



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70987

(13) C2

(51) 7 C07D307/87

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-ЦІАНОФТАЛІДУ

1

2

(21) 2001075226

(22) 26.01.2000

(24) 15.11.2004

(86) PCT/DK00/00032, 26.01.2000

(31) PA 1999 00128

(32) 29.01.1999

(33) DK

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Вебер Беат, СН

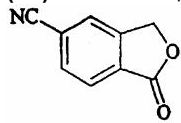
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) WO 9819513 A2, 14.05.1998

WO 9819511 A2, 14.05.1998

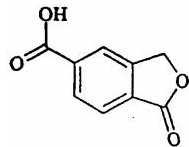
US 4650884 A, 17.03.1987

(57) 1. Спосіб одержання 5-ціанофталіду



, Формула IV

який містить взаємодію 5-карбоксифталіду



, Формула III

з дегідратуючим агентом і сульфонамідом формули  $H_2N-SO_2-R$  (формула V), де R означаєа)  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ -алкілокси, фенілокси,б) фенілокси, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ -алкілом, ціано, гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкокси, трифторметилом,нітро, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або ді- $C_{1-4}$ -алкіламіно, або

с) феніл, заміщений одним або більше електроновідвідними замісниками.

2. Спосіб за п.1, у якому використуваним дегідратуючим агентом є  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $SOBr_2$ ,  $POBr_3$ ,  $PBr_5$ ,  $SOI_2$ ,  $POI_3$ ,  $PI_5$  і оксалілхлорид.3. Спосіб за п.2, у якому використуваним дегідратуючим агентом є  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$  або  $PCl_5$ , переважно  $SOCl_2$ .4. Спосіб за будь-яким з пп.1-3, у якому використуваним сульфонамідом є сполука формули V, у якій R означає  $NH_2$ .

5. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, за яким реакцію здійснюють без виділення проміжного 5-галогенформілфталіду.

6. Спосіб за п.1 або 5, за яким реакцію здійснюють без розчинника.

7. Спосіб за п.1 або 5, за яким реакцію здійснюють у сульфолані або ацетонітрилі, переважно в сульфолані.

8. Спосіб за п.5, у якому 5-карбоксифталід піддають взаємодії із сульфамідом у присутності  $SOCl_2$  у сульфолані як розчинника.

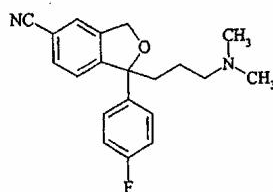
9. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, за яким проміжний 5-галогенформілфталід, що утворюється в результаті реакції 5-карбоксифталіду з дегідратуючим агентом, виділяють, а потім піддають взаємодії із сульфонамідом.

10. Спосіб за п.9, за яким реакцію здійснюють у сульфолані.

Цей винахід відноситься до нового способу одержання 5-ціанофталіду, який є проміжною сполукою, яку використовують для промислового одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу - циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

Попередній рівень

Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який існує в продажу вже протягом декількох років і який має наступну структуру:



Формула I

Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) центральної дії, що відповідно проявляє антидепресивну активність. Про антидепресивну актив-

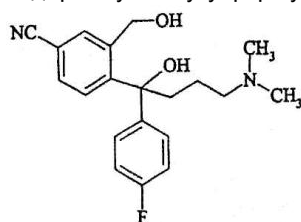
(13) C2

(11) 70987

(19) UA

ність даної сполуки повідомлялося в ряді публікацій, наприклад, J.Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat, 1982, 6, 277-295 та A. Graven, Ada Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486.

Циталопрам був отриманий способом, описаним у патенті США №4 650 884, відповідно до якого 5-ціанофталід піддають двом послідовним реакціям Гриньяра, тобто реакціям з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно, і одержану сполуку формули:



Формула II

піддають реакції замикання кільця шляхом дегідратації сильною кислотою.

Енантіомери циталопраму можуть бути одержані способом, описаним у патенті США №4 943 590, тобто шляхом розподілу енантіомерів проміжної сполуки формули II і здійснення енантіоселективного замикання кільця з одержанням потрібного енантіомера.

Таким чином, 5-ціанофталід є важливою проміжною сполукою для одержання циталопраму, і важливо одержувати дану сполуку необхідної якості зручним і рентабельним способом.

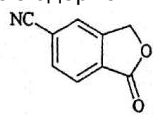
Спосіб одержання 5-ціанофталіду був раніше описаний у Bull. Soc. Sci. Bretagne, 1951, 26, 35 та Levy & Stephen, J.Chem. Soc. 1931, 867. Відповідно до цього способу 5-амінофталід перетворюють у відповідний 5-ціанофталід шляхом діазотування з наступною взаємодією з CuCN. 5-Амінофталід був одержаний з 4-амінофталіміду шляхом двостадійного відновлення.

Синтез деяких алкіл- і фенілнітрилів із хлорангідридів кислот описаний у Tetrahedron Letters, 1982, 23, 14, 1505-1508, і в Tetrahedron, 1998, 54, 9281.

Хоча ряд інших способів виявився невдалим, на цей час було знайдено, що 5-ціанофталід може бути отриманий з 5-карбоксифталіду з високим виходом зручним і рентабельним способом в одній судині.

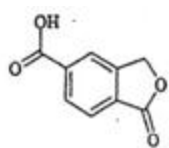
Опис винаходу

Відповідно, цей винахід забезпечує новий спосіб одержання 5-ціанофталіду



Формула IV,

який містить взаємодію 5-карбоксифталіду



Формула III,

з дегідратуєчим агентом і сульфонамідом формули  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  (формула V), де R означає

a)  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілокси, фенілокси,

b) фенілокси, заміщений галогеном,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, ціано, гідрокси,  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси, трифторметилом, нітро, зміню,  $\text{C}_{1-4}$ -алкіламіно або ди- $\text{C}_{1-4}$ -алкіламіно, або

c) феніл, заміщений одним або більш електронівідним замісником, з одержанням 5-ціанофталіду.

Може використовуватися будь-який придатний дегідратуєчий агент, і оптимальний агент легко може бути визначений фахівцем у даній галузі. Прикладами придатних дегідратуєчих агентів є  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOBr}_2$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PBr}_5$ ,  $\text{SOI}_2$ ,  $\text{POI}_3$ ,  $\text{PI}_5$  і оксалілхлорид. Переважно використовувати хлоровмісний агент, найбільш переважно  $\text{SOCl}_2$ .

Мається на увазі, що термін "електронівідний замісник" означає будь-який; замісник, що є досить електронівідним або електронівідтягуючим, щоб дозволити протікати реакції, такий як нітро, ціано, галоген, трифторметил або аміносильфоніл. 3,5-Динітрофеніл є прикладом такої фенільної групи, заміщеної електронівідними замісниками.

У способі згідно з винаходом 5-карбоксифталід взаємодіє з дегідратуєчим агентом з утворенням відповідного 5-галогенформіл-похідного, котре потім взаємодіє із сульфонамідом формули V, утворюючи 5-ціанофталід. Під час останньої реакції може бути необхідним присутність каталітичної кількості кислоти. 5-галогенформіл-похідне, при бажанні, може бути виділене перед подальшою реакцією. Однак, переважно реакцію здійснюють в одній судині без виділення 5-галогенформільної проміжної сполуки. Переважно реакція протікає через 5-хлорформілфталід.

Використовувані у процесі сульфонамідом формули V переважно є сульфамід, тобто сполука формули V, де R означає  $\text{NH}_2$ .

Реакцію здійснюють без розчинника або в придатному розчиннику, такому як сульфолан або ацетонітрил. Переважно в якості розчинника використовують сульфолан.

Таким чином, у кращому варіанті втілення винаходу, 5-карбоксифталід піддають взаємодії із сульфамідом у присутності  $\text{SOCl}_2$  у сульфолані в якості розчинника.

Реакцію здійснюють при підвищеній температурі. Коли в якості розчинника використовують сульфолан, реакцію переважно здійснюють при 120-150°C.

5-ціанофталід може бути виділений загальноприйнятим способом, наприклад, додаванням води, фільтруванням і наступним промиванням кристалів. За бажанням, може бути виконано додаткове очищення за допомогою перекристалізації.

Звичайно 1,0-2,0 еквівалента сульфаміду і дегідратуєчого агента, відповідно, вводять у реакцію з 1,0 еквівалентом 5-карбоксифталіду. Переважно використовують 1,0-1,2 еквіваленти сульфаміду.

За способом винаходу 5-ціанофталід одержують з високим виходом (більше приблизно 70%). Спосіб набагато більш зручний, ніж відомий спосіб, і використовує більш зручні і дешеві реагенти й умови. Крім того, завдяки тому, що процес здійснюється в одній судині, продуктивність його значно

збільшується, і, відповідно, істотно знижується вартість.

5-карбоксифталід, використовуваний як вихідний матеріал, може бути отриманий способами, описаними в патенті США №3 607 884 або в патенті Німеччини №2 630 927, тобто взаємодією концентрованого розчину терефталевої кислоти з формальдегідом у рідкому  $\text{SO}_3$ , або електрохімічним гідруванням тримелітової кислоти.

#### Приклади

Винахід далі ілюструється наступними прикладами.

#### Прикладі

##### 5-Ціанофталід

5-Карбоксифталід (50г, 0,28моль) і сульфамід (31г, 0,32моль) суспендують у сульфолані (150мл). Додають тіонілхлорид (41г, 0,34моль) і піднімають температуру до 130-140°C протягом 2 годин. При приблизно 90°C відбувається виділення газу. Суміші дають остигнутися до 90°C і додають воду (150мл). Температуру 85-90°C витримують протягом 15 хвилин, а потім розчин охолоджують до 35°C. Кристали відфільтровують і промивають водою (250мл). Зазначену в заголовку сполуку кристалізують з оцтової кислоти. Вихід: 34,5г, 77%. Початкова температура ДСК (DSC): 203°C. Чистота: 98,5% (рідинна хроматографія високого розділення (hplc, площа піка).  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500Мгц): 5,48 (2H, c), 8,03 (2H, c), 8,22 (1H, c).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125Мгц): 70,0, 116,1, 188,0, 126,0, 127,5, 129,0, 132,8, 147,7, 169,3.

#### Приклад 2

##### 5-Ціанофталід

Вологий 5-карбоксифталід (14кг, сухого приблизно 6,3кг, 35моль) суспендують у сульфолані (23,5кг). Воду видаляють азеотропно перегонкою з толуолом. Додають сульфамід (3,9кг, 41моль) і тіонілхлорид (5,8кг, 48моль) і піднімають температуру до 135-140°C протягом 5 годин. При приблизно 90°C відбувається виділення газу. Суміші дають остигнутися до 90°C і додають воду (21,3кг). Температуру 85-90°C витримують протягом 15 хвилин, а потім розчин охолоджують до 35°C. Кристали відфільтровують і промивають водою (14,2кг). Зазначену в заголовку сполуку кристалізують з оцтової кислоти. Вихід: 3,8кг, 68%. Чистота: 99,5% (hplc, площа піка).

#### Приклад 3

##### 5-Ціанофталід

5-Хлоркарбонілфталід (24,3г, 0,124моль) розчиняють у сульфолані (51г). Додають сульфамід (13,8г, 0,144моль) і піднімають температуру до 135°C протягом 3 годин. Приблизно при 90°C відбувається виділення газу. Суміші дають остигнутися і додають воду (100г). Температуру 85-90°C витримують протягом 5 хвилин і потім розчин охолоджують до 60°C. Кристали відфільтровують і промивають водою (60г) і оцтовою кислотою (30г). Потім зазначену в заголовку сполуку сушать у вакуумі. Вихід: 19г, 96%. Чистота: 98,2% (hplc, площа піка).