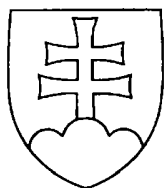


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **9. 3. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **PA 2000 00415**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 3. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DK**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/DK01/00162**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/68630**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1451-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7:

C07D307/87

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

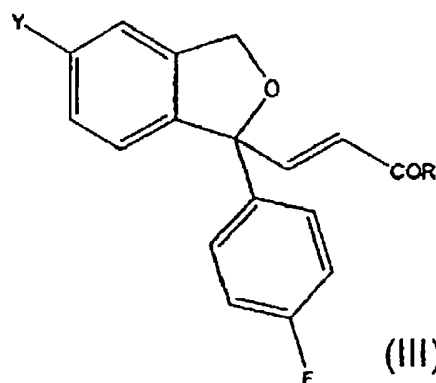
(72) Pôvodca: **Petersen Hans, Vanlose, DK;**

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

(54) Názov **Spôsob výroby citalopramu, medziprodukt a citalopram vyrobený týmto spôsobom**

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob výroby citalopramu, v ktorom sa zlúčeniny všeobecného vzorca (III), kde Y znamená kyanoskupinu alebo skupinu, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu, R znamená vodík, -O-, R¹, NH₂, NHCH₃ alebo -N(CH₃)₂, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl; podrobí v akomkoľvek poradí: i) redukciu dvojitej väzby v bočnom reťazci vzorca -CH=CH-COR; a ii) konverzii skupiny -COR alebo je redukovanej formy na dimetylaminometylovú skupinu; a iii) ak Y nie je kyanoskupina, konverzii skupiny Y na kyanoskupinu; počom nasleduje izolácia bázy citalopramu alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.



- 1 -

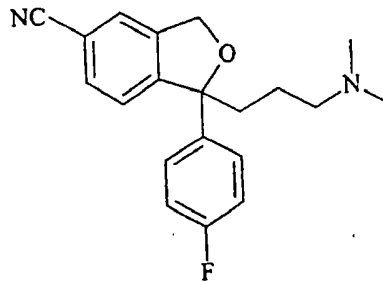
Spôsob výroby citalopramu, medziprodukt a citalopram vyrobený týmto spôsobom

Oblasť techniky

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

Doterajší stav techniky

Citalopram je dobre známe antidepresívne liečivo, známe už niekoľko rokov, nasledujúceho vzorca



Citalopram je selektívny, centrálnie 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 na liečenie demencie a mozgovo-cievnych porúch.

Citalopram bol prvýkrát opísaný v DE 2,657,013 zodpovedajúcom US patentu 4,136,193. Tento patent opisuje jeden spôsob prípravy citalopramu a načrtáva ďalší spôsob, ktorý sa môže použiť na prípravu citalopramu.

Podľa opísaného spôsobu príslušný 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofuránkarbonitril reaguje s 3-(*N,N*-dimetylamino)propyl-chloridom v prítomnosti metyl-sulfinylmetidu ako kondenzačného činidla. Východisková zlúčenina sa pripravila zo zodpovedajúceho 5-brómderivátu reakciou s kyanidom meďným.

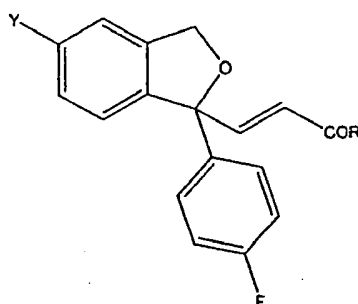
V medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 98/019511 sa opisuje spôsob výroby citalopramu, kde (4-(kyano, alkyloxykarbonyl alebo alkylaminokarbonyl)-2-hydroxymetylfenyl-(4-fluórfenyl)metanolová zlúčenina sa podrobí cyklizačnej reakcii. Výsledný 5-(alkyloxykarbonyl alebo alkylaminokarbonyl)-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán sa konvertuje na príslušný 5-kyanoderivát a 5-kyanoderivát sa potom alkyluje s (3-dimetylamino)propylhalogenidom, čím sa získa citalopram.

Teraz sa neočakávane zistilo, že citalopram sa môže vyrobiť novým výhodným spôsobom, kde sa 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán alkyluje zlúčeninou, ktorá môže byť konvertovaná na dimetylaminopropylovú skupinu.

Alkylačný spôsob podľa vynálezu je obzvlášť výhodný, pretože sa vyhne tvorbe vedľajších produktov polymerizáciou alkylačného činidla, pričom umožní redukciu množstva alkylačného činidla. Spôsob podľa vynálezu poskytuje vysoké výťažky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob výroby citalopramu, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca III



(III)

kde

Y znamená kyanoskupinu alebo skupinu, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu, R znamená vodík, -O-, R¹, NH₂, NHCH₃ alebo -N(CH₃)₂, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl;

podrobí v akomkoľvek poradí:

- i) redukcii dvojitej väzby v bočnom reťazci vzorca -CH=CH-COR; a

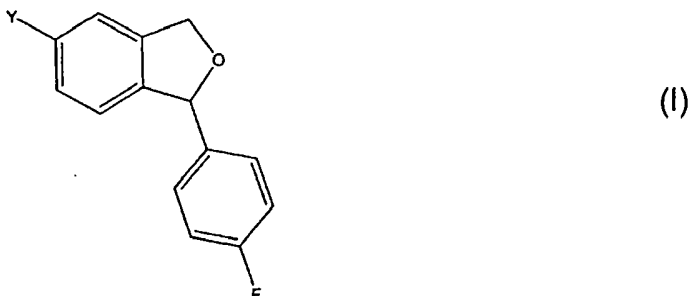
- ii) konverzii skupiny -COR alebo jej redukovanej formy na dimetylamino-metylovú skupinu; a
 - iii) ak Y nie je kyanoskupina, konverzii skupiny Y na kyanoskupinu;
- po čom nasleduje izolácia bázy citalopramu alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

Konverzie uvedené pod krokmi i), ii) a iii) vyššie sa môžu uskutočniť v akomkoľvek poradí.

Vo výhodnom uskutočnení sa redukcia dvojitej väzby uvedenej pod krokom i) vyššie uskutočňuje pred konverziou -COR skupiny alebo jej redukovanej formy na dimetylaminometylovú skupinu ako je uvedené v kroku ii).

Konverzia skupiny Y na kyanoskupinu sa môže uskutočniť na akomkoľvek vhodnom mieste v priebehu reakcie. Vo výhodnom uskutočnení je zlúčeninou všeobecného vzorca III zlúčenina, kde Y je kyanoskupina.

Podľa výhodného spôsobu uskutočnenia sa zlúčenina všeobecného vzorca III pripraví reakciou zlúčeniny vzorca I



kde Y je kyanoskupina alebo skupina, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca II



kde

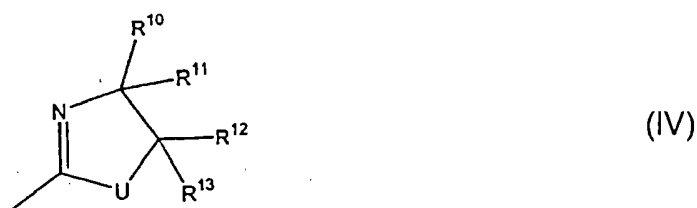
R znamená vodík, -OR¹, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl;

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Ďalej vynález poskytuje nové medziprodukty všeobecného vzorca III.

Vynález poskytuje aj antidepresívne farmaceutické prostriedky obsahujúce citalopram vyrobený spôsobom podľa vynálezu.

Skupina Y, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu, môže byť vybraná zo skupiny zahrnujúcej halogén, $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$, kde n je 0 až 8, $-CHO$, $-COOR'$, $-CONR'R''$ alebo $-NHR'''$, kde R' a R'' je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl alebo voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl a R''' je vodík alebo alkylkarbonyl, alebo Y je skupina všeobecného vzorca IV



kde U je O alebo S;

R^{12} a R^{13} sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodík a alkyl alebo R^{12} a R^{13} spolu tvoria C_{2-5} alkylénový reťazec, čím vytvárajú spirokruh; R^{10} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík a alkyl, R^{11} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, karboxyskupinu alebo jej prekurzor, alebo R^{10} a R^{11} spolu tvoria C_{2-5} alkylénový reťazec, čím vytvárajú spirokruh. Y môže byť akákoľvek iná skupina, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu.

Alkylačný krok, v ktorom zlúčenina všeobecného vzorca I reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca II je výhodne uskutočnený tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca I pôsobí bázou, ako je napríklad LDA (lítiumdiizopropylamín), LiHMDS (lítiumhexametyldisilazan), NaH, NaHMDS (nátriumhexametyldisilazan) alebo alkoxid kovu, ako je napríklad NaOMe, KOMe, LiOMe, NaO*terc*Bu, KO*terc*Bu alebo LiO*terc*Bu v aprotickom organickom rozpúšťadle, ako je THF (tetrahydrofurán), DMF (dimetylformamid), NMP (*N*-metylpyrolidón), étery, ako je dietyléter alebo dioxán, toluén, benzén, alebo alkány a ich zmesi. Vytvorený anión potom reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca II, čím sa skupina vzorca $-CH=CH-COR$ zavedie do polohy 1 izobenzofuranylového kruhového systému.

Zlúčeniny, kde skupina -COR je -CON(CH)₃ môžu byť konvertované na príslušnú zlúčeninu, kde táto skupina je dimetylamínometylová skupina, redukciou, výhodne v toluéne za použitia Red-Al ako redukčného činidla.

Ak -COR je -CONHCH₃ alebo -CONH₂, konverzia na dimetylamínometylovú skupinu sa môže uskutočniť v akomkoľvek poradí redukciou za vzniku amínu a metyláciou alebo redukčnou amináciou za vzniku dimetylamínometylovej skupiny.

Redukcia amidu sa môže uskutočniť v toluéne za použitia Red-Al ako redukčného činidla.

Metylácia amínu sa môže uskutočniť metylačným činidlom, ako je napríklad MeI alebo Me₂SO₄, kde Me je metyl. Metylácia sa uskutočňuje za použitia bežných postupov na uskutočnenie takýchto reakcií.

Alternatívne sa metylácia za vzniku dimetylamínometylovej skupiny uskutoční redukčnou amináciou. Podľa tohto postupu, zlúčenina, ktorá má skupinu -NH₂ alebo -NHCH₃, reaguje so zlúčeninou, ako je formaldehyd, paraformaldehyd alebo trioxán v prítomnosti redukčného činidla, ako je napríklad NaBH₄ alebo NaBH₃CN. Redukčná aminácia sa uskutočňuje za použitia bežných postupov na uskutočnenie takýchto reakcií.

Ak R je -CHO, konverzia na dimetylamínometylovú skupinu sa uskutoční redukčnou amináciou s dimetylamínom alebo jeho soľou. Výhodne reakciou s dimetylamínom v prítomnosti redukčného činidla, ako je NaBH₄ alebo NaBH₃CN. Dimetylamín sa môže pridať do reakcie vo forme dimetylamóniumchloridovej soli alebo ako kovová soľ dimetylamínu.

Ak R je -COOR¹, konverzia na dimetylamínometylovú skupinu sa môže uskutočniť konverziou na zodpovedajúci amid, po ktorej nasleduje redukcia a voliteľne metylácia alebo redukčná aminácia za vzniku dimetylamínometylovej skupiny.

Amid sa môže pripraviť reakciou esteru s amínom, výhodne NH(Me)₂ alebo jeho soľou.

Ak R je -COOR¹, konverzia tejto skupiny na dimetylamínometylovú skupinu sa môže tiež uskutočniť redukciou na príslušný alkohol, po ktorej nasleduje konverzia alkoholovej skupiny na prijateľnú odštiepiteľnú skupinu a následne reakcia s:

NaCN, CuCN, Zn(CN)₂ alebo (R¹⁵)₄NCN, kde (R¹⁵)₄ znamená štyri skupiny, ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné a ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík a nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl, v prítomnosti paládiového katalyzátora a katalytického množstva Cu⁺ alebo Zn²⁺ alebo so Zn(CN)₂ v prítomnosti paládiového katalyzátora. Konverzia zlúčeniny, kde Y je halogén alebo CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, kde n je 0 až 8, reakciou s kyanidovým zdrojom v prítomnosti paládiového katalyzátora sa môže uskutočniť spôsobom opísaným vo WO 0013648.

Ak Y je Cl alebo Br, konverzia na kyanoskupinu sa môže uskutočniť reakciou s kyanidovým zdrojom, ako je napríklad KCN, NaCN, CuCN, Zn(CN)₂ alebo (R¹⁵)₄NCN, kde (R¹⁵)₄ znamená štyri skupiny, ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné a ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík a nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl, v prítomnosti niklového katalyzátora. Konverzia zlúčeniny, kde Y je halogén alebo CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, kde n je 0 až 8, reakciou s kyanidovým zdrojom v prítomnosti niklového katalyzátora sa môže uskutočniť spôsobom opísaným vo WO 0011926.

Ak Y je oxazolín alebo tiazolín všeobecného vzorca IV, konverzia na kyanoskupinu sa môže uskutočniť spôsobom opísaným vo WO 0023431.

Ak Y je CHO, konverzia na kyanoskupinu sa môže uskutočniť konverziou formylovej skupiny na oxím alebo podobnú skupinu reakciou s reakčným činidlom R¹⁶-V-NH₂, kde R¹⁶ je vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl a V je O, N alebo S, po ktorej nasleduje dehydratácia použitím bežného dehydratačného činidla, napríklad tionylchloridu, acetanhydrid/pyridínu, pyridín/HCl alebo chloridu fosforečného. Výhodnými reakčnými činidlami vzorca všeobecného R¹⁶-V-NH₂ sú hydroxylamín a zlúčeniny, kde R¹⁶ je alkyl alebo aryl a V je N alebo O.

Ak Y je -COOH, konverzia na kyanoskupinu sa môže uskutočniť cez príslušný chlorid kyseliny, ester alebo amid.

Chlorid kyseliny sa výhodne získa pôsobením POCl₃, PCl₅ alebo SOCl₂ na kyselinu bez prítomnosti rozpúšťadla alebo vo vhodnom rozpúšťadle, ako je toluén alebo toluén obsahujúci katalytické množstvo N,N-dimetylformamidu. Ester sa získa pôsobením alkoholu na kyselinu, v prítomnosti kyseliny, výhodne anorganickej kyseliny alebo Lewisovej kyseliny, ako je HCl, H₂SO₄, POCl₃, PCl₅ alebo SOCl₂. Alternatívne sa ester môže získať z chloridu kyseliny reakciou s alkoholom. Ester

alebo chlorid kyseliny sa potom konvertuje na amid amidáciou s amoniakom alebo alkylamínom, výhodne *terc*-butylamínom.

Konverzia na amid sa môže uskutočniť reakciou esteru s amoniakom alebo alkylamínom pod tlakom a pri zahrievaní.

Amidová skupina sa potom konvertuje na kyanoskupinu dehydratáciou. Dehydratačné činidlo môže byť vhodné dehydratačné činidlo, a optimálne činidlo môže ľahko určiť odborník v danej oblasti techniky. Príkladmi vhodných dehydratačných činidiel sú SOCl_2 , POCl_3 a PCl_5 , výhodne SOCl_2 .

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu, karboxylová kyselina reaguje s alkoholom, výhodne etanolom, v prítomnosti POCl_3 , čím sa získa zodpovedajúci ester, ktorý potom reaguje s amoniakom za vzniku zodpovedajúceho amidu, ktorý hneď potom reaguje s SOCl_2 v toluéne obsahujúcom katalytické množstvo *N,N*-dimetylformamidu.

Alternatívne, zlúčenina, kde Y je $-\text{COOH}$ môže reagovať s chlór-sulfonylizokyanátom za vzniku nitrilu, alebo sa môže na ňu pôsobiť dehydratačným činidlom a sulfónamidom spôsobom opísaným vo WO 0044738.

Ak Y je $-\text{NHR}'''$, kde R''' je vodík, konverzia na kyanoskupinu je výhodne uskutočnená pomocou diazotácie a následnou reakciou s CN^- . Najvýhodnejšie je použitý NaNO_2 a CuCN a/alebo NaCN . Ak R''' je alkylkarbonyl, zlúčenina sa spočiatku podrobí hydrolýze za účelom získania zodpovedajúcej zlúčeniny, kde R''' je H, ktorý sa potom konvertuje spôsobom opísaným vyššie. Hydrolýza sa môže uskutočniť buď v kyslom alebo zásaditom prostredí.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Y je halogén sa môžu pripraviť spôsobom opísaným v GB 1526331, zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Y je $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$ sa môžu pripraviť analogicky ako zlúčeniny opísané vo WO 99/00640, zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Y je oxazolínová alebo tiazolínová skupina sa môžu pripraviť analogicky ako zlúčeniny opísané vo WO 00/23431, zlúčeniny, kde Y je formaldehyd sa môžu pripraviť analogicky ako zlúčeniny opísané vo WO 99/30548, zlúčeniny, kde Y je $-\text{COOH}$ a ich estery a amidy sa môžu pripraviť analogicky ako zlúčeniny opísané vo WO 98/19511 a zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Y je $-\text{NHR}'''$ sa môžu pripraviť analogicky ako zlúčeniny opísané vo WO 98/19512.

Reakčné podmienky, rozpúšťadlá a podobne, použité v reakciách opísaných vyššie sú bežné podmienky použité pre takéto reakcie a môžu byť ľahko určené odborníkom v danej oblasti techniky.

Východisková zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Y je kyanoskupina sa môže pripraviť spôsobom opísaným v US patente č. 4,136,193 alebo vo WO 98/19511.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú komerčne dostupné a môžu sa pripraviť z komerčne dostupných východiskových zlúčenín použitím bežných techník.

Citalopram je na trhu dostupný ako antidepresívny liek vo forme racemátu. Jednako v blízkej budúcnosti sa počíta so zavedením S-citalopramu na trh.

S-citalopram sa môže pripraviť oddelením opticky aktívnych izomérov chromatografiou.

V opise a patentových nárokoch výraz alkyl znamená rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2,2-dimetyl-1-etyl a 2-metyl-1-propyl.

Podobne alkenyl alebo alkynyl znamenajú také skupiny, ktoré majú od dvoch do šiestich atómov uhlíka, obsahujúce jednu dvojitú väzbu alebo trojitú väzbu, ako je napríklad etenyl, propenyl, butenyl, etinyl, propinyl, a butinyl.

Výraz aryl znamená mono- alebo bicyklickú karbocyklickú aromatickú skupinu, napríklad fenyl alebo naftyl, výhodne fenyl.

Výraz aralkyl znamená aryl-alkylovú skupinu, kde aryl a alkyl sú určené vyššie.

Voliteľne alkylom substituované arylové a aralkylové skupiny znamenajú arylové aralkylové skupiny, ktoré môžu byť voliteľne substituované jednou alebo viacerými alkylovými skupinami.

Halogén znamená chlór, bróm alebo jód.

Citalopram sa môže použiť ako voľná báza, výhodne v kryštalickej forme alebo ako jeho farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou. Ako adičné soli s kyselinou môžu byť použité soli tvorené s organickými alebo anorganickými kyselinami. Príkladmi takýchto organických solí sú soli s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, šťaveľovou, bismetylénsalicylovou,

metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínnou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, asparágovou, steárovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou a teofylínoctovou kyselinou ako aj s 8-halogén-teofylínmi, napríklad s 8-bróm-teofylínom. Príkladmi anorganických adičných solí sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou.

Adičné soli citalopramu sa môžu pripraviť spôsobmi známymi v danej oblasti techniky. Báza môže reagovať buď s vypočítaným množstvom kyseliny v rozpúšťadle miešateľnom s vodou, ako je napríklad acetón alebo etanol, s následnou izoláciou soli koncentrovaním a ochladením, alebo s prebytkom kyseliny v rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou, ako je etyléter, etylacetát alebo dichlórmetán, so spontánnym oddelením soli.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať akýmkoľvek vhodnými spôsobmi a v akejkoľvek vhodnej forme, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov alebo sirupov alebo parenterálne vo forme sterilných roztokov pre injekcie.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu možno pripraviť bežnými spôsobmi, známymi v danej oblasti techniky. Napríklad tablety možno pripraviť zmiešaním účinnej zložky s bežnými adjuvans a/alebo riedidlami a následným lisovaním zmesi v bežných tabletovacích strojoch. Príklady adjuvans alebo riedidiel zahŕňajú kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gummy a podobné. Možno použiť akékoľvek ďalšie adjuvans alebo prísady ako sú farbivá, chuťové a konzervačné látky a podobne, pokiaľ sú kompatibilné s účinnými zložkami.

Roztoky pre injekcie sa môžu pripraviť rozpustením účinnej zložky a prípadných prísad v časti rozpúšťadla pre injekciu, výhodne sterilnej vode, upravením roztoku na požadovaný objem, sterilizáciou roztoku a plnením do vhodných ampúl alebo fľaštičiek. Môžu sa pridať aj niektoré vhodné prísady konvenčne používané v danej oblasti techniky, ako sú napríklad tonické činidlá, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi.

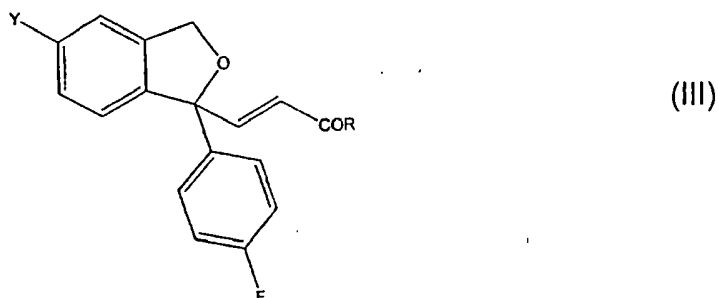
Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Roztok 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydrobenzofurán-5-karbonitrilu (4,8 g, 0,02 mol) v THF sa po kvapkách pri -30 °C pod dusíkovom atmosférou pridal k roztoku LDA (butyllítium 1,6M (15 ml), diizopropylamín 2,6 g). Po miešaní pri -30 °C 10 minút sa po kvapkách pridal roztok zlúčeniny všeobecného vzorca II (0,02 mol) v THF (25 ml) a potom sa zmes nechala zahriať na teplotu miestnosti a miešala ďalších 60 minút. Reakcia sa potom ukončila ľadom, zmes sa extrahovala s toluénom (3 x 50 ml), premyla vodou (50 ml) a koncentrovala za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil chromatografou na silikagéli za použitia zmesi *n*-heptán/EtOAc ako eluenta.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby citalopramu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlučienina všeobecného vzorca III



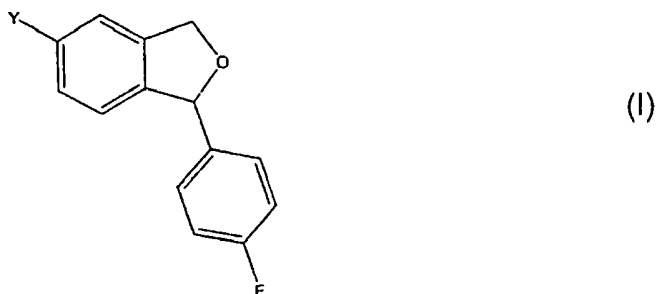
kde

Y znamená kyanoskupinu alebo skupinu, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu, R znamená vodík, -O-, R¹, NH₂, NHCH₃ alebo -N(CH₃)₂, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl;

podrobí v akomkoľvek poradí:

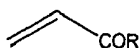
- i) redukcii dvojitej väzby v bočnom reťazci vzorca -CH=CH-COR; a
 - ii) konverzii skupiny -COR alebo jej redukovanej formy na dimetylamino-metylovú skupinu; a
 - iii) ak Y nie je kyanoskupina, konverzii skupiny Y na kyanoskupinu;
- po čom nasleduje izolácia bázy citalopramu alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlučienina všeobecného vzorca III sa pripraví reakciou zlučieniny vzorca I



kde Y je kyanoskupina alebo skupina, ktorá môže byť konvertovaná na kyano-skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca II



(II)

kde

R znamená vodík, $-OR^1$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, kde R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl;

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že $-COR$ je $-CON(CH_3)_3$ a konverzia tejto skupiny na dimetylaminometylovú skupinu sa uskutoční redukciou.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že $-COR$ je $-CONCH_3$ alebo $-CONH_2$ a konverzia týchto skupín sa uskutoční v akomkoľvek poradí redukciou a metyláciou alebo redukčnou amináciou za vzniku dimetylaminometylovej skupiny.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je $-CHO$ a konverzia na dimetylaminometylovú skupinu sa uskutoční redukčnou amináciou s dimetylaminom alebo jeho soľou.

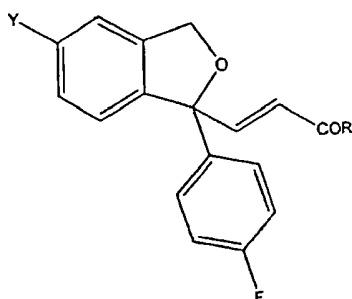
6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je $-COOR^1$ a konverzia na dimetylaminometylovú skupinu sa uskutoční konverziou na príslušný amid, po ktorej nasleduje redukcia a voliteľne metylácia alebo redukčná aminácia za vzniku dimetylaminometylovej skupiny.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je $-COOR^1$ a konverzia tejto skupiny na dimetylaminometylovú skupinu sa uskutoční redukciou na

príslušný alkohol, po ktorej nasleduje konverzia alkoholovej skupiny na prijateľnú odštiepiteľnú skupinu a následne reakcia s:

- dimetylamínom alebo jeho soľou,
- s metylamínom, po čom nasleduje metylácia alebo redukčná aminácia za vzniku dimetylaminoskupiny,
- azidom, po čom nasleduje redukcia za vzniku zodpovedajúcej aminoslúčeniny a potom metylácia alebo redukčná aminácia za vzniku dimetylaminoskupiny.

8. Medziprodukt všeobecného vzorca III



(III)

kde

Y znamená kyanoskupinu alebo skupinu, ktorá môže byť konvertovaná na kyanoskupinu, R znamená vodík, -O-, R¹, NH₂, NHCH₃ alebo -N(CH₃)₂, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl a voliteľne alkylom substituovaný aryl alebo aralkyl, alebo jeho adičné soli s kyselinou, na výrobu citalopramu spôsobom podľa nároku 1.

9. Citalopram pripravený spôsobom podľa nárokov 1 až 7.