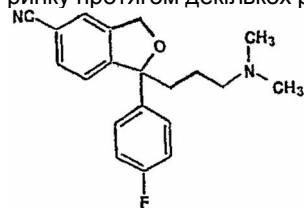


Цей винахід відноситься до способу отримання добре відомого Антидепресивного лікарського засобу циталопраму і проміжних продуктів, що використовуються в даному способі.

Передумови створення винаходу

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



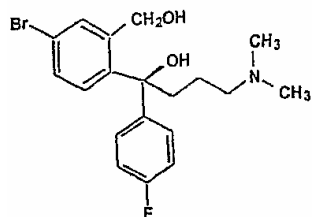
Формула I

Він являє собою селективний, діючий на центральну нервову систему, інгібітор зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптамін; 5-HT) та, відповідно, має антидепресивну активність. Антидепресивна активність цієї сполуки була описана в декількох публікаціях, наприклад, J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat, 1982, 6, 277-295 та A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. В подальшому було описано, що сполука показує результати при лікуванні деменції та церебрально-судинних захворювань, EP-A-474S80.

Циталопрам вперше був описаний в патенті Німеччини DE 2657013/ що відповідає патенту США №4136193. В даній патентній публікації описано отримання циталопраму одним способом, і в загальних рисах представлено другий спосіб, що може використовуватися для отримання циталопраму.

Згідно з описаним способом відповідний 1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил взаємодіє з 3-(N,N-диметиламіно)пропілхлоридом в присутності метилсульфінілметиду в якості конденсуючого агента. Початкову речовину одержували з відповідного 5-бромопохідного шляхом взаємодії з ціанідом одновалентної міді.

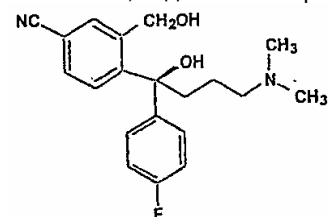
У відповідності зі способом, який був окреслений тільки в загальних рисах, циталопрам може бути отриманий замиканням кільця в сполуці



Формула II

в присутності дегідратуючого агента і наступною заміною 5-бромогрупи з використанням ціаніду одновалентної міді. Початкову речовину формули II одержують з 5-бромофталіду з використанням двох послідовних реакцій Грин'єра, тобто з 4-фторофенілмагнійхлоридом і N,N-диметиламінопропілмагнійхлоридом, відповідно.

Новий і несподіваний спосіб та проміжну сполуку для отримання циталопраму описано в патенті США №4650884, згідно з яким проміжну сполуку формули



Формула III

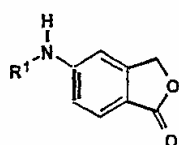
наражають на реакцію замикання кільця шляхом дегідrataції концентрованою сірчаною кислотою з отриманням циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержували з 5-ціанофталіду, використовуючи дві послідовні реакції Грин'єра, тобто з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно.

Нарешті, способи отримання індивідуальних енантіомерів циталопраму розкриті в патенті США №4943590, з якого також слідує, що замикання кільця в проміжній сполуці формули III може бути здійснено через лабільний складний ефір за допомогою основи.

Тепер несподівано було встановлено, що циталопрам може бути отримано за допомогою нового переважного і безпечного способу з використанням звичайних початкових речовин.

Таким чином, цей винахід відноситься до нового способу отримання циталопраму, який включає стадії:

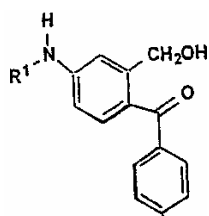
а) реакції сполуки формули IV



Формула IV,

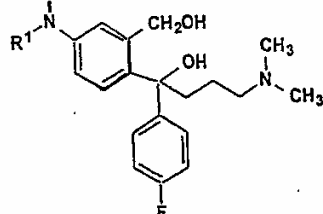
де R¹ - це H або C₁₋₆-алкілкарбоніл, з реактивом Грин'єра 4-галогенфторофенілу,

б) реакції отриманої сполуки формули V



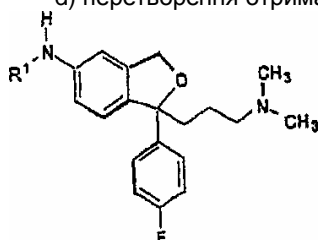
Формула V,

де R^1 має значення, як визначено вище, з реактивом Грин'єра 3-галоген-N,N-диметилпропіламіну, с) здійснення замикання кільця в отриманій сполуці формули VI



Формула VI,

де R^1 є таким, як визначено вище, і d) перетворення отриманої сполуки формули VII



Формула VII,

де R^1 є таким, як визначено вище, у відповідне 5-ціанопохідне, тобто циталопрам, який виділяють у вигляді основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули V.

В ще одному аспекті цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули VI.

В ще одному аспекті цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули VII.

Ще в одному аспекті цей винахід стосується антидепресивної фармацевтичної композиції, яка включає циталопрам, отриманий за способом згідно з цим винаходом.

В описі та формулі винаходу C_{1-6} -алкіл відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що має від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2,2-диметил-1-етил та 2-метил-1-пропіл.

Реактиви Грин'єра 4-галогенфторофенілу, які можуть використовуватися на стадії а), представляють собою галогеніди магнію, такі як хлорид, бромід або йодид. Переважно використовують бромід магнію. Реактиви Грин'єра 3-галоген-N,N-диметилпропіламіну, що можуть використовуватися, являють собою галогеніди магнію, такі як хлорид, бромід або йодид, переважно бромід магнію. Переважно, ці дві реакції здійснюють послідовно без виділення проміжного продукту.

Замикання кільця в сполуці формули VI здійснюють кислотою або, коли R^1 - це C_{1-6} -алкілкарбоніл, воно може альтернативно проводитися через лабільний складний ефір основою. Кислотне замикання кільця здійснюють дією неорганічної кислоти, такої як сірчана або фосфорна кислота, або органічної кислоти, такої як метилсульфонова, п-толуолсульфонова або трифторооцтова кислота. Основне замикання кільця здійснюють через лабільний складний ефір, такий як метансульфоновий, п-толуолсульфоновий, 10-камфорсульфоновий, трифторооцтовий або трифторометансульфоновий складний ефір з додаванням основи, такої як триетиламін, диметиламінін або піридин. Основну реакцію проводять в інертному розчинникові, переважно при охолодженні, зокрема, при приблизно 0°C , і переважно здійснюють як процес в одному реакторі, тобто як етерифікацію з одночасним додаванням основи.

Коли R^1 - це H, перетворення групи $R^1\text{-NH-}$ в ціаногрупу переважно проводять діазотуванням і наступною реакцією з CN^- . Найбільш переважно використовують NaNO_2 і CuCN та/або NaCN . Коли R^1 - це C_{1-6} -алкілкарбоніл, його спочатку наражають на гідроліз з отриманням в результаті відповідної сполуки, де R^1 - це H, яке перетворюють, як описане вище. Гідроліз може проводитися або в кислому, або в лужному середовищі.

Спосіб згідно з винаходом можна проводити з виділенням або без виділення проміжних сполук.

Спосіб згідно з винаходом також може проводитися для отримання активного (S)-енантіомера циталопраму. В-такому випадку сполуку формули VI поділяють на оптично активні енантіомери з використанням методики, аналогічної описаній в патенті США №4943590, одержуючи таким чином (S)-енантіомер сполуки формули VI, який використовують в реакції замикання кільця на стадії с). Таким чином, індивідуальні енантіомери проміжних сполук формул VI і VII, відповідно, охоплюються цими формулами.

Інші умови реакцій, розчинники тощо являють собою звичайні умови для таких реакцій і легко можуть бути визначені фахівцем в даній галузі.

Початкова речовина формули IV, де R^1 - це H, є комерційно доступною і може бути отримана добре відомими способами (Tirouflet J., Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1959, 35), і сполуки, в яких R^1 є ацилом, можуть бути отримані з аміносполуки (R^1 означає H) звичайним анулюванням.

В одному варіанті здійснення даного винаходу R^1 - це C_{1-6} -алкілкарбоніл, зокрема, метил-, етил-,

пропіл- або бутилкарбоніл.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R¹ - це H.

Сполуки загальної формули I можна використовувати у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. В якості кислотно-адитивних солей можуть використовуватися солі, утворені органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також 8-галогентеофілінів, наприклад, 8-бромотеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі цих сполук можуть бути отримані відомими в даній галузі способами. Основа взаємодіє або з розрахованою кількістю кислоти в розчинникові, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням цієї солі шляхом концентрування і охолодження, або з надлишком цієї кислоти в розчинникові, що не змішується з водою, такому як етиловий простий ефір, етилацетат або дихлорометан, з спонтанним виділенням солі.

Фармацевтичні композиції циталопраму можуть вводитися за будь-яким підходящим способом і в будь-якій підходящій формі, наприклад, перорально у вигляді таблеток, капсул, порошоків або сиропів або парентерально у вигляді звичайних стерильних розчинів для ін'єкцій.

Фармацевтичні композиції циталопраму можуть бути отримані за звичайними способами, відомими в даній галузі. Наприклад, таблетки можуть бути отримані змішуванням активного інгредієнта зі 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, камедь й т.ін. Можна використовувати будь-який інший ад'ювант або додаткові барвники, ароматизатори, консерванти й тощо, за умови що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчину для ін'єкцій, переважно стерильній воді, доведення розчину до необхідного об'єму, стерилізації розчину і заповнення підходящих ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які підходящі добавки, які звичайно використовуються в даній галузі, такі як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо.

Приклади

Спосіб цього винаходу ілюструється далі наступними прикладами.

Приклад 1

4-диетиламіно-1-(4-аміно-2-гідроксиметилфеніл)-1-(4-фторофеніл)бутан-1-ол.

Розчин 4-фторофенілмагнійброміду, отриманий з 4-фторобромобензолу (116г, 0,66 моль) і магнієвих стружок (20г, 0,8 моль) в сухому ТГФ (500мл), додають по краплям до суспензії 5-амінофталіду (30г, 0,2 моль) в сухому ТГФ (500мл). Температуру підтримують нижче 5°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом 0,5 годин при кімнатній температурі.

Другий розчин Грин'єра, отриманий з 3-диметиламінопропілхлориду (25г, 0,2 моль) і стружок магнію (6г, 0,25 моль) в сухому ТГФ (150мл), додають до реакційної суміші. Температуру підтримують нижче 5°C під час додавання. Перемішування продовжують протягом 0,5 години, після цього припиняють і залишають на ніч при температурі навколишнього середовища.

Реакційну суміш обробляють льодяною водою (1000мл) і оцтовою кислотою (60г). ТГФ випарюють у вакуумі. Водну фазу промивають етилацетатом (2x200мл). До водної фази додають NH₄OH з отриманням кінцевого рН 9. Водний шар екстрагують етилацетатом (2x200мл) і органічну фазу фільтрують і промивають водою (100мл). Випарювання розчинників у вакуумі залишає означену в заголовку сполуку (38,8г, 58%) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500МГц): 1,45-1,55 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 2,2 (6H, с), 2,27 (1H, м), 2,33 (2H, м), 2,43 (1H, м), 3,6-3,7 (2H, NH₂), 3,97 (1H, д, J=12,5Гц), 4,25 (1H, д, J=12,5Гц), 6,58 (1H, д, J=8Гц), 6,62 (1H, с), 6,95 (2H, т, J=8,5Гц), 7,25 (1H, д, J=8Гц), 7,45 (2H, дт, J=1,2Гц, J=8,5Гц).

5-аміно-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран.

Неочищений 4-диетиламіно-1-(4-аміно-2-гідроксиметилфеніл)-1-(4-фторофеніл)бутан-1-ол розчиняють в H₃PO₄ (60%, 140г) і нагрівають до 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливають в льодяну воду (1000мл). Додають NH₄OH з отриманням кінцевого рН 9. Водний шар екстрагують етилацетатом (2x200мл). Об'єднану органічну фазу фільтрують, промивають водою (100мл) і сушать (MgSO₄, 10г). Розчинник випарюють у вакуумі. Означену в заголовку сполуку одержують у вигляді масла.

¹H-NMP (CDCl₃, 250МГц): 1,3-1,5 (2H, м), 2,05-2,3 (10H, с+м), 3,6-3,7 (2H, NH₂), 5,0 (1H, с), 6,45 (1H, д, J=1,8Гц), 6,55 (1H, дд, J=8Гц, J=1,8Гц), 6,95 (2H, т, J=8,5Гц), 7,05 (1H, д, J=8Гц), 7,45 (2H, дт, J=1,2Гц, J=8,5Гц).

1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил.

5-аміно-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран (18г, 0,06 моль) розчиняють у воді (100мл) і H₂SO₄ (8мл). NaNO₂ (4,1г, 0,06 моль) розчиняють у воді (2,0мл) і додають по краплям при температурі нижче 5°C. Діазотований розчин перемішують протягом 0,5 годин при 0-5°C. РН доводять до 6,5 додаванням насиченого розчину Na₂CO₃. Цей розчин додають до суміші води (100мл) і толуолу (120мл), що містить CuCN (6г, 0,067 моль) і NaCN (10г, 0,2 моль) при 50-60°C. Перемішування продовжують протягом 0,5 годин. Фази поділяють і водну фазу додатково екстрагують толуолом (100мл). Об'єднану органічну фазу промивають NaCN (10% вод., 2x50мл). Розчинник видаляють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (етилацетат:н-гептан:триетиламін; 85:10:5) з отриманням означеної в заголовку сполуки (6г, 32%) у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250МГц): 1,35 (1H, м), 1,45 (1H, м), 2,1 (6H, с), 2,15-2,25 (4H, м), 5,12 (1H, д, $J=12,5\text{Гц}$), 5,18 (1H, д, $J=12,5\text{Гц}$), 7,00 (2H, т, $J=8,5\text{Гц}$), 7,4 (2H, т, $J=8,5\text{Гц}$), 7,45 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,5 (1H, с), 7,58 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$).

Приклад 2

4-диметнламіно-1-(4-ацетиламіно-2-гідроксиметилфеніл)-1-(4-фторофеніл)бутан-2-ол.

Розчин 4-фторофенілмагнійброміду, отриманий з 4-фторобромобензолу (11,6г, 0,067 моль) і магнієвих стружок (2г, 0,08 моль) в сухому ТГФ (50мл), додають по краплям до суспензії 5-ацетиламінофталіду (5г, 0,03 моль) в сухому ТГФ (50мл). Температуру підтримують нижче 5°C . Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом 0,5 годин при кімнатній температурі.

Другий розчин Гриньяра, отриманий з 3-диметиламінопропілхлориду (3,7г, 0,03 моль) і стружок магнію (0,87г, 0,036 моль) в сухому ТГФ (15мл), додають до реакційної суміші. Температуру підтримують нижче 5°C під час додавання. Перемішування продовжують протягом 0,5 години, після цього припиняють і залишають на ніч при температурі навколишнього середовища.

Реакційну суміш обробляють льодяною водою (100мл) і оцтовою кислотою (6 г). ТГФ випарюють у вакуумі. Водну фазу промивають етилацетатом (2х50мл). До водної фази додають NH_4OH з отриманням кінцевого рН 9. Водний шар екстрагують етилацетатом (2х50мл) і органічну фазу фільтрують і промивають водою (50мл). Випарювання розчинників у вакуумі залишає означену в заголовку сполуку (6,6г, 63%) у вигляді масла.

^1H Н-НМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500МГц): 1,15-1,22 (1H, м), 1,40-1,50 (1H, м), 2,02 (9H, с+с), 2,05 (1H, м), 2,13 (2H, м), 2,20 (1H, м), 3,95 (1H, д, $J=12,5\text{Гц}$), 4,48 (1H, д, $J=12,5\text{Гц}$), 7,05 (2H, т, $J=8,5\text{Гц}$), 7,14 (2H, дд, $J=8,5\text{Гц}$, $J=1,2\text{Гц}$), 7,47 (1H, д, $J=8\text{Гц}$), 7,58 (1H, с), 7,64 (1H, д, $J=8,5\text{Гц}$).