



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 62023

(13) C2

(51) 7 C07D307/87

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦИТАЛОПРАМУ

1

2

(21) 2001117897

(22) 19 11 1999

(24) 15 12 2003

(86) PCT/DK99/00643, 19 11 1999

(31) PA 1999 00921

(32) 25 06 1999

(33) DK

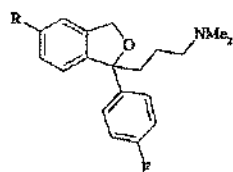
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Петерсен Ханс, DK, Рок Майкл Харолд, DK

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

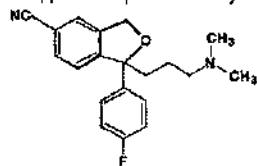
(56) US 4 136 193

(57) 1 Спосіб одержання циталопраму, під час якого здійснюють реакцію сполуки формули IV



(IV)

де R являє собою Cl або Br, із джерелом ціаніду у присутності нікелевого каталізатора і виділення відповідної 5-ціаносполуки, тобто циталопраму



(I)

у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі

2 Спосіб за п 1, де R являє собою хлор

3 Спосіб за п 1 або 2, де джерело ціаніду являє собою KCN, NaCN, Zn(CN)₂ або (R'₄N)CN, де R'₄

означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та які вибирають з водню та прямого або розгалуженого C₁₋₆ алкілу

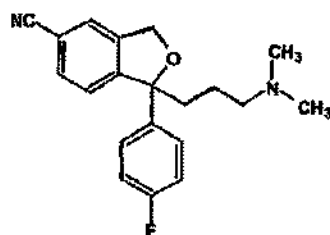
4 Спосіб за будь-яким з пп 1-3, де джерело ціаніду являє собою NaCN або KCN

5 Спосіб за будь-яким з пп 1-4, де нікелевий каталізатор являє собою Ni(PPh₃)₃ або (σ-арил)-Ni(PPh₃)₂Cl6 Спосіб за будь-яким з пп 1-5, де нікелевим каталізатором є нікелевий (0) комплекс, одержаний in situ перед реакцією ціанування відновленням нікелевого (II) попередника, такого як NiCl₂, металом, таким як цинк, магній або марганець, у присутності надлишку комплексних лігандів7 Спосіб за п 6, у якому нікелевий (II) попередник являє собою NiCl₂, металом є цинк, а комплексними лігандами є трифенілфосфіни8 Спосіб за п 1, у якому сполуку формули IV, де R являє собою Cl, вводять у реакцію з NaCN або KCN у присутності каталізатора Ni(PPh₃)₃9 Спосіб за п 8, у якому Ni(PPh₃)₃ одержують in situ перед реакцією ціанування відновленням NiCl₂ цинком у присутності надлишку комплексних трифенілфосфінових лігандів10 Спосіб за будь-яким з пп 1-9, у якому реакцію проводять у присутності каталітичної кількості Cu⁺ переважно у формі CuI11 Спосіб за будь-яким з пп 1-9, у якому реакцію проводять у присутності каталітичної кількості Zn²⁺

12 Спосіб за будь-яким з пп 1-11, у якому сполука формули IV являє собою S-енантіомер

Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу

Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який представлений на ринку протягом декількох років і має наступну структуру



Він є селективним інгібітором зворотного за-

(13) C2

(11) 62023

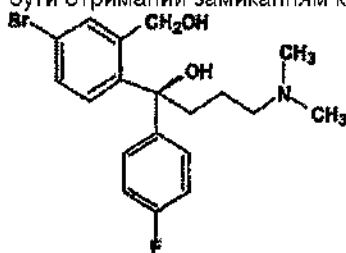
(19) UA

хоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT) центральної дії, що відповідно проявляє антидепресивну активність. У літературі мається кілька публікацій, що описують антидепресивну активність цієї сполуки, наприклад, J. Hyttel, *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 1982, 6, 277-295 і A. Gravem, *Ada Psychiatr Scand*, 1987, 75, 478-486. Крім цього, додатково виявлено, що ця сполука має ефективність при лікуванні деменції і церебрально-судинних захворювань, EP-A-474 580.

Уперше циталопрам був описаний у DE 2 657 013, що відповідає патенту США № 4 136 193. У зазначеному опублікованому патенті описано один із способів одержання циталопраму і приводиться схема іншого способу, який може використовуватися для одержання циталопраму.

Згідно з описаним способом відповідний 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил реагує з 3-(N,N-диметиламіно)пропілхлоридом у присутності метилсульфінілметиду в якості конденсуючого агента. Вихідну речовину одержують з відповідного 5-бромпохідного реакцією з ціанідом одновалентної міді.

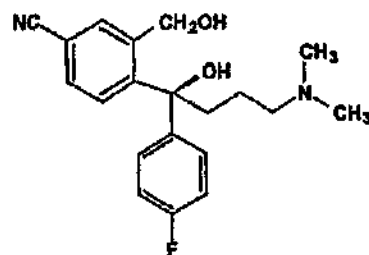
У відповідності зі способом, який був окреслений тільки в загальних рисах, циталопрам може бути отриманий замиканням кільця в сполуці



II

в присутності дегідратуючого агента з наступною заміною 5-бромогрупи на використання ціаніду одновалентної міді. Вихідну речовину формули II одержують з 5-бромфталіду шляхом здійснення двох послідовних реакцій Гріньяра, тобто з 4-фторфенілмагнійхлоридом I і N,N-диметиламінопропілмагнійхлоридом, відповідно.

Новий і несподіваний спосіб, а також проміжну сполуку для одержання циталопраму описано в патенті США № 4 650 884, згідно з яким проміжну сполуку формули



III

наражають на реакцію замикання кільця шляхом дегідратації в присутності концентрованої сірчаної кислоти з одержанням циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержують з 5-ціанфталіду двома послідовними реакціями Гріньяра, тобто з 4-фторфенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагній-галогенідом, відповідно.

Інші способи розкриті в міжнародних заявках

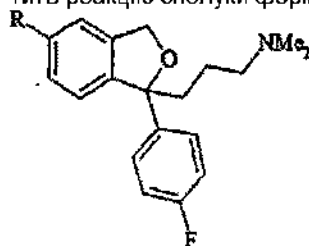
на патенти №№ WO 98019511, WO 98019512 і WO 98019513. Заявки № WO 98019512 і № WO 98019513 відносяться до способів, у яких 5-аміно-, 5-карбокси- або 5-(втор-амінокарбоніл)фталід піддають двом послідовним реакціям Гріньяра, реакції замикання кільця, та перетворенню отриманого похідного 1,3-дигідроізобензофурану у відповідну 5-ціаносполуку, тобто циталопрам. У міжнародній заявці на патент № WO 98019511 розкрито спосіб одержання циталопраму, у якому сполуку (4-заміщений-2-гідроксиметилфеніл)-(4-фторфеніл)метанол піддають реакції замикання кільця, та отриманий 5-заміщений 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, яке алкілюють (3-диметиламіно)пропілгалогенідом з одержанням циталопраму.

Нарешті, способи одержання індивідуальних енантіомерів циталопраму розкриті в патенті США № 4 943 590, з якого також випливає, що реакцію замикання кільця проміжної сполуки формули III можна здійснювати через утворення лабільного складного ефіру за допомогою основи.

Що стосується вищеписаних способів одержання циталопраму, то доведено, що процес, який включає заміну 5-бромогрупи на ціаногрупу, не дуже зручний у промисловому масштабі, оскільки він дає досить низький вихід, забруднений продукт і, особливо, через те, що важко відокремити отриманий циталопрам від відповідної 5-бромосполуки.

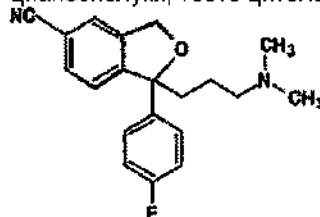
Було знайдено, що циталопрам може бути отриманий з високим виходом і дуже чистим продуктом шляхом нового каталітичного процесу, у якому 5-ціаногрупа замінює 5-бром- або 5-хлоргрупу в 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-6-ізобензофурані, уникаючи в такий спосіб трудомісткої технології старого способу ціанідного обміну.

Таким чином, цей винахід відноситься до нового способу одержання циталопраму, який містить реакцію сполуки формули IV



IV,

де R являє собою Cl або Br, із джерелом ціаніду, наприклад, KCN, NaCN або (R'₄N)CN, де R'₄ означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та які обирають з водню і прямого або розгалуженого C₁₋₆ алкілу, у присутності нікелевого каталізатора і виділення відповідної 5-ціаносполуки, тобто циталопраму.



I,

у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті винахід відноситься до вказаного способу, у якому сполука формули IV являє собою S-енантіомер

Згідно з іншим аспектом цей винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам, одержаний за способом винаходу

За способом цього винаходу циталопрам одержують у вигляді чистого продукту з високим виходом, знижуючи в такий спосіб вартість процесу очищення Крім того, реакцію можна здійснити в більш звичайних розчинниках при низькій температурі і малому надлишку CN⁻ у порівнянні з відомим процесом ціанообміну Спосіб має екологічні переваги в тому, що в ньому використовують лише невеликі кількості шкідливих речовин Нарешті, цей спосіб дає продукт поліпшеної кристалічності, що уможливорює легке перетворення його в бажані солі

Використовуванням джерелом ціаніду може бути будь-яке придатне джерело Кращими джерелами є KCN, NaCN або (R'₄N)CN, де R'₄ є таким, як визначено вище Джерело ціаніду використовують у стехіометричній кількості або в надлишку, переважно використовують 1-2 еквівалента на еквівалент вихідної речовини формули IV У якості R'₄N⁺ звичайно використовують (Bu)₄N⁺ Ціанідною сполукою є переважно NaCN або KCN, або Zn(CN)₂

Нікелевим каталізатором може бути будь-який придатний комплекс, який містить Ni(0) або Ni(II), що діє як каталізатор, такий як Ni(PPh₃)₃ або (σ-арил)-Ni(PPh₃)₂Cl і т д Нікелеві каталізатори та їх приготування описані в WO 96/11906, EP-A-613720 або EP-A-384392

В одному варіанті здійснення винаходу реакцію ведуть у присутності каталітичної кількості Cu⁺ або Zn²⁺

У найбільш кращому варіанті здійснення комплексу нікелю(0) готують *in situ* перед реакцією ціанування відновленням нікелевого(II) попередника, такого як NiCl₂ або NiBr₂, металом, таким як цинк, магній або марганець, у присутності надлишку комплексного ліганду, переважно трифенілфосфіну

Ni-каталізатор звичайно використовують у кількості 0,5 - 10, переважно 2 - 8, найбільш переважно приблизно 4 - 5% мол

Каталітичні кількості Cu⁺ і Zn²⁺, відповідно, означають субстехіометричні кількості, такі як 0,1 - 5, переважно 1 - 3% Може бути використано будь-яке звичайне джерело Cu⁺ і Zn²⁺ Cu⁺ переважно використовують у вигляді CuI, а Zn²⁺ звичайно використовують у вигляді солі Zn(CN)₂ або одержують *in situ* відновленням сполук нікелю (II) з використанням цинку

У кращому варіанті здійснення винаходу R являє собою хлор

У найбільш кращому варіанті здійснення винаходу сполука формули IV, де R являє собою Cl, вводять у реакцію з NaCN або KCN у присутності каталізатора Ni(PPh₃)₃, який одержують *in situ*, як описано вище

Проміжна сполука формули IV, де R являє собою бром або хлор, може бути одержана з бром- і хлорфталіду, відповідно, як описано в DE 2 657 013 і відповідному US 4 136 193

Реакцію можна проводити в будь-якому звичайному розчиннику, переважно в ацетонтрилі, пропіонтрилі, ТГФ і етилацетаті

Інші умови реакції, розчинники і т п є звичайними для таких реакцій і можуть бути легко визначені фахівцями

Сполука загальної формули I може застосовуватися у вигляді вільної основи або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі У якості кислотно-адитивних солей можуть застосовуватися солі органічних або неорганічних кислот Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленапіцілової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагенової, стеаринової, пальмітинової, ітаконної, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензопсульфонової і теофілінової кислот, а також 8-галогентеофілінів, наприклад, 8-бромотеофіліну Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної й азотної кислот

Кислотно-адитивні солі розглянутих сполук можуть бути отримані способами, відомими з рівня техніки Основа взаємодіє або з розрахованою кількістю кислоти в розчиннику, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням отриманої солі концентруванням і охолодженням, або з надлишком кислоти в розчиннику, який не змішується з водою, такому як діетиловий ефір, етилацетат або дихлорометан, з наступним спонтанним відділенням солі

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути введені будь-яким придатним способом і в будь-якій придатній формі, наприклад, перорально у вигляді таблеток, капсул, порошків або сиропів, або парентерально у вигляді звичайних стерильних розчинів для ін'єкцій

Фармацевтичні препаративні форми цього винаходу можуть бути одержані звичайними способами Так наприклад, таблетки можуть бути виготовлені змішуванням активного інгредієнта з звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами з наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли і т п Можуть використовуватися будь-які інші ад'юванти або барвники, ароматизатори, консерванти і т п за умови їхньої сумісності з активними інгредієнтами

Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчину для ін'єкцій, переважно в стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ім підхожих ампул або пляшечок Можуть бути додані будь-які підхожі добавки, які звичайно використовуються в даній галузі, такі як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо

Приклади

Далі цей винахід ілюструється наступними прикладами

Приклад 1

Циталопрам, оксалат

Суміш NiCl_2 (0,077 г, 0,006 моль) і трифенілфосфіну (0,63 г, 0,0024 моль) в ацетонітрилі (50мл) нагрівали в атмосфері азоту при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додали цинковий порошок (0,39г, 0,006моль) і перемішували протягом 15 хвилин перед тим, як додати розчин 1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-хлорфталану (5,0 г, 0,015 моль) в ацетонітрилі (25мл). Після перемішування протягом ще 10 хвилин додавали NaCN (0,32 г,

0,0065 моль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, охолодили, розбавили діетиловим ефіром і потім профільтрували через броунмільлерит. Фільтрат промили соляним розчином, висушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ацетоні (50 мл) і додавали при перемішуванні розчин щавлевої кислоти (1,35 г, 0,015 моль) в ацетоні (10 мл). Циталопрам, оксалат, виділили фільтрацією, потім перекристалізували з етанолу і висушили у вакуумі до чистого циталопраму, оксалату (3,4г, 55%)