, sa môže uskutočniť pri vyšších teplotách, ako sú tie, ktoré sú opísané vo vzťahu k tým dehydratačným reakciám v literatúre.

Taktiež sa zistilo, že vďaka celkovej stabilite voliteľne substituovanej 2-oxazolinylovej alebo 2-tiazolinylovej skupiny a 1,1-disubstituovanej izobenzofuranylovej skupiny, je možné pripraviť 2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínový alebo -tiazolínový medziprodukt vzorca

IV a teda citalopram a jeho soli v čistej forme, ak sa vychádza priamo z 5-karboxyftalidu.

Spôsobom tohto vynálezu, sa citalopram získa ako čistý produkt v dobrom výťažku, čím sa redukujú nákladné čistiace spôsoby.

Podľa tohto vynálezu sa zlúčenina vzorca IV môže pripraviť z 5-karboxyftalidu a potom transformovať na citalopram a jeho soli spôsobom, zahrnujúcim nasledujúce kroky:

a) reakciu funkčného derivátu 5-karboxyftalidu vzorca V

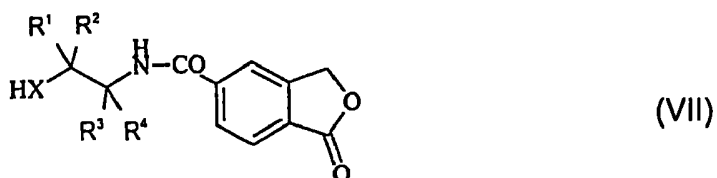


s 2-hydroxy- alebo 2-merkaptotánamínom všeobecného vzorca VI



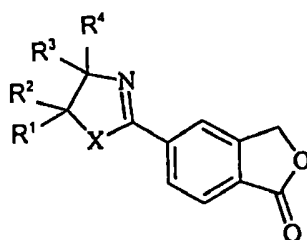
v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie,

b) podrobenie sa amidu všeobecného vzorca VII takto získaného



v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, cyklizačnej reakcii dehydratáciou,

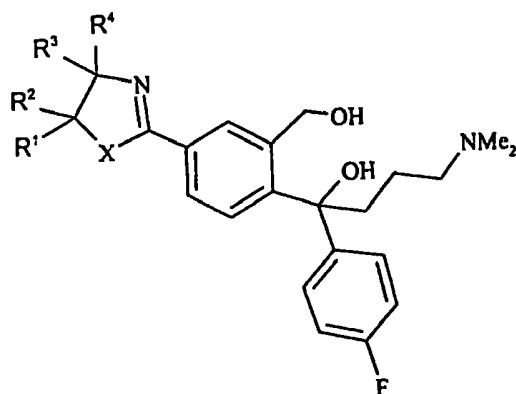
c) podrobenie sa 2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolínu alebo -tiazolínu všeobecného vzorca VIII takto získaného



(VIII)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, dvom po sebe nasledujúcim Grignardovým reakciám, prvej s fluórfenylmagneziumhalogenidom a druhej *in situ* s [3-(dimetyl-amino)propyl]magneziumhalogenidom,

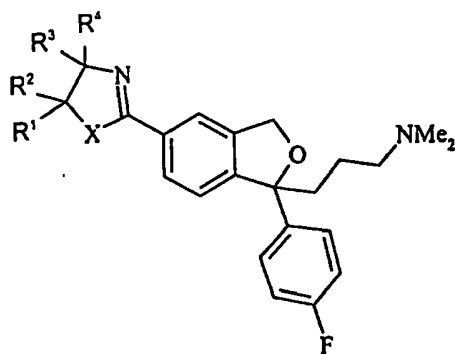
d) podrobenie sa 2-[3-hydroxymetyl-4-[1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-[4-(dimetyl-amino)-butyl]fenyl]oxazolínu všeobecného vzorca IX takto získaného



(IX)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, cyklizačnej reakcii dehydratáciou,

e) reakciu 2-[1-[3-(dimetyl-amino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínu alebo -tiazolínu takto získaného všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, s dehydratačným činidlom alebo alternatívne ak X je S podrobenie sa zlúčeniny všeobecného vzorca IV tepelnej rozkladovej

reakcii, alebo spracovanie s radikálovým iniciátorom, a izolovanie takto získaného citalopramu vo forme voľnej bázy alebo ako jeho adičnej soli s kyselinou, a
f) voliteľne konvertovanie uvedenej voľnej bázy alebo adičnej soli s kyselinou na jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

Celková syntéza citalopramu ako bolo naznačené vyššie, obsahuje použitie nových medziproduktov na prípravu medziproduktových oxazolínov alebo tiazolínov reakciou 5-karboxyftalidu s voliteľne substituovaným etanolamínom alebo merkaptoetylaminom a uzatvorením kruhu takto získaného amidu.

Funkčný derivát 5-karboxyftalidu použitý v kroku (a) je jeho halogenid kyseliny, anhydrid, zmesový anhydrid, aktívny ester, napríklad 4-nitrofenylester, alebo voľná kyselina, vhodne aktivovaná napríklad s dicyklohexylkarbodiimidom. Výhodný funkčný derivát je chlorid kyseliny, ktorý môže byť získaný reakciou voľnej kyseliny s tonylchloridom a vyrobený priamo reakciou *in situ* s 2-hydroxyetylaminom alebo 2-merkaptoetylaminom všeobecného vzorca VI. 5-Karboxyftalid môže byť pripravený z 5-kyanoftalidu.

Ďalším výhodným funkčným derivátom je zmesový anhydrid s monoesterom kyseliny uhličitej, výhodne s monoetylosterom kyseliny uhličitej, ktorý sa môže pripraviť z 5-karboxyftalidu a chlórnmravčanu etylnatého a vyrobiť priamo reakciou *in situ* s 2-hydroxyetylaminom alebo 2-merkaptoetylaminom všeobecného vzorca VI.

Vo východiskových zlúčeninách všeobecného vzorca VI, R^1 až R^4 sú výhodne vybrané z metylu alebo etylu alebo vodíka alebo jeden z páru R^1 a R^2 alebo R^3 a R^4 , jednotlivito, je spojený, za vzniku 1,4-butylnovej alebo 1,5-pentylnovej skupiny. Najvýhodnejšie sú R^1 a R^2 a R^3 a R^4 , identické. Výhodné činidlá sú 2-amino-2-metyl-1-propanol, 2-amino-2-metyl-1-propántiol, kyselina 2-amino-3-hydroxy-propiónová (*R,S*-serín, *R*-serín, a *S*-serín) a *R,S*-cysteín, *R*-cysteín a *S*-cysteín. Zlúčeniny vzorca VI sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť z komerčne prístupných zlúčenín použitím bežných metód.

Reakcia funkčného derivátu 5-karboxyftalidu vzorca V s etanolamínom alebo merkaptoetylaminom vzorca VI sa uskutoční pri teplote 10 až 40 °C, výhodne pri 15 až 25 °C, v aprotickom organickom rozpúšťadle, napríklad éteri, ako je metyl-*tert*-butyléter, tetrahydrofuráne alebo dioxáne, ketóne, ako je napríklad acetón alebo metylizobutylketón, uhľovodíku, ako je napríklad toluén, alebo chlórovanom

rozpúšťadle, napríklad dichlórmétáne, 1,2-dichlóretáne alebo 1,1,1-trichlóretáne. Výhodne sa použije uhľovodík, najmä toluén, ak funkčný derivát je chlorid, zatiaľ čo ketón, najmä acetón, sa použije ak funkčný derivát je zmesový anhydrid. Reakcia sa vyskytuje v bežnom spôsobe tvorby amidov. Avšak, keď aktivovaný kyselinový derivát je 5-karboxyftalidchlorid, reakcia sa vhodne uskutoční v prítomnosti anorganickej bázy, ako je napríklad uhličitan sodný alebo draselný, zatiaľ čo organická báza ako je napríklad trietylamín, sa môže použiť ak sa použije zmesový anhydrid s monoesterom kyseliny uhličitej ako funkčný derivát.

V kroku (b), amid vzorca VII sa podrobí cyklizačnej reakcii dehydratáciou, výhodne spracovaním s tionylchloridom. Amid vzorca V sa pridá k dehydratačnému činidlu pri nízkej teplote, a to menej než 10 °C, výhodne menej než 5 °C, najvýhodnejšie medzi -10 °C a 3 °C. Keď sa použije tionylchlorid, teplota je výhodne menej než 0 °C, výhodne okolo -10 °C. Potom sa teplota zvýši na 20 °C a reakcia sa dokončí pri teplote 20 až 40 °C, výhodne pri 25 až 35 °C, najvýhodnejšie pri 28 až 30 °C.

Keď sa použije tionylchlorid ako dehydratačné činidlo, 2-(1-oxo-1,3-dihydro-izobenzofurán-5-yl)oxazolín alebo -tiazolín vzorca VIII sa získa vo forme hydrochloridu, ktorý sa môže izolovať zriedením s éterickým rozpúšťadlom, výhodne tetrahydrofuránom. Zodpovedajúca báza sa môže izolovať precipitáciou z vodného alkalického roztoku hydrochloridu.

Vyššie uvedené kroky (a) a (b) sa môžu uskutočniť ako jedno-nádobový spôsob, a to bez izolovania amidu vzorca VII.

V kroku (c), zlúčenina vzorca VIII takto získaná sa podrobí dvom po sebe nasledujúcim Grignardovým reakciám. Obzvlášť, reaguje za bežných podmienok s 4-fluórfenylmagnéziumhalogenidom, vhodne chloridom alebo bromidom, výhodne bromidom a výhodne použitím tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla. Reakčná zmes sa potom spracuje s [3-(dimetylamino)propyl]magnéziumhalogenidom, vhodne chloridom alebo bromidom, výhodne chloridom, rozpustenom v tom istom rozpúšťadle ako je použité pre predchádzajúcu Grignardovu reakciu, výhodne v tetrahydrofuráne, použitím bežných podmienok Grignardovej reakcie.

2-[3-Hydroxymetyl-4-[1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-[4-(dimetylamino)butyl]fenyl]-oxazolín alebo -tiazolín vzorca IX takto získaný, sa môže izolovať bežnými technikami.

V kroku (d), uzatvorenie kruhu vzorca IX sa uskutoční elimináciou molekuly vody. Táto eliminácia sa môže uskutočniť pomocou kyseliny alebo cez nestály ester s bázou. Kyslé uzatvorenie kruhu sa vykoná s anorganickou kyselinou, ako napríklad kyselinou sírovou alebo kyselinou fosforečnou, alebo organickou kyselinou, ako je napríklad kyselina metylsulfónová, *p*-toluénsulfónová alebo kyselina trifluóroctová. Bázické uzatvorenie kruhu sa uskutoční cez nestály ester, ako je napríklad metánsulfonyl, *p*-toluénsulfonyl, 10-gáforsulfonyl, trifluóracetyl alebo trifluórmetán-sulfonylester v prítomnosti bázy, ako je napríklad trietylamín, dimetylanilín, pyridín, atď. Reakcia sa uskutoční v inertnom rozpúšťadle, výhodne s ochladením, najmä okolo 0 °C a výhodne sa uskutoční pomocou jedno-nádobového spôsobu, to znamená esterifikáciou v prítomnosti bázy.

Krok (e), spracovanie zlúčeniny vzorca IV s dehydratačným činidlom sa uskutoční spôsobom ako je opísaný vyššie. Reakcia zlúčeniny vzorca IV, ako voľnej bázy alebo ako jej soli, s Vilsmeierovým činidlom sa uskutoční v bezvodom organickom rozpúšťadle. Bezvodé organické rozpúšťadlo môže byť nepolárne rozpúšťadlo, napríklad uhľovodík, ako je napríklad toluén alebo xylén, alebo polárne rozpúšťadlo, alebo to môže byť *N,N*-dimetylformamid alebo *N,N*-dimetylacetamid, ktorý tvorí Vilsmeierove činidlo, zatiaľ čo terciárny amid je prítomný aspoň v stechiometrickom množstve čo sa týka chloridu kyseliny, výhodne v prebytku, napr. v dvojnásobnom stechiometrickom množstve. Pridanie chloračného činidla je všeobecne robené pri nízkych teplotách, ale k samotnej reakcii dôjde pri teplote od 80 až 150 °C, výhodne 90 až 130 °C, alebo ešte výhodnejšie 100 až 120 °C. Tieto teplotné rozpätia umožňujú reakciu ukončiť do 4 hodín, najmä v rozsahu 30 až 60 minút.

Uzatvorenie kruhu v kroku (d) a následná dehydratácia za účelom konvertovania oxazolínu alebo tiazolínu na CN v kroku e) sa môže vo výhodnom uskutočnení uskutočniť v jenom kroku bez izolovania medziproduktu vzorca IV, napr. použitím tionylchloridu ako dehydratačného činidla.

Ako bolo uvedené vyššie, takto získaný citalopram sa môže izolovať vo forme voľnej bázy alebo jeho soli a konvertovať na vybraný konečný produkt, výhodne hydrobromid citalopramu.

Spôsob prípravy podľa tohto vynálezu umožňuje prípravu citalopramu a jeho solí, ak sa vychádza zo zlúčenín majúcich oxazolínové alebo tiazolínové skupiny, ktoré predstavujú hodnotné a priame prekursorzy kyanoskupiny, ktoré sú stabilné za podmienok Grignardovej reakcie. Tepelný rozklad oxazolínových alebo tiazolínových skupín v zlúčenine vzorca IV môže byť veľmi jednoduchý a praktický.

Okrem toho, spôsob prípravy podľa tohto vynálezu umožňuje prípravu dvoch enantiomérov citalopramu a ich solí, a to buď sa vychádza z príslušných enantiomérov zlúčeniny vzorca IV, alebo sa môže použiť celková syntéza vychádzajúca z 5-karboxyftalidu, pomocou rozkladu zlúčeniny vzorca IX. Zlúčeniny vzorca IV alebo IX, v ktorom R^3 a R^4 znamenajú metyl a R^1 a R^2 sú vodík, sú obzvlášť indikované.

Medziprodukty vzorca IV a IX vo forme enantiomérov sa môžu získať použitím konvenčných separačných techník alebo použitím techník ako sú opísané v US-A-4,943,590.

Výhodné je spracovať zlúčeniny vzorca IX ako racemát, s opticky čistou kyselinou, napríklad s kyselinou (-)- alebo (+)-vinnou alebo kyselinou (-)- alebo (+)-gáfor-10-sulfónovou, aby sa oddelila diastereoizomérna soľná zmes a izolovala sa opticky účinná zlúčenina vzorca IX, ako voľná báza alebo jej soľ.

Celková syntéza citalopramu alebo jeho solí priamo z 5-karboxyftalidu, predstavuje výhodné uskutočnenie, a zahŕňa skupiny medziproduktov, ktoré sú ďalším predmetom predkladaného vynálezu.

Ďalej sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca IV získaných v kroku (d) a zlúčenín vzorca VIII a IX získaných v krokoch (b) a (c).

Soli zlúčenín IV, VIII a IX môže byť akékoľvek adičné soli s kyselinou, zahrnujúce farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, napríklad hydrochlorid, hydrobromid, vodík.

Ďalšie reakčné podmienky, rozpúšťadlá, atď. sú bežné podmienky pre takého reakcie a môžu byť ľahko stanovené odborníkom v danej oblasti techniky.

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa môže použiť ako voľná báza alebo ako jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou. Ako adičné soli s kyselinami sa môžu použiť napríklad soli s organickými alebo anorganickými kyselinami. Príkladmi takýchto solí sú soli s kyselinou maleínovou, kyselinou fumárovou, kyselinou benzoovou, kyselinou askorbová, kyselinou jantárovou, kyselinou oxálovou, kyselinou bismetylénsalicylovou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etándi-sulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou vínnoú, kyselinou salicylovou, kyselinou citrónovou, kyselinou glukónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou jablčnou, kyselinou mandľovou, kyselinou škoricovou, kyselinou citrakónovou, kyselinou asparágovou, kyselinou steárovou, kyselinou palmitovou, kyselinou itakónovou, kyselinou glykolovou, kyselinou *p*-aminobenzoovou, kyselinou glutámovou, kyselinou benzénsulfónovou a kyselinou teofylínoctovou, ako sú 8-halogénteofilíny, napríklad 8-brómteofylín. Príkladmi anorganických solí sú kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina sulfamová, kyselina fosforečná a kyselina dusičná.

Adičné soli s kyselinami zlúčenín podľa vynálezu sa môžu pripraviť spôsobmi známymi v danej oblasti techniky. Báza reaguje buď s vypočítanými množstvami kyseliny v rozpúšťadle miešateľnom s vodou, ako je napríklad acetón alebo etanol, s následnou izoláciou soli koncentráciou a ochladením, alebo s nadbytkom kyseliny v rozpúšťadle miešateľnom s vodou, ako je napríklad etyléter, etylacetát alebo dichlórmétán, so spontánnym izolovaním solí.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom a v akýchkoľvek vhodných formách, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov alebo sirupov alebo parenterálne vo forme bežných sterilných roztokov pre injekcie.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu pripraviť konvenčnými spôsobmi známymi v danej oblasti techniky. Napríklad, tablety sa môžu pripraviť miešaním účinných zložiek s bežnými pomocnými látkami a/alebo riedidlami a následne kompresiou zmesi v bežných tabletovacích strojoch. Príklady pomocných látok alebo riedidiel zahŕňajú: kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastencový prášok, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gumu a podobne. Ďalšie pomocné

látky alebo prídavné farbivá, arómy, konzervačné prostriedky atď. môžu byť použité za predpokladu, že sú kompatibilné s účinnými zložkami.

Roztoky pre injekcie môžu byť pripravené rozpustením účinných zložiek a možných prísad v časti rozpúšťadla pre injekcie, výhodne v sterilnej vode, upravením roztoku na požadovaný objem, sterilizáciou roztoku a plnenie do sterilných ampúl alebo nádob. Niektoré vhodné prísady bežne použité v danej oblasti techniky, ako sú napríklad činidlá tonicity, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

V ďalšom sa vynález bližšie objasňuje pomocou nasledujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava hydrobromidu citalopramu

K zmesi 4,4-dimetyl-2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínu (19 g, 0,0479 mol) v *N,N*-dimetylformamide (50 ml), ochladenej na -20 °C, sa pridá 8,93 ml POCl₃ (0,0958 mol), bez zvýšenia teploty nad -10 °C. Na konci pridania, sa teplota zvýši na 10 až 15 °C, potom sa zmes ohreje na 110 až 115 °C počas 45 až 60 minút a potom sa okamžite ochladí na 20 až 25 °C. Zmes sa spracuje s 80 ml deionizovanej vody a pH sa upraví na 9 pridaním koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho. Produkt sa silno extrahuje s toluénom, uskutočnením operácie štyrikrát s 80, 60, 50 a 40 ml toluénu, potom sa zozbierajú organické fázy a odfarbia spracovaním s dreveným uhlím počas 30 minút. Drevené uhlie sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí za vzniku 13,5 g oleja. Olejový zvyšok sa vloží do 80 ml acetónu a získaný roztok sa spracuje so 48% roztokom HBr (4 ml). Takto získaná zmes sa koncentruje *in vacuo* a olejový zvyšok sa vloží do acetónu (40 ml) a roztok sa ponechá stáť cez noc pri teplote 4 až 5 °C. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje najprv toluénom, potom acetónom a suší sa. Získa sa tak 9,4 g hydrobromidu citalopramu.

Materské lúhy sa koncentrujú do sucha, zvyšok sa zmieša s 20 ml acetónu, roztok sa ponechá 4 hodiny pri 4 až 5 °C, potom sa prefiltruje, premyje malým

množstvom acetónu a suší. Takto sa získa ďalších 1,44 g hydrobromidu citalopramu.

Príklad 2

Syntéza hydrobromidu citalopramu z 5-karboxyftalidu

a) 2-[[[(1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)karbonyl]amino]-2-metyl-1-propanol

K miešanej zmesi tionylchloridu (1850 ml) a *N,N*-dimetylformamidu (5,5 ml) sa pridá 5-karboxyftalid (525 g, 2,95 mol). Miešaná zmes sa zahrieva za refluxu 6 hodín. Tionylchlorid sa oddestiluje za zníženého tlaku, čím sa získa chlorid kyseliny ako zvyšok. Zvyšok sa zmieša s toluénom (750 ml) a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v toluéne (2 x 450 ml), koncentruje sa za zníženého tlaku, potom nasiakne v tetrahydrofuráne (2500 ml). K roztoku 2-amino-2-metyl-1-propanolu (800 g, 8,97 mol) v tetrahydrofuráne (1300 ml) pri 5 °C, sa po kvapkách pridá roztok chloridu kyseliny, udržiavaním teploty medzi 5 až 10 °C. Potom sa zmes mieša pri približne 20 °C 2 hodiny. Kontroluje sa, či je zmes zásaditá a potom sa rozpúšťadlo odparí *in vacuo* pri 50 °C. Zvyšok sa rozpustí v deionizovanej vode (2400 ml) a mieša sa jednu hodinu. Tuhý produkt sa izoluje filtráciou a premyje deionizovanou vodou. Produkt sa suší pri 50 °C *in vacuo*. Výťažok: 570 g (77 %), ktorý má teplotu topenia 156 až 158 °C a čistotu (HPLC, vrcholová plocha) 90%.

b) 4,4-Dimetyl-2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolín

K miešanému tionylchloridu (800 ml), pri 0 °C, sa po dávkach pridá 2-[[[(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)karbonyl]amino]-2-metyl-1-propanol (560 g, 2,25 mol) zatiaľ čo sa teplota udržiava pod 10 °C. Teplota sa zvýši, a potom sa zmes sa ohreje na 28 až 30 °C počas 5 hodín. Tionylchlorid sa odfiltruje za zníženého tlaku pri 60 °C. Zvyšok sa vloží do toluénu (2 x 700 ml) a koncentruje sa za zníženého tlaku pri 60 °C. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje toluénom (2 x 100 ml) a suší *in vacuo*. Produkt sa suspenduje v deionizovanej vode (3000 ml). Suspenzia sa ochladí a pH sa upraví na zásadité pH pridaním 28% vodného roztoku amoniaku (1000 ml). Produkt sa odfiltruje, premyje deionizovanou vodou a suší pri 50 °C *in vacuo*.

Výťažok: 407 g (78 %), ktorý má teplotu topenia 109 až 111 °C a čistotu (HPLC, vrcholová plocha) 95%.

c) 4,4-Dimetyl-2-[3-hydroxymetyl-4-[4-fluór- α -hydroxy- α -(dimetylamino)propyl]benzyl]fenyl]oxazolín

Pod atmosférou dusíka sa roztok 4,4-dimetyl-2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolínu (135 g, 0,58 mol) (získaný z kroku (b)), v tetrahydrofuráne (900 ml), mieša pri -15 °C. Potom sa pomaly pridá 20% roztok *p*-fluórfenylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne (1130 g) zatiaľ čo sa teplota udržiava medzi -15 až -10 °C. Teplota sa potom zvýši na 5 až 10 °C a udržiava na 5 až 10 °C počas 1 hodiny. Urobí sa kontrola HPLC, aby sa prekontrolovalo, že množstvo východiskového materiálu je nižšie než 1 % (plocha). Potom sa miešaný roztok ochladí na -5°C a pomaly sa pridá 30% roztok (3-dimetylamino)propyl)magnéziumchloridu v tetrahydrofuráne (430 g) zatiaľ čo sa teplota udržiava medzi -5 °C a -2 °C. Teplota sa zvýši na 5 až 10 °C a udržiava sa na 5 až 10 °C počas 1 hodiny. Po kontrole HPLC, ktorá ukazuje, že zvyšok reakčného medziproduktu je menej než 5 % (plocha), sa pomaly pridá 15% vodný roztok chloridu amónneho (približne 1000 g) a zmes sa mieša 30 minút. Fázy sa oddelia a nižšia fáza sa extrahuje toluénom (1000 + 700 ml). Potom sa pridá deionizovaná voda (1050 ml) k vyššej fáze a pH sa upraví na 5 až 6 pridaním kyseliny octovej. Rozpúšťadlo sa odparí pri 50 °C *in vacuo* a k zvyšnej vodnej fáze sa pridajú toluénové extrakty. Po ochladení, sa pH zmesi upraví na 9 až 10 30% vodným roztokom amoniaku. Fázy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje toluénom (300 ml). Organické fázy sa spoja a k nim sa pridá zmes kyseliny octovej (660 ml) a deionizovanej vody (1050 ml) (finálne pH je okolo 4,2). Fázy sa oddelia, oddelená vodná fáza sa znovu spracuje s odfarbovacím uhlím a filtruje sa. K tomuto prefiltrovanému roztoku toluénu (1200 ml), ochladenému na 10 až 15 °C sa na úpravu pH na 10 pridá 30% vodný roztok amoniaku. Fázy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje toluénom (300 ml). Toluénové fázy sa spoja a premyjú deionizovanou vodou (150 ml). Produktu sa ponechá kryštalizovať pri teplote okolia tri hodiny a potom pri 5 °C 15 hodín. Produkt sa odfiltruje a premyje bezvodým toluénom. Výťažok: 154 g.

Ďalšie množstvo 18 g produktu sa získa ešte z materských lúhov.

Celkový výťažok: 154 + 18 g (71 %) s čistotou (HPLC, vrcholová plocha) 95%.

d) 4,4-Dimetyl-2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolín

K miešanému roztoku 4,4-dimetyl-2-[3-hydroxymetyl-4-[4-fluór- α -hydroxy- α -[3-dimetylamino)propyl]benzyl]]oxazolínu (141 g, 0,34 mol), (získaný na konci kroku c)) v metylénchloride (2200 ml), sa pridá trietylamín (200 ml). Miešaná zmes sa ochladí na 5 °C a pridá sa roztok metánsulfonylchloridu (40 ml, 0,515 mol) v metylénchloride (400 ml), zatiaľ čo sa teplota udrží medzi 5 až 7 °C. Teplota sa zvýši na 25 °C a zmes sa udržiava za týchto podmienok 2 hodiny. Zmes sa ochladí a pridá sa 0,1N roztok NaOH (1000 ml). Fázy sa oddelia a organická fáza sa premyje deionizovanou vodou (3 x 1000 ml). Organická fáza sa koncentruje za zníženého tlaku pri 50 °C do vzniku olejového zvyšku. Výťažok: 130 g (96 %) s čistotou (HPLC, vrcholová plocha) 85%.

e) Hydrobromid citalopramu

K miešanému roztoku 4,4-dimetyl-2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínu (287 g, 0,724 mol) v pyridíne (1000 ml), pri 5 °C, sa pomaly pridá oxychlorid fosforečný (135 ml, 1,474 mol), zatiaľ čo sa teplota udržiava na 5 až 10 °C. Zmes sa ohreje do refluxu (115 až 116 °C) počas 3 až 4 hodín. Zmes sa ochladí na približne 10 °C a spracuje sa deionizovanou vodou (3200 ml), a pH sa upraví na hodnotu približne 9 pridaním 28% vodného amoniaku (800 ml). Produkt sa extrahuje toluénom (1500 + 1000 + 500 + 500 ml) a spojené organické fázy sa odfarbia dreveným uhlím. Organická fáza sa koncentruje za zníženého tlaku pri 60 až 70 °C, čím sa získa olejový zvyšok, ku ktorému sa pridá acetón (3000 ml). Acetónový roztok sa ochladí na 10 °C a spracuje so 60 ml 48% HBr na pH hodnotu 4 až 5. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa zmieša s acetónom (800 ml). Zmes sa ohreje na 40 až 50 °C a potom sa ochladí na 5 °C. Po 15 hodinách pri 5 °C sa produkt odfiltruje, premyje studeným acetónom (500 ml) a suší *in vacuo* pri 50 °C. Získa sa 175 až 180 g hydrobromidu citalopramu s čistotou (HPLC, vrcholová plocha) 90%.

Ďalšie množstvo 15 g s čistotou (HPLC, vrcholová plocha) 90% produktu sa získa znovu z materských lúhov.

Výťažok: 190 až 195 g (65 až 67 %) s čistotou (HPLC, vrcholová plocha) 90%.

f) Kryštalizácia hydrobromidu citalopramu

Zmes surového hydrobromidu citalopramu (190 g) a deionizovanej vody (380 ml) sa ohreje na 50 až 60 °C až do rozpustenia celej látky. Roztok sa spracuje s dreveným uhlím (12 g), filtruje a premyje s deionizovanou vodou (50 ml). Filtrovaný roztok sa ochladí na 20 °C a mieša pri teplote okolia počas 5 hodín a potom pri 5 °C 15 hodín. Kryštály sa odfiltrujú, premyjú studenou vodou (200 ml) a sušia *in vacuo* pri 60 °C štyri hodiny.

Príklad 3

Príprava oxalátu citalopramu

Miešaný roztok 4,4-dimetyl-2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofuran-5-yl]oxazolín (2,3 g, 0,0058 mol) v tionylchloride (20 ml) sa ohreje k refluxu počas 3 hodín. Organická fáza sa koncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustí v toluéne (20 ml) a pridá sa deionizovaná voda (20 ml) a pH zmesi sa upraví na približne 9 pridaním vodného NaOH (2N). Fázy sa oddelia a organická fáza sa zozbiera a premyje deionizovanou vodou (2 x 10 ml).

Organická fáza sa koncentruje za zníženého tlaku zanechaním olejového zvyšku, 1,8 g.

Oxalátová soľ sa vyzráža z acetónu.

Príklad 4

4,4-Dimetyl-2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolín (jedno-nádobový spôsob)

K zmesi tionylchloridu (25 ml, 0,344 mol) a *N,N*-dimetylacetamidu (0,2 ml), sa pridá 5-karboxyftalid (5 g, 0,028 mol). Miešaná zmes sa ohrieva 30 minút pri 60 °C a

potom sa privedie k refluxu (okolo 80 °C) a ponechá sa za týchto podmienok 6 hodín. Tionylchlorid sa oddestiluje *in vacuo* pri vnútornej teplote okolo 90 °C. Koncentrovaná zmes sa zmieša s toluénom (25 ml) a destiluje *in vacuo* za vzniku zvyšku, ktorý sa znova dvakrát zmieša s toluénom (10 ml), po čom nasleduje koncentrácia roztoku. Zvyšný chlorid kyseliny sa vloží do tetrahydrofuránu (25 ml) a zmes sa ohreje na 60 °C až kým sa získa úplné rozpustenie. Roztok chloridu kyseliny v tetrahydrofuráne sa pridá po kvapkách k zmesi mikronizovaného bezvodého uhličitanu draselného (5 g, 0,036 mol), 2-amino-2-metyl-1-propanolu (3-06 ml, 0,032 mol) a tetrahydrofuránu (15 ml), ochladí na približne 0 °C, a potom sa teplota udržiava na 5 až 10 °C. Po okolo 30 minútach za týchto podmienok, sa uskutoční kontrola HPLC, aby sa overila úplná tvorba amidu. Zmes sa ochladí na 0 až 3 °C a po kvapkách sa k zmesi pridá tionylchlorid (2 ml, 0,027 mol). Na konci pridávania, kontrola HPLC potvrdzuje, že uzatvorenie kruhu sa dokončilo. K zmesi sa pomaly pridá 50 ml deionizovanej vody pri 5 až 10 °C. Organické rozpúšťadlá sa oddestilujú *in vacuo* a pH sa upraví na 5 25% amoniakom. Zmes sa ohrieva jednu hodinu na 50 °C, potom sa teplota zvýši na približne 20 °C, ponechá sa na tejto hodnote 2 hodiny, potom sa zníži na 10 až 15 °C a zmes sa udržiava za týchto podmienok jednu hodinu. Zmes sa disperguje miešaním, potom sa filtruje, premyje vodou a suší *in vacuo* pri 40 °C. Výťažok: 3,87 g produktu. Celkový výťažok: 69,8 %.

Príklad 5

4,4-Dimetyl-2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolín

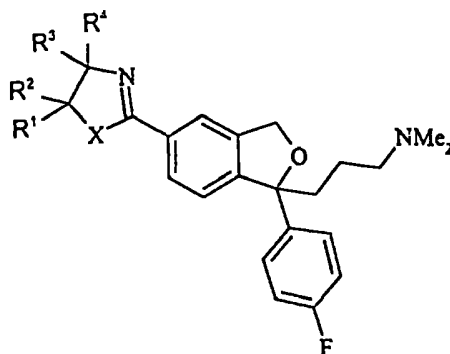
(jedno-nádobový spôsob)

Acetón (40 ml) sa mieša a pridá sa 5-karboxyftalid (2 g, 0,011 mol) pri teplote približne 20 °C. Zmes sa ochladí na -10 °C a pridá sa etylchlórformiát (1,18 ml, 0,012 mol). Na konci pridávania sa pridá roztok trietylamínu (1,56 ml, 0,011 mol) v acetóne za udržiavania teploty zmesi na alebo pod -10 °C. Teplota zmesi sa zvýši na 10 až 13 °C a po 30 minútach, sa privedie na -10 °C a k zmesi sa rýchlo pridá roztok 2-amino-2-metyl-1-propanolu (3,0 g, 0,034 mol) v acetóne (5 ml). Teplota sa zvýši na 15 až 20 °C, čím sa reakcia dokončí, čo sa overí HPLC. K takto získanej

zmesi, ochladenej na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, sa pridá tionylchlorid (2,5 ml, 0,034 mol), teplota sa zvýši na okolo $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po 30 minútach sa uzatvorenie kruhu dokončí. Reakčná zmes sa koncentruje *in vacuo* za vzniku zvyšku, ktorý sa spracuje s vodou (20 ml). Zmes sa koncentruje znovu a k zvyšku sa pridá ďalšie množstvo vody (10 ml), pH zmesi sa upraví na zásadité pridaním 25% roztoku amoniaku a zmes sa ochladí na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produkt sa odfiltruje, premyje vodou a suší *in vacuo*. Celkový výťažok: 77,8 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy citalopramu, jeho enantiomérov a jeho adičných solí s kyselinami, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV

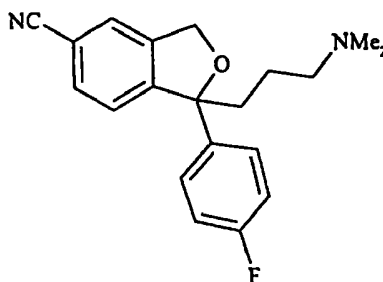


(IV)

kde X je O alebo S,

R¹ a R² sú každý nezávisle vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, alebo R¹ a R² spolu tvoria C₂₋₅ alkylénový reťazec, čím vytvárajú spiro-kruh, R³ je vybraný z vodíka a C₁₋₆ alkylu, R⁴ je vybraný z vodíka, C₁₋₆ alkylu, karboxyskupiny alebo jeho prekurzorovej skupiny, alebo R³ a R⁴ spolu tvoria C₂₋₅ alkylénový reťazec, čím vytvárajú spiro-kruh,

pôsobí dehydratačným činidlom alebo v prípade ak X je S, sa použije tepelné štiepenie tiazolínového kruhu alebo sa pôsobí radikálovým iniciátorom, ako je napríklad peroxid alebo svetlom, za vytvorenia citalopramu vzorca

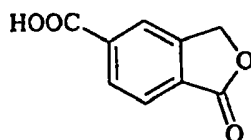


(I)

ako bázy alebo jeho adičnej soli s kyselinou, a potom sa voliteľne môže premeniť uvedená báza alebo adičná soľ s kyselinou na jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

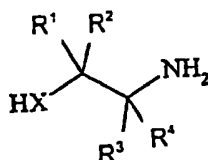
2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje:

a) reakciu funkčného derivátu 5-karboxyftalidu vzorca V



(V)

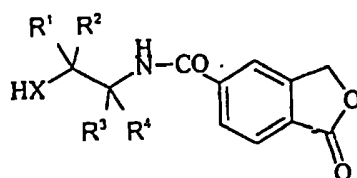
s 2-hydroxy- alebo 2-merkaptotetánamínom všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie,

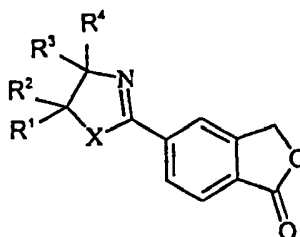
b) podrobenie sa amidu všeobecného vzorca VII takto získaného



(VII)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, cyklizačnej reakcii dehydratáciou,

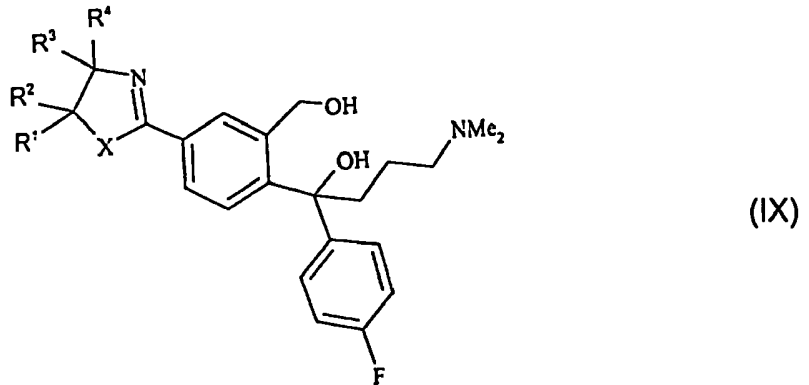
c) podrobenie sa 2-(1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl)oxazolínu alebo -tiazolínu všeobecného vzorca VIII takto získaného



(VIII)

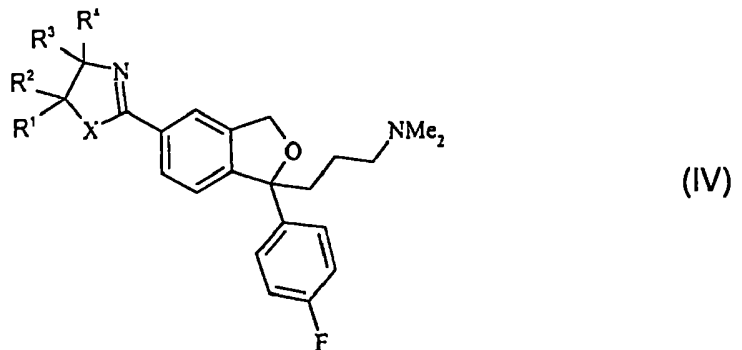
v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, dvom po sebe nasledujúcim Grignardovým reakciám, prvej s fluórfenylmagneziumhalogenidom a druhej *in situ* s [3-(dimetylamino)propyl]magneziumhalogenidom,

d) podrobenie sa 2-[3-hydroxymetyl-4-[1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-[4-(dimetylamino)butyl]fenyl]oxazolínu všeobecného vzorca IX takto získaného



v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, cyklizačnej reakcii dehydratáciou,

e) reakciu 2-[1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-5-yl]oxazolínu alebo -tiazolínu takto získaného všeobecného vzorca IV



v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené vyššie, s dehydratačným činidlom alebo alternatívne ak X je S podrobenie sa zlúčeniny všeobecného vzorca IV tepelnej rozkladovej reakcii, alebo spracovanie s radikálovým iniciátorom, a izolovanie takto získaného citalopramu vo forme voľnej bázy alebo ako jeho adičnej soli s kyselinou, a

f) voliteľne konvertovanie uvedenej voľnej bázy alebo adičnej soli s kyselinou na jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

3. Spôsob prípravy citalopramu podľa nárokov 1 až 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV pôsobí dehydratačným

čínidlo vybraným zo oxychloridu fosforečného, tionylchloridu, chloridu fosforečného, PPA - kyseliny polyfosforečnej, P_4O_{10} alebo Vilsmeierovho čínidla.

4. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Vilsmeierovo čínidlo je pripravené reakciou chloračného čínidla s terciárnym amidom.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že chloračné čínidlo je acylchlorid vybraný z fosgénu, oxalychloridu, tionylchloridu, oxychloridu fosforečného, chloridu fosforečného, trichlórmetylchlórformiátu a terciárny amid je vybraný z *N,N*-dimetylformamidu alebo *N,N*-dialkylalkánamidu, ako je napríklad *N,N*-dimetylacetamid.

6. Spôsob podľa nárokov 3 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Vilsmeierovo čínidlo je pripravené *in situ* pridaním chloračného čínidla k zmesi obsahujúcej oxazolínový alebo tiazolínový derivát vzorca IV a terciárny amid.

7. Spôsob prípravy citalopramu podľa nárokov 1 až 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že tepelné štiepenie tiazolínového kruhu zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde X je S, sa uskutoční v prítomnosti kyslíka alebo oxidačného čínidla.

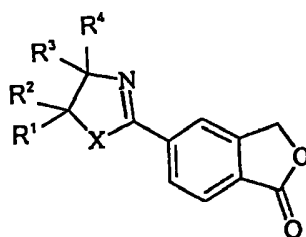
8. Spôsob prípravy citalopramu podľa nárokov 1 až 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na tiazolínový kruh zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde X je S a R^4 je karboxyskupina alebo prekursor pre karboxyskupinu pôsobí radikálovým iniciátorom, ako je napríklad svetlo alebo peroxidy.

9. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok b) sa uskutoční podrobením amidu všeobecného vzorca VII cyklizačnej reakcii dehydratáciou, výhodne spracovaním s tionylchloridom pri nízkej teplote, a to nižšej ako 10 °C, výhodne nižšej ako 0 °C, najvýhodnejšie pri -10 °C, potom sa teplota zvýši na 20 °C a reakcia sa dokončí pri teplote 20 až 40 °C, výhodne pri teplote 25 až 35 °C, najvýhodnejšie pri teplote 28 až 30 °C.

10. Spôsob podľa ktoréhoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca IV je forme S-enantioméru.

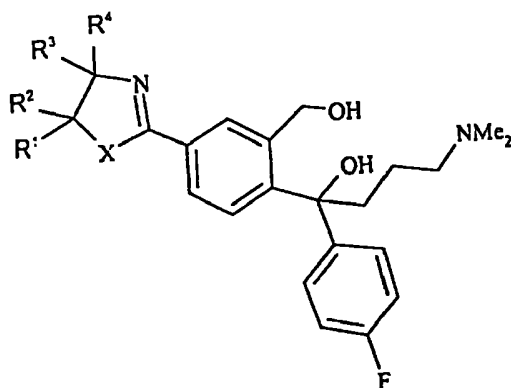
11. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca IX je vo forme S-enantioméru.

12. Medziprodukt všeobecného vzorca VIII alebo ktoréhoľvek jeho enantioméry a adičné soli s kyselinami



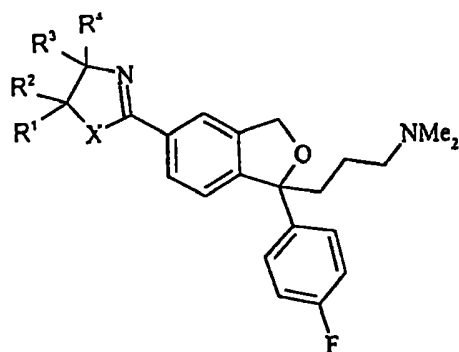
v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené v nároku 1, na výrobu citalopramu spôsobom podľa nároku 1.

13. Medziprodukt všeobecného vzorca IX alebo ktoréhoľvek jeho enantioméry a adičné soli s kyselinami



v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené v nároku 1, na výrobu citalopramu spôsobom podľa nároku 1.

14. Medziprodukt všeobecného vzorca IV alebo ktoréhoľvek jeho enantioméry a adičné soli s kyselinami



(IV)

v ktorom X, R¹ až R⁴ sú určené v nároku 1, na výrobu citalopramu spôsobom podľa nároku 1.

15. Citalopram pripravený spôsobom podľa nároku 1.

16. S-citalopram pripravený spôsobom podľa nárokov 10 a 11.

17. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kroky a) a b) sa uskutočnia jedno-nádobovým spôsobom.