



F10000915278

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

91527

C (15) Patentti myönnetty
Patent meddelat 11 07 1989

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 307/87

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	892823
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	08.06.89
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	08.06.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.12.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
14.06.88 GB 8814057 P	

(71) Hakija - Sökande

1. H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 7-9, 2500 Koebenhavn-Valby, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Boegesoe, Klaus Peter, Moelleåparken 15, 2800 Lyngby, Danmark, (DK)
2. Perregaard, Jens, Thyrasvej 22, 3630 Jaegerspris, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

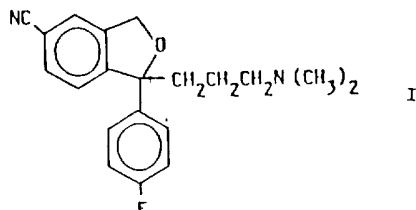
**Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen
(S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydrobentsofuraani-5-karbonitriilin
valmistamiseksi**
**Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar
(S)-1-(3-dimetylamino-propyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydrobensofuran-5-karbonitril**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Journal of American Chemical Society vol. 102, pp. 5974-5976, (1980)

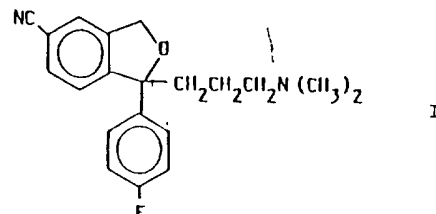
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan I mukaisen (+)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriilin (citalopram) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusta.



Tätä yhdistettä voidaan käyttää antidepressantteina, geriatriikassa sekä liikalihavuuden ja alkoholismin hoidossa.

Uppfinningen avser framställningen av (+)-1-(3-dimetylamino-propyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-karbonitril (citalopram) med formeln I och av farmaceutiskt godtagbara salt därav.

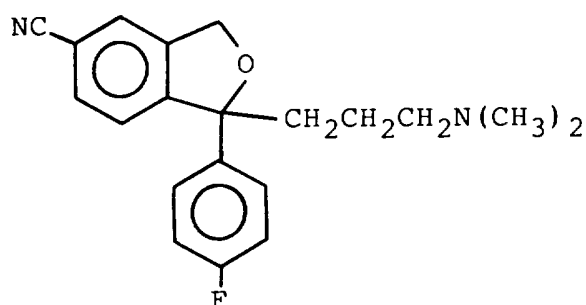


Denna förening kan användas som antidepressivt medel, inom geriatri och vid behandlingen av fetma och alkoholism.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen (S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydrobentsofuraani-5-karbonitriilin valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisen kaavan (I) mukaisen (S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriilin valmistamiseksi

10



I

15

Keksintö koskee myös yhdisteen I enantiomeerin farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jotka muodostuvat myrkyttömien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Tällaiset suolat valmistetaan helposti tekniikan tasolla tunnettujen menetelmien avulla. Emäksen annetaan reagoida joko lasketun määrän kanssa orgaanista tai epäorgaanista happoa veteen sekoittuvassa liuottimessa kuten asetonissa tai etanolissa, jolloin suola eristetään konsentroimalla ja jäädyttämällä, tai hapon ylimäärän kanssa veteen sekoittumattomassa liuottimessa kuten etyylietterissä, etyyliasetaatissa tai dikloorimetaanissa, jolloin haluttu suola erottuu välittömästi. Tällaisen orgaanisen suolan esimerkkejä ovat sellaiset, jotka muodostuvat maleiini-, fumaari-, bentsoe-, askorbiini-, pamoiini-, meripihka-, oksaalo-, salisyyli-, metaanisulfony-, etaanidisulfony-, etikka-, propioni-, viini-, sitruuna-, glukoni-, maito-, omena-, manteli-, kanee-
 30 li-, sitrakoni-, asparagiini-, steariini-, palmitiini-,
 35 itakoni-, glykoli-, p-aminobentsoe-, glutamiini-, bent-

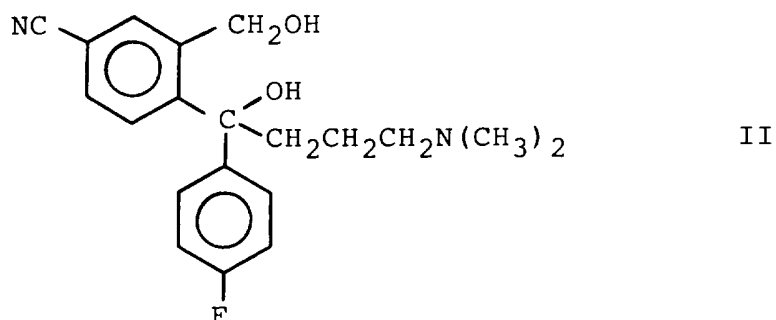
seenisulfonyl- ja teofylliinietikkahapon samoin kuin 8-halogeniteofylliinien kuten 8-bromiteofylliinin kanssa.

5 Tällaisten epäorgaanisten suolojen esimerkkejä ovat sellaiset, jotka muodostuvat kloorivety-, bromivety-, rikki-, sulfamidi-, fosfori- ja typpihapon kanssa. Nämä suolat voidaan tietenkin myös valmistaa tekniikan tasolla hyvin tunnetulla tavalla kaksoishajoittamalla asianmukaisia suoloja.

10 Havaittiin lisäksi, että voidaan saada ei-hygroskooppisia happoadditiosuoloja kylmäkuivaamalla tavalliseen tapaan yllämainitunlaisten asianmukaisten suolojen vesiliuoksia.

15 Sitalopraami, joka on kuvattu esim. US-patentissa nro 4 136 193, on osoittautunut tehokkaaksi antidepressiolääkeaineeksi ihmisessä (viite A. Graven et al., Acta Psychiat. Scand., nro 75, s. 478-486 (1987)). Kaikki tämän yhdisteen kehittämiseksi on tehty rasemaatilla. Farmakologisesti on osoitettu, että sitalopraami on 5-HT:n uudelleenimetytyksen hyvin selektiivinen estäjä. Aikaisemmat yritykset sitalopraamienantiomeerien diastereomeeristen suolojen kiteyttämiseksi ovat epäonnistuneet.

20 Nyt on yllättäen osoitettu, että välituote 4-(4-dimetyyliamino)-1-(4'-fluorifenyyli)-1-(hydroksibutyryli)-3-(hydroksimetyyli)bentsonitriili eli yhdiste II voidaan erottaa enantiomeereikseen ja muuttaa nämä enantiomeerit lopuksi stereoselektiivisesti vastaaviksi sitalopraami-enantiomeereiksi. Kaavan II monoesterit, jotka ovat muodostuneet optisesti aktiivisten karboksyylihappojen avulla, voidaan erottaa vastaaviksi diastereomeereiksi ja muuttaa sitten suoraan sitalopraamienantiomeereiksi stereoselektiivisen renkaansulkemisreaktion avulla. Välituedioli eli yhdiste II on kuvattu esim. US-patentissa nro 30 4 650 884 raseemisena seoksena.



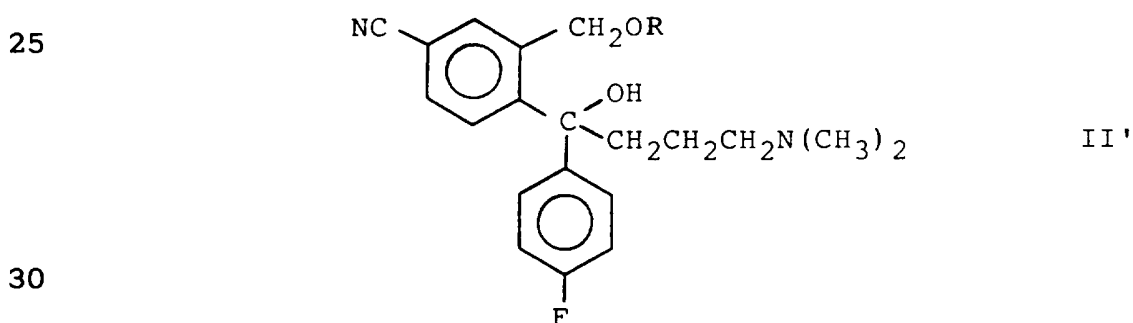
10 Kaavan II mukaisen välituotteen enantiomeerit ja monoesterit kuuluvat käsiteltävänä olevan keksinnön piiriin.

Yllätykseksemme on lisäksi voitu osoittaa, että 5-HT:n oton estyminen johtuu lähes täysin (+)-sitalopraamienantiomeeristä.

15 Keksinnön mukaisella menetelmällä yhdiste I syntetisoidaan dioliyhdisteestä II esteröimällä primaarinen alkoholiryhmä labiiliksi esteriksi, joka rengassulkeutuu emäksen läsnä ollessa sitalopraamiksi tai, jos enantiomeerisesti puhdas yhdiste II esteröidään, muodostuu vastaava
20 sitalopraamienantiomeeri, jossa stereokonfiguraatio on täysin säilynyt.

Keksinnölle on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jonka kaava on



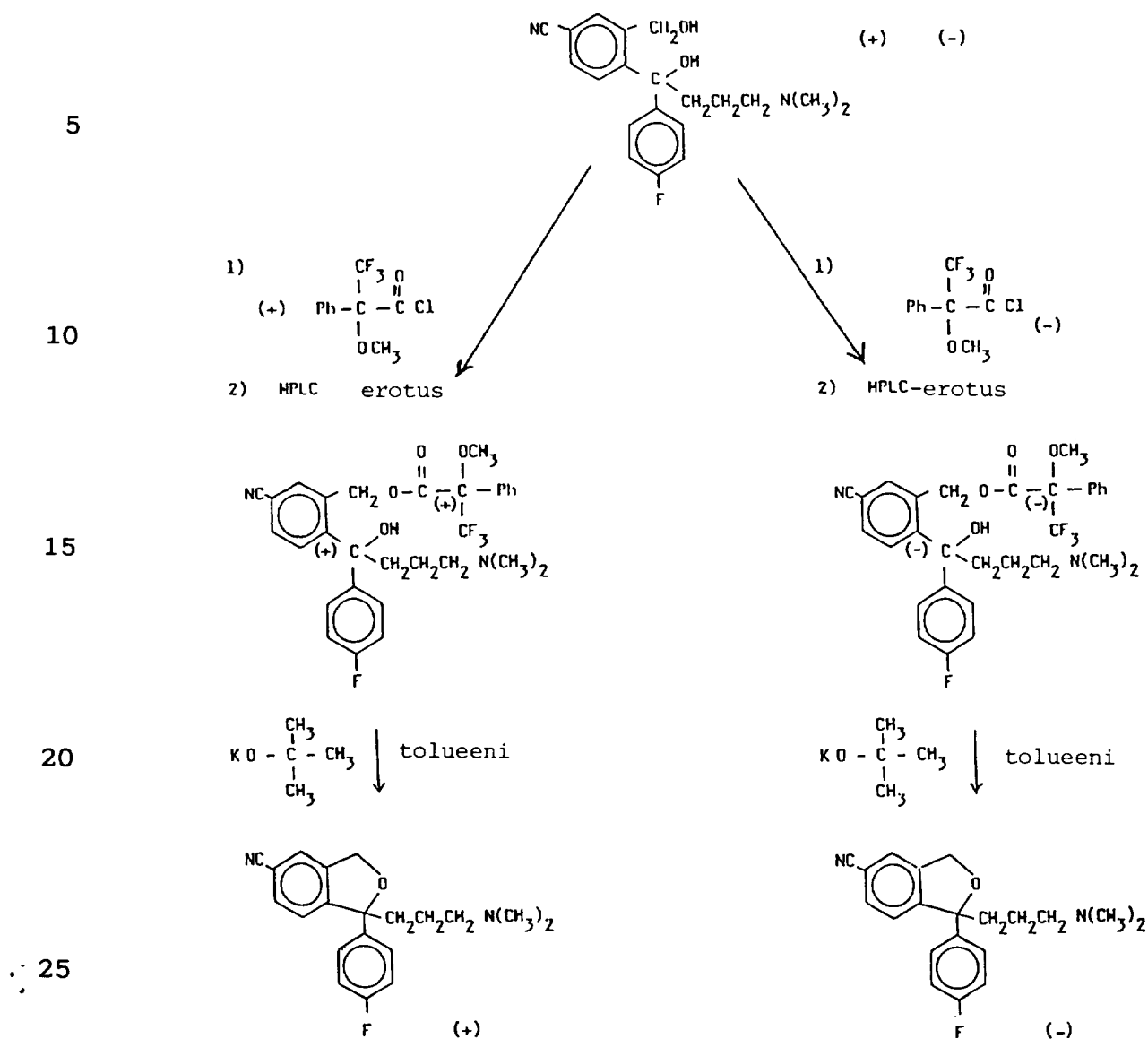
jossa R tarkoittaa vetyä tai labiilia esteriryhmää, jaetaan diastereomeereihin (S)-enantiomeerin saamiseksi, HPLC-kromatografialla tai jakokiteyttämällä;

35 b) syklistöinnin aikaansaamiseksi se käsitellään emäksellä, tai mikäli R tarkoittaa vetyä, se käsitellään

emäksellä happojohdannaisen läsnäollessa, joka pystyy muodostamaan labiileja estereitä, inertissä orgaanisessa liuottimessa minkä jälkeen (S)-1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili eristetään sellaisenaan tai myrkyttömänä happoadditiosuolana.

Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tolueenissa, dikloorimetaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Lisätään emästä (trietyyliaminiä, N,N-dimetyylianiiliiniä, pyridiiniä tai vastaavaa) vapautuneen HCl:n neutraloimiseksi. Sitten diastereomeerit erotetaan HPLC:llä tai jakokiteyttämällä. Näin puhdistetut diastereomeerit käsitellään lopuksi erikseen vahvalla emäksellä (esim. alkoksidilla) inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tolueenissa tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa, jolloin saadaan vastaavat puhtaat sitalopraamienantiomeerit. Renkaansulkemisreaktio suoritetaan edullisesti suhteellisen matalassa lämpötilassa (-20°C:sta huoneenlämpötilaan).

Reaktiokaavio I



Optisesti aktiivisen hapon enantiomeereistä saadaan puhtaat diastereomeeriset suolat. Käytetään sopivasti di-

30 bentsoyyliviinihapon, di(p-toloyyli)viinihapon, bisnaftyy-

livosforihapon, 10-kamferisulfonylhapon ja vastaavien opti-

sia antipodeja.

Yhdisteen II puhtaat enantiomeerit rengassuljetaan stereoselektiivisesti labiilin esterin kuten metaanisulfo-

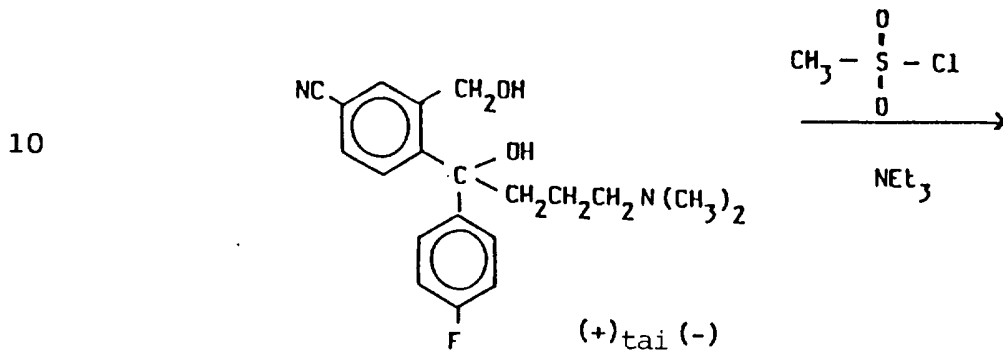
35 nyyli-p-tolueenisulfonyyli-, 10-kamferisulfonyyli-, tri-

fluoriasetyyli- tai trifluorimetaanisulfonyyliesterin

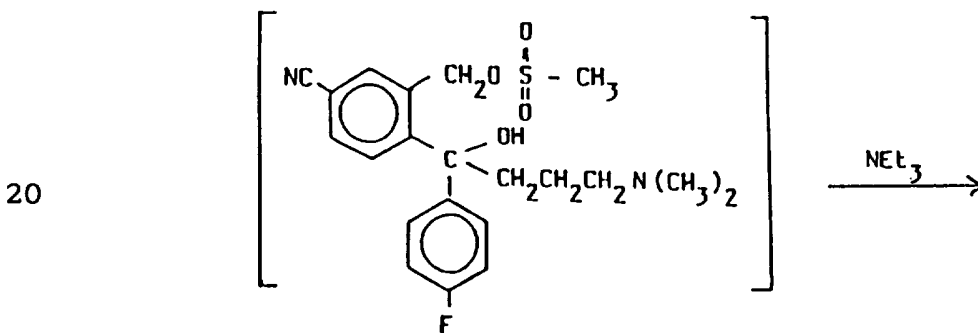
kautta samalla lisäten emästä (trietyyliamiinia, dimetyylianiinia tai pyridiiniä) inertissä orgaanisessa liuotimessa 0°C:ssa. Renkaansulkemisreaktio ilmenee reaktiokaaviosta II.

5

Reaktiokaavio II



15



25

5-HTP:n voimistaminen

Testillä tutkitaan aineen kyky voimistaa 5-HTP:n vaikutus. Voimistaminen johtaa 5-HT-oireyhtymän kehittymiseen (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneskiold-Samsøe ja Svendsen. European J. Pharmacol. 41, 153-162, (1977).

30

Menetelmä

Jokainen käsiteltävä ryhmä käsitti kolme hiirtä ja kahta ryhmää käsiteltiin suurimmalla testiannoksella. Mukana oli verrokkiryhmä, jota käsiteltiin pelkällä 5-HTP:llä ja ryhmää, jota käsiteltiin 10 mg/kg sitalopraamia, käytettiin täyden 5-HT-oireyhtymän referenssinä.

35

Antotie

30 minuuttia testiaineen annon jälkeen muille ryhmille annettiin 5-HTP:tä (100 mg/kg) laskimoon (ruiskutusaika 5-10 sekuntia). Tämän 5-HTP-annoksen jälkeen mitään vaikutusta ei ilmennyt normaaleissa, käsittelemättömissä hiirissä, mutta eläimissä, jotka oli esikäsitelty 5-HT:n tai 5-HT-agonistin oton estävällä aineella, ilmeni 5-HTP-oireyhtymä. Oireet olivat samat kuin aikaisemmin kuvatut: 1) kiihottuneisuus, 2) vapina ja 3) takatassujen ojennus. Eläimiä tarkkailtiin 15 minuuttia ja jokainen eläin sai yhden pisteen jokaisesta ilmenevästä oireesta. Tulos on ilmoitettu murtolukuina 0/9, 1/9-9/9, joissa 0, 1-9 ovat ryhmän pistemäärä ko. annoksen jälkeen. ED₅₀-arvot on laskettu logaritmissen normaalijakauma-analyysin avulla.

15 ³H-serotoniinin rotan aivosynaptosomeihin oton esto

Tällä menetelmällä määritettiin lääkeaineiden kyky estää ³H-serotoniinin (³H-5-HT) otto rotan aivosynaptosomeihin in vitro. Menetelmä ja tulokset on kuvattu lähteissä Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13-18; Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295; Hyttel & Larsen, Acta Pharmacol, tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

Menetelmä

Wistar-koirasrottia (Mol:Wist) (125-250 g) tapettiin katkaisemalla pää ja veri valutettiin pois. Aivokudos (ilman pikkuaivoja) homogenoitiin varovasti (lasi-teflon-homogenisaattori) 40 tilavuusosassa (paino/tilavuus) jääkyhmää 0,32 M sakkaroosiliuosta, jossa oli 1 mM nialamiidia. P₂-jäte (synaptosomaalinen jäte) saatiin sentrifugoimalla (600 g 10 min ja 25 000 g 55 min, 4°C) ja jäte suspendoitiin 800 tilavuusosaan Krebsin ja Ringerin muunnettua fosfaattipuskuria, pH 7,4.

4000 mikrolitraan jäissä jäähdytettyä synaptosomaalista suspensiota (5 mg alkuperäistä kudosta) lisättiin 100 mikrolitraa testiainetta vedessä. Kun oli esi-inku-
35 boitu 5 minuuttia 37°C:ssa, lisättiin 100 mikrolitraa

3H-1-NA:ta (lopullinen konsentraatio 10 mM) ja näytteitä inkuboitiin 10 min uuttia 37°C:ssa. Inkubointi lopetettiin vakuumisuolettamalla näytteet Whatman GF/F-suodattimen läpi ja pestiin 5 ml:lla puskuria, jossa oli 10 µM merkitsemätöntä 5-HT:tä. Suodattimet asetettiin laskentaputkiin ja lisättiin 4 ml asianmukaista laskentanestettä (esim. Picofluor 15 (tavaramerkki)). Kun oli ravisteltu yksi tunti ja pidetty kaksi tuntia pimeässä, radioaktiivisuuden määrä määritettiin nestetuikelaskurilla. Otto laskettiin vähentämällä ei-spesifinen sitouminen ja passiivinen kulkeutuminen, kun mukana oli 10 µM sitalopraamia (Li 10-171-B).

Oton eston määrittämiseksi käytettiin viittä lääkeainekonsentraatiota, jotka käsittivät kolme dekadia.

Mitattu pulssimäärä per minuutti piirrettiin lääkeainekonsentraation funktiona puolilogaritmipaperille. Piirrettiin parhaiten istuva s-muotoinen käyrä. IC₅₀-arvo määriteltiin konsentraatioksi, jolla otto on 50 % kokonaisotosta verrokinäytteissä miinus ei-spesifinen sitouminen ja otto, kun mukana on 10 µM sitalopraamia.

Taulukko 1

Farmakologisten kokeiden tulokset

Yhdiste	Voim. 5-HTP ED ₅₀ umol/kg	5-HT:n oton esto IC ₅₀ (nM)
(+)-sitalopraami	2,0	1,1
(-)-sitalopraami	120	150
(±)-sitalopraami	3,3	1,8

(+)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili ((+)-sitalopraami) ja sen myrkyttömät happoadditiosuolat voidaan antaa eläimille kuten koiralle, kissalle, hevoselle, lampaalle ja vastaaville ihminen mukaanluettuna sekä suun kautta että parenteraalisesti ja niitä voidaan käyttää esim. tablettien, kapselien, jauheiden, siirappien muodos-

sa tai tavallisten steriilien ruiskeliuosten muodossa. Ihmiselle annon tulokset ovat olleet varsin lupaavia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet annetaan mukavimmin suun kautta annostusyksikkömuodossa esim. tabletteina tai kapsелеina, jolloin jokainen annosyksikkö sisältää vapaata amiinia tai jonkin mainitun yhdisteen myrkytöntä happoaditiosuolaa määränä n. 0,10 - n. 100 mg, mutta edullisimmin n. 5 - 50 mg vapaaksi amiiniksi laskettuna. Kokonaispäiväannos on tavallisesti n. 1,0 - n. 500 mg. Kussakin tapauksessa tarkka yksilöllinen annostus ja päiväannostus voidaan luonnollisesti määrittää vakiintuneiden lääketieteellisten periaatteiden mukaisesti lääkärin johdolla.

Esimerkki 1

Erottaminen menetelmän a) avulla

11 g:aan (+)- α -metoksi- α -trifluorimetyylietikkahappoa liuotettuna 25 ml:aan kloroformia lisättiin 50 ml tionyylikloridia ja muutama tippa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 2 tuntia, tionyylikloridin ylimäärä haihdutettiin tolueenin avulla ja saatiin (+)- α -metoksi- α -trifluorimetyyliasetyylikloridi nesteinä. Tämä neste, joka oli laimennettu 50 ml:lla dikloorimetaania, lisättiin tiputtaen jäissä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 17 g 4-(4-dimetyyliamino)-1-(4'-fluorifenyyli)-(hydroksibutyryyli)-3-(hydroksimetyyli)bentsoniriiliä II ja 8 ml trietyyliamiinia 150 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitettiin vielä tunti huoneen lämpötilassa, pestiin sitten keittosuolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$), liuotin haihdutettiin vakuuissa lämpötilassa alle $30^\circ C$ ja saatiin 29 g esteriä diastereomeerisenä seoksena. Puhdistamalla toistuvasti HPLC:llä käyttäen kolonnaa, jossa täytteenä oli Merk Kieselgel, hiukkaskoko 0,040-0,063 mm, ja 2,4 ilmakehän (101 kPa) paineessa eluoimalla etyyliasetaatia ja tetrahydrofuraanin 9:1-seoksella, jossa oli 4 % trietyyliamiinia, ja ottamalla talteen pääpiikistä vain 5-10 % alkupään ainesta eristettiin 1,1 g enantomeerisesti puhdasta yhdistettä.

Näin eristetty aine liuotettiin 50 ml:aan kuivaa tolueenia ja liuos lisättiin suspensioon, jossa oli 0,3 g kalium-tert-butoksidia 20 ml:ssa tolueenia 0°C:ssa. Tolueeniliuos pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄), liuotin haihdutettiin ja saatiin 0,6 g (+)-1-(dimetyyliaminopropyyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydrisobentsofuraani-5-karbonitriiliä öljynä. $[\alpha]_D = +11,81^\circ$ (c = 1, CH₃OH) (määritetty aineella, jossa oli 10 p/p-% metanolia). Optinen puhtaus määritettiin ¹H-NMR-spektroskooppisesti (CDCl₃ liuottimena) (laite Bruker AC-250 MHz) lisäämällä kiraalisen reagenssin (-)-2,2,2-trifluori-1-(9-antryyli)etanolin painon mukaan laskettuna 10:1-ylimäärä. Optinen puhtaus 99,6 %.

(-)-1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili syntetisoitiin täysin samalla tavoin. $[\alpha]_D = -12,34^\circ$ (c = 1, CH₃OH) (määritetty aineella, jossa oli 10 p/p-% metanolia). Optinen puhtaus 99,9 %.

Esimerkki 2

Erottaminen menetelmien b) ja c) avulla

Liuokseen, jossa oli 85 g 4-(4-dimetyyliamino)-1-(4'-fluorifenyyli)-1-(hydroksibutyyli)-3-(hydroksimetyyli)bentsonitriilihydrobromidia 500 ml:ssa vettä, lisättiin 200 ml jäissä jäädytettynä 2 M NaOH-liuosta ja 500 ml eetteriä. Seosta sekoitettiin 1/2 tuntia, eetterifaasi erotettiin ja kuivattiin (MgSO₄) ja eetteri haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin 400 ml:aan 2-propanolia 40°C:ssa ja lisättiin voimakkaasti sekoittaen 40 g (+)-di-p-toloyyliviinihappoa (hydraattina). Kiteytyminen alkoi hetken kuluttua. Kun oli sekoitettu 3 tuntia, saostunut suola eristettiin suodattamalla ja kuivattiin ja saatiin 29,2 g (55,1 %) (-)-4-(4-dimetyyliamino)-1-(4-fluorifenyyli)-1-(hydroksibutyyli)-3-(hydroksimetyyli)bentsonitriili hemi-(+)-di-p-toloyyliviinihapposuolana. Sp. 134-135°C, $[\alpha]_D = +10,0^\circ$ (c = 1, CH₃OH). Suodos käytettiin alla kuvatulla tavalla.

Jäissä jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 14 g yllä emäksenä saatua (-)-isomeeriä 300 ml:ssa kuivaa tolueenia, lisättiin 16 ml trietyleeniamiinia ja 10 minuutin aikana lisättiin tiputtaen 3,6 ml metaanisulfonyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tolueenia. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 1/2 tuntia, pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin. Otsikkoyhdiste puhdistettiin pylväskromatografioimalla käyttäen pylvästä, jossa täytteenä oli Merck Kieselgel, hiukkaskoko 0,040-0,063 mm, ja eluimalla etyyliasetatin ja tetrahydrofuraanin 8:2-seoksella saatiin 8 g (+)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriiliä. $[\alpha]_D = +12,33^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

(+)-isomeerin oksaalihapposuola kiteytettiin asetonista. Sp. 147-148°C, $[\alpha]_D = +12,31^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

(+)-isomeerin pamoiinihapposuola valmistettiin seuraavasti: 1,8 g:aan (+)-isomeeriemästä lisättiin 2 g pamoiinihappoa 25 ml:ssa MeOH:sta. Seosta kuumennettiin pysyjtäähdyttämällä tunti ja jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 3,0 g pamoiinihapposuolaa. Sp. 264-266°C, $[\alpha]_D = +13,88^\circ$ (c = 1, dimetyyliformamidi).

(+)-isomeerin ja L-(+)-viinihapon 2:1-additioyhdiste valmistettiin seuraavasti: 4 g (+)-isomeeriä liuotettiin 100 ml:aan dietyylieetteriä ja uutettiin sekoittaen 100 ml:aan vettä, jossa oli 0,8 g L-(+)-viinihappoa. Organinen faasi erotettiin ja hylätettiin. Vesifaasi kylmäkuivattiin vakuumissa (<0,1 mm Hg) 18 tuntia ja saatiin 3,8 g otsikkoyhdistettä valkoisena jauheena. Tämä additioyhdiste oli pysyvä ja ei-hygroσκοoppinen.

Samalla tavoin kuin yllä valmistettiin (+)-4-(4-dimetyyliamino)-1-(4'-fluorifenyyli)-1-(hydroksibutyyli)-3-(hydroksimetyyli)bentsonitriilin hemi(-)-di-(p-toloyyli)viinihapposuola ($[\alpha]_D = -8,9^\circ$ (c = 1, CH₃OH)), joka muutettiin vastaavaksi dioliemäkseksi $[\alpha]_D = +61,1^\circ$ (c = 1,

CH₃OH)) ja rengassuljettiin lopuksi ja saatiin 10 g (-)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4'-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriiliä. $[\alpha]_D = -12,1^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

5 (-)-isomeerin oksaalihapposuola kiteytettiin asetoniasta. Sp. 147-148°C, $[\alpha]_D = -12,08^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

Esimerkki 3

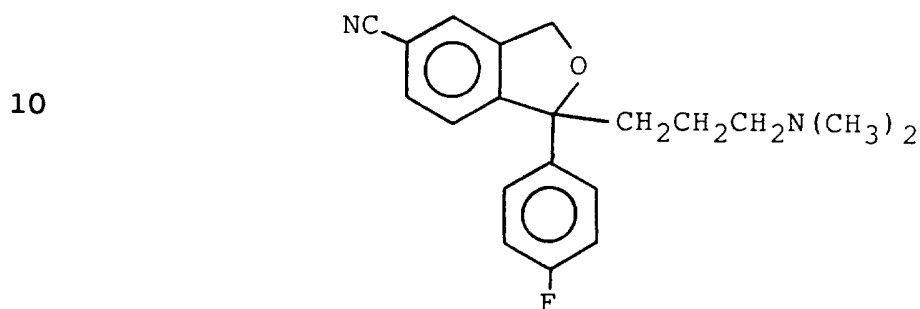
Sitalopraamin valmistus menetelmän c) avulla

10 Jäissä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 28 g raseemista dioliemästä II 500 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 32 ml trietyyliamiinia ja lisättiin tiputtaen 2 tunnin aikana 7,5 ml metaanisulfonyylikloridia 30 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseos pestiin kahdesti 0,1 M NaOH-liuoksella, orgaaninen faasi eristettiin, kuivattiin
15 (MgSO₄), liuotin haihdutettiin ja saatiin 21,5 g otsikkoyhdistettä (±), sitalopraamia kiteisenä emäksenä. Näin saatu aines liuotettiin 2-propanolin ja metanolin 2:1-seokseen ja liuokseen johdettiin ekvivalenttimäärä HBr-kaasua. Seosta seisotettiin yli yön ja hydrobromidisakka eristettiin
20 suodattamalla. Saanto 26 g, sp. 184-186°C.

Testattiin esimerkin 1 enantiomeerien kyky estää 5-HT:n uudelleenotto luotettavan vakiotestimenetelmän avulla. Tulokset ilmenevät taulukosta I vertailuna sitalopraamin raseemiseen seokseen.

Patenttivaatimus

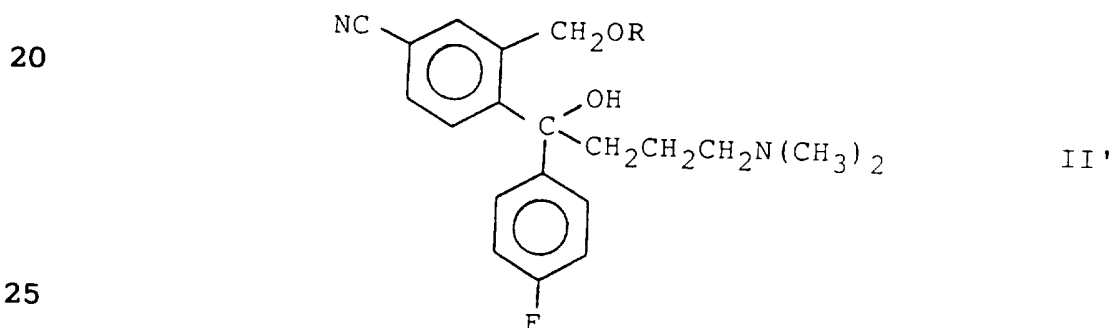
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen kaavan
(I) mukaisen (S)-1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-1-(4'-fluorifenyyl)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriilin
5 valmistamiseksi



15

t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on

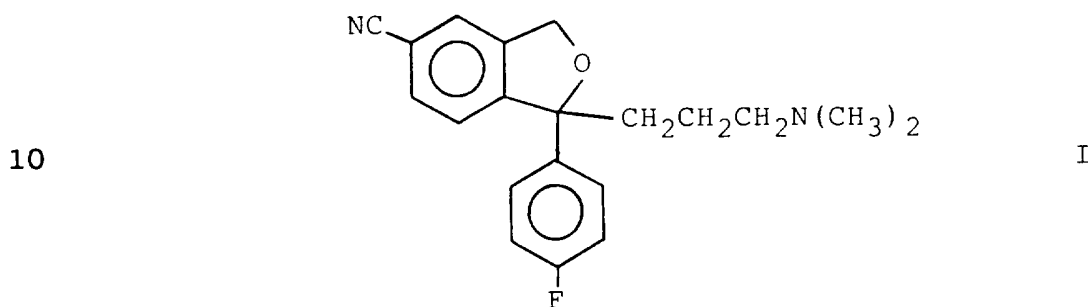


jossa R tarkoittaa vetyä tai labiilia esteriryhmää, jaetaan diastereomeereihin (S)-enantiomeerin saamiseksi, HPLC-kromatografialla tai jakokiteyttämällä;

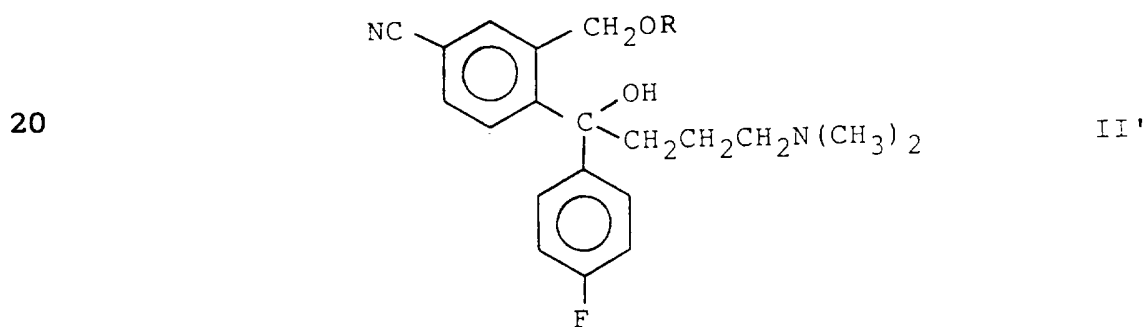
30 b) syklisoinnin aikaansaamiseksi se käsitellään emäksellä, tai mikäli R tarkoittaa vetyä, se käsitellään emäksellä happojohdannaisen läsnäollessa, joka pystyy muodostamaan labiileja estereitä, inertissä orgaanisessa liuottimessa minkä jälkeen (S)-1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-1-(4'-fluorifenyyl)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili eristetään sellaisenaan tai myrkyttömänä
35 happoadditiosuolana.

Patentkrav

Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar (S)-1-(3-dimetylamino-propyl)-1-(4'-fluorfenyl)-
 5 1,3-dihydroisobensofuran-5-karbonitril med formeln (I)



15 k ä n n e t e c k n a t därav, att
 a) en förening med formeln



25

vari R betecknar väte eller en labil estergrupp separeras i diastereomerer för erhålladet av (S)-enantiomeren medelst HPLC-kromatografi eller fraktionerad kristallisering;

30

b) för att ernå cyklisering behandlas den med bas, eller ifall R betecknar väte, behandlas den med bas i närvaro av ett syraderivat som förmår bilda labila estrar, i ett inert lösningsmedel, varefter (S)-1-(3-dimetylamino-propyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobensofuran-5-karbonitrilen isoleras som sådan eller som ogiftigt syraadditions-salt.

35