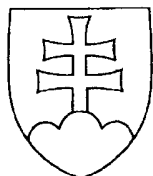


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **924-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **25. 10. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 1. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **16. 12. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/DK99/00581**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/12044**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287139

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

C07D 307/00

C07C 235/00

C07C 255/00

A61K 31/343

A61P 25/00

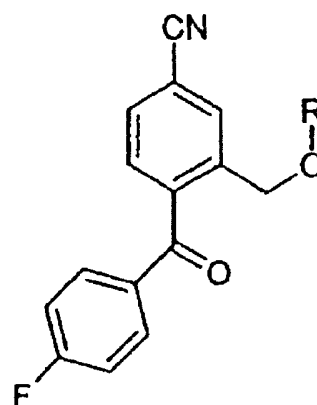
(73) Majiteľ: **H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;**

(72) Pôvodca: **Rock Michael Harold, Hvidovre, DK;**
Petersen Hans, Vanløse, DK;
Ellegaard Peter, Jystrup, DK;

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

(54) Názov: **Spôsob prípravy citalopramu**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy citalopramu, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), v ktorom R je C₁₋₆alkyl, acyl, C₁₋₆alkylsulfonyl alebo arylsulfonyl s 3-(N,N-dimetylami-no)propylmagnéziumhalogenidom.



SK 287139 B6

Oblasť techniky

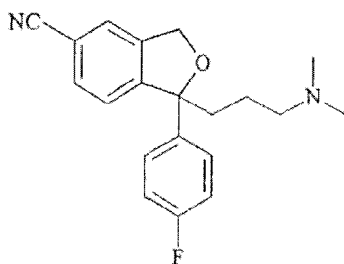
Vynález sa týka spôsobu prípravy dobre známeho antidepresívneho liečiva citalopramu, 1-[3-(dimetyl-amino)propyl]-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofurán-karbonitrilu.

5

Doterajší stav techniky

Citalopram je dobre známe antidepresívne liečivo, ktoré je na trhu už niekoľko rokov a má nasledujúcu štruktúru

10



(I).

Citalopram je selektívny, centrálné pôsobiaci inhibítor reabsorpcie serotonínu (5-hydroxytryptamín; 5-HT), a preto má antidepresívne účinky. Antidepresívna účinnosť tejto látky sa opisuje vo viacerých publikáciách, napríklad v J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 6, 277 až 295 (1982) a A. Graven, Acta Psychiatr. Scand. 75, 478 až 486 (1987). Táto zlúčenina sa ďalej opisuje v EP-A 474 580 ako látka, ktorá je účinná pri liečbe demencie a mozgovo-cievnych porúch.

15

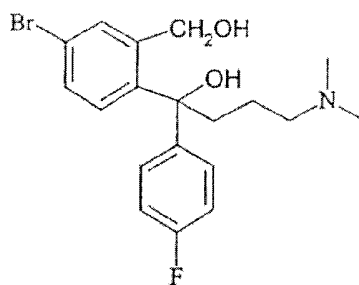
Citalopram bol prvý raz opísaný v DE 2 657 271, ktorý zodpovedá patentu USA 4 136 193. Tento patentový spis opisuje jeden spôsob prípravy citalopramu a naznačuje ďalšie spôsoby, ktoré možno na prípravu citalopramu použiť.

20

Podľa opísaného spôsobu sa príprava uskutoční reakciou príslušného 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofurán-karbonitrilu s 3-(*N,N*-dimetylamino)propyl-chloridom v prítomnosti metylsulfinylmetidu ako kondenzačného činidla. Východisková látka sa pripravila z príslušného 5-bróm derivátu reakciou s kyanidom meďným.

25

Podľa iba vo všeobecnosti naznačeného spôsobu možno citalopram syntetizovať uzavretím kruhu cyklizáciou zlúčeniny vzorca (II)



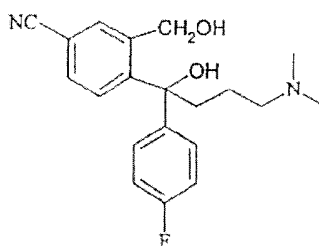
(II)

v prítomnosti dehydratačného činidla a následnou 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-fluórfenyl-magnéziiumchloridom alebo *N,N*-dimetylamino-propylmagnéziiumchloridom.

30

V patente USA 4 650 884 sa opisuje nový a neočakávateľný spôsob prípravy citalopramu, podľa ktorého sa medziprodukt vzorca (III)

35



(III)

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

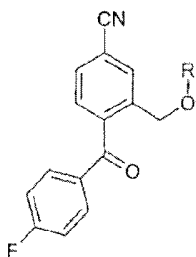
Ďalšie spôsoby prípravy sa opisujú v prihláškach medzinárodných patentov WO 98 019 511, WO 98 019 512 a WO 98 019 513. WO 98 019 512 a WO 98 019 513 sa týkajú spôsobov, pri ktorých sa 5-amino-, 5-karboxy- alebo 5-(*sek*-aminokarbonyl)ftalid podrobí dvom po sebe nasledujúcim Grignardovým reakciami, uzatvoreniu kruhu a premene výsledného 1,3-dihydroizobenzofuránového derivátu na zodpovedajúcu 5-kyano zlúčeninu, to znamená na citalopram. V prihláške medzinárodného patentu WO 98 019 511 sa opisuje spôsob prípravy citalopramu, v ktorom sa (4-substituovaný-2-hydroxymetylfenyl-(4-fluórfenyl)metanolová zlúčenina podrobila cyklizačnej reakcii a výsledný 5-substituovaný 1-(4-fluórfenyl-1,3-dihydro-izobenzofurán sa premenil na zodpovedajúci 5-kyano derivát, ktorý sa alkyloval (3-dimetylamino)propylhalogenidom na citalopram.

Spôsoby prípravy jednotlivých enantiomérov citalopramu sa opisujú v patente USA 4 943 590; z opisu je zrejmé, že uzatvorenie kruhu medziproduktu vzorca (III) možno uskutočniť cez nestály ester so zásadou.

Teraz sa neočakávane zistilo, že citalopram možno vyrábať novým výhodným a bezpečným spôsobom s využitím bežných východiskových materiálov.

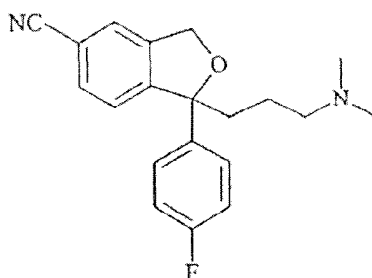
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob prípravy citalopramu, v ktorom sa na zlúčeninu všeobecného vzorca (IV)



(IV),

v ktorom R je C_{1-6} alkyl, acyl, C_{1-6} -alkylsulfonyl, pôsobí 3-(*N,N*-dimetylamino)propylmagnéziumhalogenidom, výhodne s 3-(*N,N*-di-metylamino)propylmagnéziumchloridom, čím sa získa citalopram vzorca (I)



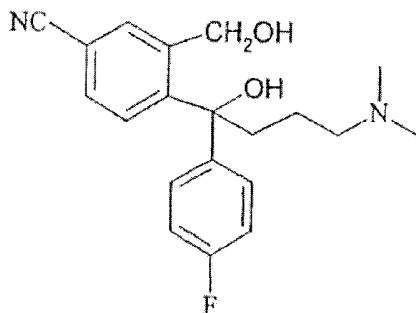
(I),

ktorý sa izoluje vo forme bázy alebo vo forme jej farmaceuticky prípustnej soli.

Z iného hľadiska vynález zahŕňa nový medziprodukt všeobecného vzorca (IV).

Z ďalšieho hľadiska vynález sa týka spôsobov prípravy medziproduktu všeobecného vzorca (IV).

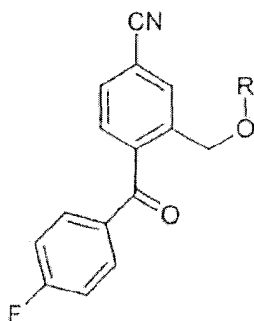
5 Ešte z iného hľadiska vynález zahŕňa použitie zlúčenín všeobecného vzorca (IV) na prípravu racemickej zlúčeniny vzorca (III)



(III).

10 Ešte z iného hľadiska sa vynález týka antidepresívneho farmaceutického prostriedku, obsahujúceho citalopram, pripravený spôsobom podľa tohto vynálezu.

Podľa tohto vynálezu sa citalopram získa spôsobom, ktorý zahŕňa jednostupňovú Grignardovu reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), kde R je C₁-C₆-alkyl, acyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl alebo arylsulfonyl



(IV).

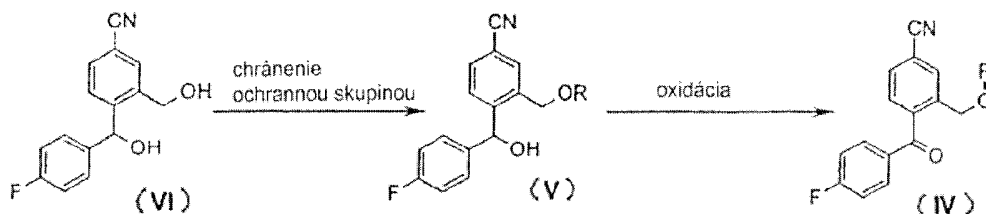
15

Produkt uvedenej Grignardovej reakcie neočakávane spontánne uzatvára kruh (cyklizuje) priamo na citalopram a preto reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) s Grignardovým činidlom vedie k citalopramu v jednom reakčnom kroku.

Podľa tohto vynálezu možno zlúčeniny vzorca (IV) pripraviť tromi rôznymi spôsobmi.

20

Jeden z týchto spôsobov zahŕňa ochranu hydroxymetylalkoholu (4-kyano-2-hydroxymetylphenyl)(4-fluór-fenyl)metanolu vzorca (VI)



25

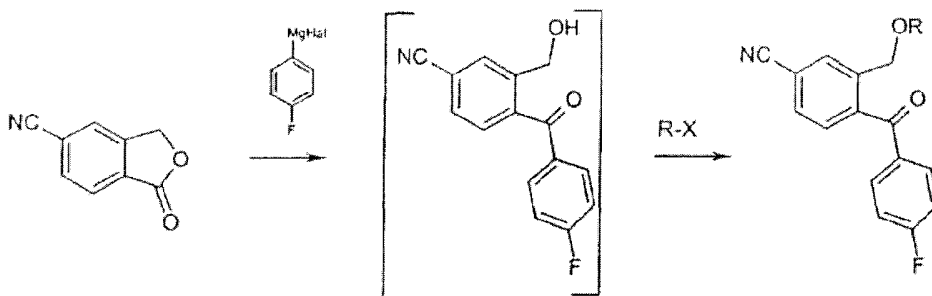
a následne oxidáciu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), pričom R je C₁-C₆-alkyl, acyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl alebo arylsulfonyl.

Uvedenú oxidáciu zlúčenín všeobecného vzorca (V) možno uskutočniť ktorýmkoľvek bežným oxidačným činidlom, výhodne Na₂WO₄.

Východiskovú látku na prípravu zlúčeniny vzorca (VI) možno pripraviť podľa opisu v prihláške medzinárodného patentu PCT/DK97/00 511.

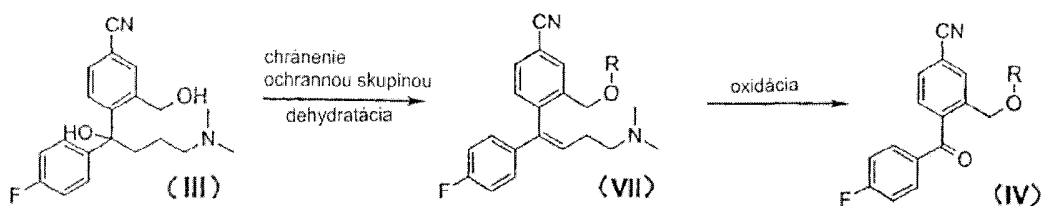
Iný spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (IV) zahŕňa reakciu 5-kyanoftalidu so 4-fluórfenylmagnéziuhalogenidom, výhodne so 4-fluórfenylmagnéziumbromidom; nasleduje reakcia s R-X, kde R je určené skôr a C je vymeniteľná skupina, výhodné X je pivaloylchlorid, 3,5-dimetoxybenzoylchlorid, metyljodid, etylbromid, tosylchlorid, Me₂SO₄ alebo MeSO₂Cl.

Reakciu možno znázorniť nasledovne:



Východiskovou látkou je 5-kyanoftalid, ktorý možno pripraviť podľa opisu v: Tiroufflet J., Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 35 (1959).

V treťom spôsobe prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) sa jeden z enantiomérov zlúčeniny vzorca (III), to znamená R-enantiomér, chráni ochrannou skupinou a dehydratuje za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VII), ktorá sa oxiduje na ketón všeobecného vzorca (IV).



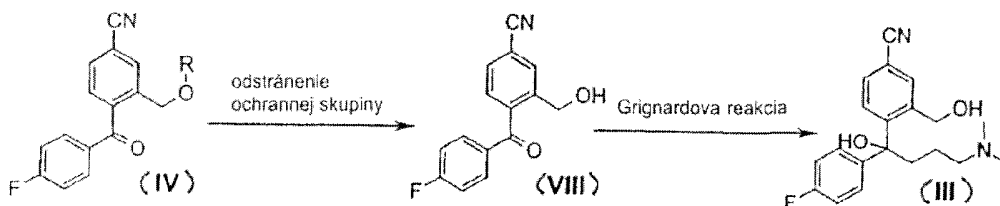
Týmto spôsobom možno na prípravu racemického citalopramu použiť R-enantiomér vzorca (III).

Oxidačné štiepenie zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) sa uskutoční oxidáciou, výhodne s MnO₄⁻ (manganistanmi) alebo ozónom, RuCl₃, OsO₄.

Na trhu je citalopram ako antidepresívne liečivo vo forme racemátu; v blízkej budúcnosti bude na trh ale uvedený účinný S-enantiomér citalopramu.

Účinný S-enantiomér citalopramu možno pripraviť zo zlúčeniny vzorca (III) oddelením S-enantioméru a R-enantioméru a následnou cyklizáciou S-enantioméru, ako sa opisuje v patente USA 4 943 590. R-enantiomér zlúčeniny vzorca (III) po oddelení sa doteraz nevyužíval.

Podľa ďalšieho hľadiska tohto vynálezu sa po premene R-enantioméru zlúčeniny vzorca (III) na opticky neaktívnu zlúčeninu vzorca (IV) sa z tejto môže pripraviť racemická zlúčenina vzorca (III):



Uvedená racemická zlúčenina vzorca (III) sa môže deliť na opticky aktívne enantioméry spôsobom, ktorý sa opisuje v patente USA 4 943 590 a získaný S-enantiomér zlúčeniny vzorca (III) sa použije na prípravu S-citalopramu. R-enantiomér zlúčeniny vzorca (III) možno znova recyklovať v opísanom výrobnom cykle.

Týmto spôsobom možno R-enantiomér vzorca (III) premeniť na S-citalopram.

Ďalšie reakčné podmienky, rozpúšťadlá a podobne na opísané reakcie sú bežné na tento typ reakcií a skúsený odborník ich môže ľahko určiť.

V tomto opise a nárokoch sa používa výraz C₁₋₆alkyl, ktorý znamená nerozvetvenú alebo rozvetvenú alkylovú skupinu, ktorá má od jedného do šiestich (vrátane) atómov uhlíka, ako je skupina metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2,2-dimetyl-1-etyl a 2-metyl-1-propyl.

Výraz aryl označuje mono- alebo bicyklickú uhlíkovú aromatickú skupinu, ako je fenyl a naftyl, najmä fenyl, alebo na kruhu substituovaný fenyl.

Výraz heteroaryl sa týka mono- alebo bicyclickej heterocyklickej aromatickej skupiny, ako je indolyl, tienyl, pyrimidyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, pyridyl a furanyl, najmä pyrimidyl, indolyl a tienyl.

Výraz acyl sa používa vo význame C₁₋₆alkylkarbonylovej, alebo arylkarbonylovej alebo heteroarylkarbonylovej skupiny, pričom C₁₋₆alkyl a aryl a heteroaryl sú určené skôr.

Halogén znamená chlór, bróm alebo jód.

Výhodná vymeniteľná skupina znamená halogenid alebo sulfonát.

Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu R znamená acyl, výhodne pivaloyl, acetyl alebo voliteľne substituovaný benzoyl.

Uvedenú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) možno použiť vo forme voľnej zásady, alebo vo forme farmaceuticky prípustnej adičnej soli s kyselinou. Ako adičné soli s kyselinami možno použiť soli, tvorené s organickými alebo anorganickými kyselinami. Príklady týchto adičných solí s kyselinami zahŕňajú soli tvorené s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, šťaveľovou, bismetylénsalicylovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, hydroxyfenyloctovou, škoricovou, citrónovou, asparágovou, stearovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzén-sulfónovou a teofylinoctovou, ako aj s 8-halogénteofylínmi, napríklad s 8-bróm-teofylínom. Príkladmi anorganických adičných solí sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou.

Adičné soli zlúčenín s kyselinami možno pripraviť spôsobmi, ktoré sú v odbore známe. Zásada reaguje alebo s vypočítaným množstvom kyseliny v prostredí rozpúšťadla miesiteľného s vodou, napríklad v acetóne alebo etanole a následne sa izoluje soľ skoncentrovaním a ochladením, alebo sa zásada zmieša s nadbytkom kyseliny v prostredí rozpúšťadla nemiesiteľného s vodou, napríklad v prostredí etyléteru, octanu etylatého alebo dichlórmetánu, pričom sa soľ vylučuje spontánne.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu možno podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom a v akejkoľvek vhodnej forme, napríklad perorálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov alebo sirupov, alebo parenterálne vo forme zvyčajných sterilných injekčných roztokov.

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

Roztoky na injekcie možno pripraviť rozpustením účinnej zložky a prípustných prísad v časti rozpúšťadla pre injekcie, výhodne v sterilnej vode, upravením roztoku na vyžadovaný objem prostriedku, sterilizáciou roztoku a naplnením do vhodných ampuliek alebo liekoviek. Možno pridať akúkoľvek bežne používanú prísadu, napríklad na úpravu osmotického tlaku, konzerváciu, antioxidanty a podobné.

V ďalšom sa vynález bližšie objasňuje pomocou nasledujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxymetyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

Do roztoku (4-kyano-2-hydroxymetyl)fenyl(4-fluórfenyl)metanolu (9,2 g, 0,037 molu) a trietylamínu (4,0 g, 0,04 molu) sa za miešania pridal pivaloylchlorid (4,2 g, 0,039 molu). Reakčná zmes sa 60 minút miešala a potom sa naliala na ľad, extrahovala dietyléterom (2 x 75 ml), sušila (bezvodým síranom horečnatým) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala bezfarebná olejovitá látka (12,0 g). Získaná látka sa chromatograficky čistila (elučné činidlo hexán/octan etylnatý 1 : 9), čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (8,2 g, 70 % teoretického výťažku).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,1 (s, 9H); 5,15 (m, 2H); 6 (široký s, 1H); 6,25 (d, J = 6 Hz, 1H); 7,1 až 7,2 (m, 2H); 7,3 až 7,4 (m, 2H); 7,7 až 7,9 (m, 3H).

Príklad 2

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

Do roztoku 5-kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxymetyl]benzylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej (8,0 g, 0,025 molu) v octane etylnatom (20 ml) sa za miešania pridal roztok peroxidu vodíka (30 %-ný vodný roztok, 10 g, 0,079 molu), $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,15 g, 0,0005 molu) a (*n*-oktyl) $_3\text{NCH}_3 \cdot \text{HSO}_4$ (0,23 g, 0,0005 molu). Zmes sa potom 4 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom; potom sa nechala vychladnúť na teplotu miestnosti a naliala sa do zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, extrahovala dietyléterom (2 x 50 ml), sušila (bezvodým síranom horečnatým) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená ketónová zlúčenina (7,8 g, 97,5 % teoretického výťažku).

Príklad 3

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-but-1-enyl]benzylester kyseliny octovej a soľ s kyselinou šťaveľovou

Postup 3A

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymetylbenzonitrilu (72 g, 0,21 molu) v acetonitrile (438 g) sa po kvapkách za miešania pri teplote 20 °C pridal anhydrid kyseliny octovej (103 g, 1 mol). Po ukončení pridávania anhydridu sa po kvapkách pridal trimetylsilylchlorid (5,5 g, 0,05 molu) (exotermická reakcia, teplota vzrástla z 20 na 28 °C) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridala koncentrovaná kyselina sírová (14,5 g, 0,14 molu) a zmes sa 30 minút zahrieva na 50 °C (HPLC preukázala úplnosť reakcie). Po ochladení reakčnej zmesi sa zmes skoncentrovala pri zníženom tlaku a neutralizovala vodným roztokom amoniaku (23 %-ným) a extrahovala toluénom (2 razy). Organická fáza sa sušila (MgSO_4) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlooranžovej olejovitej látky (69,5 g, 85 % teoretického výťažku).

Produkt sa charakterizoval po premene na soľ s kyselinou šťaveľovou. Teplý roztok kyseliny šťaveľovej (1 g, 0,0177 molu) v metanole (50 ml) sa pridal do miešaného roztoku v nadpise uvedenej alkénovej zlúčeniny (6,63 g, 0,0173 molu) v metanole (50 ml). Zmes sa nechala vychladnúť, vylúčený kryštalický podiel sa izoloval filtráciou (7,4 g) a premyl studeným metanolom (10 ml). Teplota topenia produktu bola 168 °C.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,9 (s, 3H); 2,2 (m, 2H); 2,62 (s, 6H); 3,1 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); 4,8 (s, 2H); 6,35 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 7,1 až 7,25 (m, 4H); 7,42 (d, $J = 7$ Hz, 1H); 7,9 až 8 (m, 2H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 20,35 24,98, 42,16, 55,54, 62,51, 111,17, 115,25, 115,59, 118,51, 124,85, 128,0, 128,18, 131,32, 132,43, 132,73, 135,65, 135,99, 138,68, 142,9, 164,72, 169,96.

Analýza

počítané zloženie pre $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$:	63,14 % C,	5,53 % H,	6,14 % N;
stanovené	63,1 % C,	5,58 % H,	6,12 % N.

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-but-1-enyl]benzylester kyseliny octovej

Postup 3B

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxy-metyl-benzonitrilu (1 000 g, 2,9 molu) v acetonitrile (1 000 g) sa po kvapkách za miešania pri teplote 20 °C pridal anhydrid kyseliny octovej (1 112 g, 10,8 molov). Exotermická reakcia zvýšila teplotu reakčnej zmesi z 20 na 50 °C. Potom sa do reakčnej zmesi pridala koncentrovaná kyselina sírová (300 g, 3 moly) a zmes sa 3 hodiny zahrieva na 50 °C (HPLC preukázala úplnosť reakcie). Po ochladení sa reakčná zmes skoncentrovala pri zníženom tlaku a neutralizovala vodným roztokom amoniaku (25 %-ným) a extrahovala toluénom (2 razy). Organická fáza sa sušila (MgSO_4) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlooranžovej olejovitej látky (1 023 g, 92 % teoretického výťažku).

Príklad 4

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)but-1-enyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej a soľ s kyselinou šťaveľovou

Postup 4A

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxy-metyl-benzonitrilu (72 g, 0,21 molu) a trietylamínu (25,0 g, 0,247 molu) v acetonitrile (438 g) sa po kvapkách za miešania pri teplote 20 °C pridal roztok pivaloylchloridu (26,0 g, 0,215 molu). Po 60 minútach miešania sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridala koncentrovaná kyselina sírová (40 ml) a zmes sa 180 minút zahrieva na 70 °C. Po ochladení sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom amoniaku (25 %-ným) a extrahovala dietyléterom. Organická fáza sa sušila (MgSO_4) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej olejovitej látky (82 g, 96 % teoretického výťažku).

SK 287139 B6

Produkt bol charakterizovaný po premene na soľ s kyselinou šťaveľovou (acetón). Teplota topenia produktu bola 188 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,07 (s, 9H); 2,2 (m, 2H); 2,6 (s, 6H); 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 4,725 (d, J = 12 Hz, 1H); 4,85 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,3 (t, J = 6,3 Hz, 1H); 7,1 až 7,3 (m, 4H); 7,42 (d, J = 7 Hz, 1H); 7,9 až 8 (m, 2H).

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 25,1 26,71, 42,3, 55,67, 62,55, 111,21, 115,3, 115,64, 128,17, 131,33, 132,28, 136,13, 138,58, 142,76 164,4.

Analýza

počítané zloženie pre C₂₇H₃₁N₂O₆F: 65,04 % C, 6,28 % H, 5,62 % N;
stanovené 64,86 % C, 6,63 % H, 5,60 % N.

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)but-1-enyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej a soľ s kyselinou chlorovodíkovou

Postup 4B

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxy-metyl-benzonitrilu (85,5 g, 0,21 molu) v acetonitrile (290 ml) sa po kvapkách za miešania pri teplote 0 °C pridal roztok pivaloylchloridu (30,1 g, 0,25 molu). Po 60 minútach miešania sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridala koncentrovaná kyselina sírová (32,5 g, 0,33 molu) a po ukončení pridávania kyseliny sa zmes 180 minút zahrieva na 70 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pri zníženom tlaku odstránil acetonitril (220 ml) a reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom amoniaku (23 %-ným) a extrahovala dietyléterom. Organická fáza sa sušila (MgSO₄) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme ružovej olejovitej látky (102,1 g).

Roztok v nadpise uvedeného alkénu (II) (50,0 g, 0,11 molu) v metanole sa za miešania pridal do bezvodného roztoku HCl v metanole (200 ml). Po 30 minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstránilo pri zníženom tlaku. Pridal sa dietyléter a vylúčený biely podiel sa oddelil filtráciou, premyl dietyléterom, čím sa získal hydrochlorid v nadpise uvedenej zlúčeniny (48,1 g). Produkt mal teplotu topenia 165 °C.

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)but-1-enyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej, hydrogensulfát

Postup 4C

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxy-metyl-benzonitrilu (85,5 g, 0,21 molu) v acetonitrile (290 ml) sa po kvapkách za miešania pri teplote 0 °C pridal roztok pivaloylchloridu (29 g, 0,24 molu). Po 60 minútach miešania sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridala koncentrovaná kyselina sírová (32,5 g, 0,33 molu) a po ukončení pridávania kyseliny sa zmes 180 minút zahrieva na 70 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pri zníženom tlaku odstránil acetonitril, pridal sa toluén (200 ml) a opäť sa odstránil pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme ružovej olejovitej látky (112,4 g).

5-Kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)but-1-enyl]benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej, hydrochlorid

Postup 4D

Do roztoku 4-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxy-metyl-benzonitrilu (21,35 g, 0,052 molu) v acetonitrile (21,35 g) sa po kvapkách za miešania pri teplote miestnosti pridal roztok pivaloylchloridu (7,6 g, 0,063 molu). Po ukončení pridávania sa pridal roztok metánsulfonylchlorid (6,1 g, 0,053 molu) v CH₂Cl₂ (50 ml), potom sa pridal trietylamin (10,6 g, 0,105 molu). Reakčná zmes sa ešte 30 minút miešala, naliala do vody, extrahovala CH₂Cl₂, organická fáza sa sušila (MgSO₄) a skoncentrovala pri zníženom tlaku. Výsledný olej sa potom rozpustil v bezvodnom etanole/HCl, skoncentroval pri zníženom tlaku, spracoval s dietyléterom a filtroval, čím sa získala uvedená soľ alkénu ako hydrochlorid (22,6 g, 98 % teoretického výťažku).

Príklad 5

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

Postup 5A

Do roztoku hydrochloridu alkénu 5-kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-but-1-enyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej (165 g, 0,337 molu) v H₂O (1 100 ml) sa pridal roztok manganistanu sodného vo vode (40 %) (3,7 molu) takou rýchlosťou, aby sa reakčná teplota udržiavala medzi 45 a 50 °C.

Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechala vychladnúť na teplotu miestnosti a filtrovala. Tuhý podiel na filtri sa premyl studenou vodou (3 x 150 ml), rozmiešal sa v acetóne (2 000 ml), odfiltroval; odparením sa získal surový ketón, ktorý sa čistil filtráciou stĺpcom oxidu kremičitého (elučné činidlo hexán : octan etylnatý 8 : 2). Týmto spôsobom sa získal v nadpise uvedený ketón vo forme čistej zlúčeniny (82 g, 75 % teoretického

5

výťažku), ktorá mala teplotu topenia 81 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,9 (s, 9H); 5,1 (s, 2H); 7,35 až 7,5 (m, 3H); 7,65 (d, J = 7 Hz, 1H); 7,8 až 7,9 (m, 2H); 8,0 (m, 1H); 8,1 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 26,5, 63,01, 113,183, 116,0, 116,36, 118,02, 129,35, 132,19, 132,58, 133,03, 133,018, 133,34, 135,98, 141,7, 163,62, 167,65, 176,87, 193,94.

10

Analýza

počítané zloženie pre C ₂₀ H ₁₈ NO ₃ F:	70,79 % C,	5,35 % H,	4,13 % N;
stanovené	70,49 % C,	5,30 % H,	4,07 % N.

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

15

Postup 5B

Roztokom 5-kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-but-1-enyl]-benzyl-esteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej (38,0 g, 0,093 molu) v H₂O (1 300 ml) a HCl (70 ml), pričom sa priebeh reakcie sledoval HPLC. Počas reakcie sa vylučovala biela zrazenina. Po ukončení reakcie sa biely tuhý podiel oddelil filtráciou, premyl vodou a sušil pri zníženom tlaku, čím sa získal v nadpise uvedený ketón vo forme čistej zlúčeniny (22,5 g, 72 % teoretického výťažku).

20

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

25

Postup 5C

Do roztoku suspenzie alkénu 5-kyano-2-[4-dimetylamino-1-(4-fluórfenyl)-but-1-enyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej, H₂SO₄ (11,0 g, 0,022 molu) vo vode (250 ml) a octane etylnatom (100 ml) sa pridal jodistan sodný (30 g, 0,14 molu) a hydrát RuCl₃ (0,35 g). Suspenzia sa 16 hodín intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Suspenzia sa potom filtrovala vrstvou oxidu kremičitého. Organická fáza sa oddelila a premyla vodou (50 ml). Odparením rozpúšťadla vo vákuu sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitej látky, ktorá stáťim kryštalizovala. Výťažok produktu bol 7,4 g (99 % teoretického výťažku).

30

Príklad 6

5-Kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

35

Roztok 4-fluórfenylmagnéziumbromidu, pripravený z 4-fluórbrombenzénu (19,2 g, 0,11 molu) a horčíkových triesok (3,2 g, 0,13 molu) v suchom THF (100 ml) sa po kvapkách pridával do suspenzie 5-kyanoftalidu (15,9 g, 0,1 molu) v suchom THF (150 ml). Teplota reakčnej zmesi sa udržiavala pod 5 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes miešala ešte cez noc pri teplote miestnosti.

Do reakčnej zmesi sa pridal pivaloylchlorid (13,3 g, 0,11 molu) a teplota zmesi sa 2 hodiny udržiavala na 60 °C. Výsledný roztok sa pridal do nasýteného roztoku chloridu amónneho (100 ml, vodný roztok) s ľadom (50 g). Potom sa pridal dietyléter a po oddelení fáz sa organická fáza premyla vodným roztokom hydroxidu sodného ((c_{NaOH} = 0,1 mol.dm⁻³) (2 x 100 ml) a vodou (100 ml), sušila nad MgSO₄. Odparením rozpúšťadiel sa získala v nadpise uvedená zlúčenina v surovom stave (29,8 g, 88 % teoretického výťažku) vo forme oleja, ktorý sa považoval za dostatočne čistý na použitie v ďalšej reakcii.

40

45

Čistá forma sa získala kryštalizáciou z prostredia octanu etylnatého a *n*-heptánu (1 : 9). V nadpise uvedená zlúčenina sa získala vo forme takmer bielych kryštálov.

Príklad 7

1-(3-Dimetylamino-propyl)-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-izobenzofurán-5-karbonitril a jeho soľ s kyselinou šťaveľovou

50

Do roztoku 5-kyano-2-[1-(4-fluórfenyl)-metanoyl]-benzylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej (28,5 g, 0,084 molu) v bezvodom THF (150 ml) pri 0 °C sa pridal roztok 3-(*N,N*-dimetylamino)propylmagnéziunchloridu (2,2 ekvivalenty) a priebeh reakcie sa sledoval pomocou HPLC. Po hodine miešania pri 0 °C sa pridal nasýtený roztok chloridu amónneho a zmes sa extrahovala octanom etylnatým, sušila (bezvodým síranom sodným) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitej látky (28,0 g čistoty 87 % podľa HPLC). Soľ s kyselinou šťaveľovou sa získala kryštalizáciou z prostredia acetónu.

55

Príklad 8

4-[1-(4-Fluór-fenyl)-metanoyl]-3-hydroxymetyl-benzonitril

Ketón 5-kyano-2-[1-(4-fluór-fenyl)-metanoyl]-benzylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej (20 g, 0,061 molu) sa pridal do čerstvo pripraveného metanolátu sodného (sodík 0,25 g, v 100 ml metanolu) a pri teplote miestnosti sa reakčná zmes miešala až kontrola pomocou HPLC preukázala úplné odstránenie ochrannej skupiny. Metanol sa potom odstránil pri zníženom tlaku, zvyšok sa rozpustil v MTBE, premyl nasýteným roztokom chloridu amónneho a sušil ($MgSO_4$); skoncentrovaním pri zníženom tlaku sa získal ketón v nadpise uvedenej zlúčeniny bez ochrannej skupiny (14,6 g).

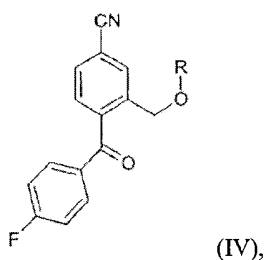
10 Príklad 9

4-[4-Dimetylamino-1-(4-fluór-fenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxymetyl-benzonitril

Do roztoku ketónu 4-[1-(4-fluór-fenyl)-metanoyl]-3-hydroxymetyl-benzonitrilu (15,0 g, 0,046 molu) v bezvodom THE pri 0 °C sa pridal roztok 3-(*N,N*-dimetyl-amino)propylmagnéziumchloridu (2,2 ekvivalenty) a priebeh reakcie sa sledoval HPLC. Po hodine pri 0 °C sa pridal nasýtený roztok chloridu amónneho a zmes sa extrahovala MTBE, sušila ($MgSO_4$) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitej látky (16,7 g, čistoty 85 %).

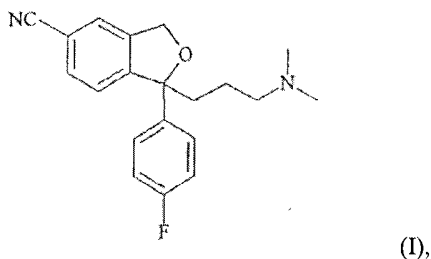
PATENTOVÉ NÁROKY

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



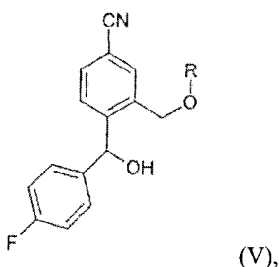
v ktorom R je acyl,

pôsobí 3-(*N,N*-dimetylaminopropyl)magnéziumhalogenidom, za vzniku citalopramu vzorca (I)



ktorý sa izoluje ako báza alebo ako jej farmaceuticky prípustná soľ.

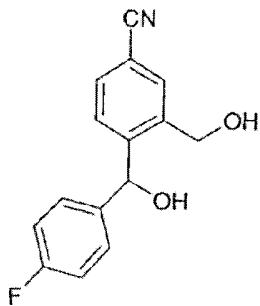
2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že medziprodukt všeobecného vzorca (IV) sa pripraví oxidáciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (V)



v ktorom R je určené v nároku 1.

3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (V) sa pripraví chránením hydroxymetylalkoholu (4-kyano-2-hydroxymetylphenyl)(4-fluórfenyl)metanolu vzorca (VI)

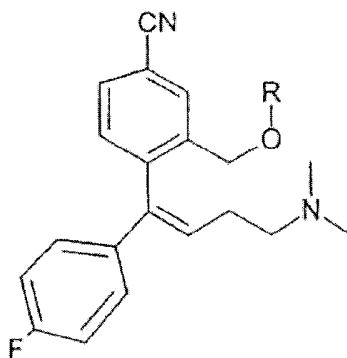
5



(VI).

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že medziprodukt všeobecného vzorca (IV) sa pripraví oxidačným štiepením príslušnej zlúčeniny všeobecného vzorca (VII)

10



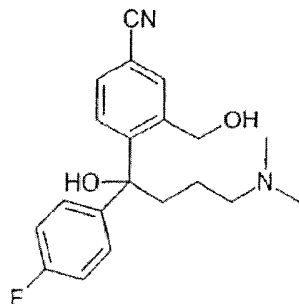
(VII),

v ktorom R je určené v nároku 1.

5. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že oxidačné štiepenie zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) sa uskutoční oxidáciou, výhodne s MnO_4^- (manganistanmi), alebo ozónom, RuCl_3 , OsO_4 .

15

6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 5, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že alkénový medziprodukt všeobecného vzorca (VII) sa pripraví chránením a dehydratáciou príslušnej zlúčeniny vzorca (III)



(III),

20

pričom zlúčenina vzorca (III) je *R*-enantiomér.

7. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že medziprodukt všeobecného vzorca (IV) sa pripraví reakciou 5-kyanoftalidu so 4-fluórfenyl-magnéziumhalogenidom, a následne s R-X, čím sa pripraví ketón všeobecného vzorca (IV), pričom R je určené v nároku 1 a X je vymeniteľná skupina.

25

8. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina vzorca (IV) reaguje s 3-(*N,N*-dimetylamino)propylmagnéziumchloridom.

9. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina vzorca (IV) sa pripraví reakciou 5-kyanofthalidu s 4-fluórfenyl-magnéziumbromidom.

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R je pivaloyl, acetyl alebo voliteľne substituovaný benzoyl.

5

10

Koniec dokumentu