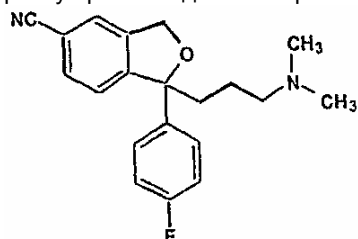


Цей винахід відноситься до способу отримання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

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



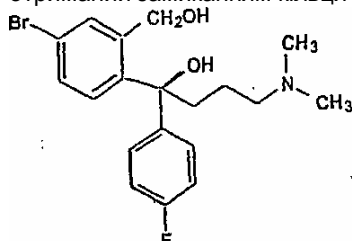
I

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. Psychiatr, 1982, 6, 277-295 та A. Gravem, Ada Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. В подальшому було описано, що сполука показує результати при лікуванні деменції та церебрально-судинних захворювань, EP-A-474580.

Циталопрам вперше був описаний в патенті Німеччини DE 2 657 013, що відповідає патенту США № 4 136 193. 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-бромпохідного шляхом взаємодії з ціанідом одновалентної міді.

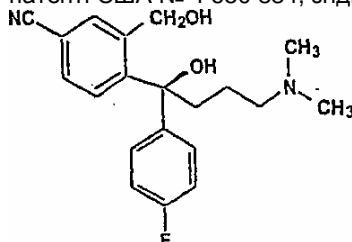
У відповідності зі способом, який був окреслений тільки в загальних рисах, циталопрам може бути отриманий замиканням кільця в сполуці



II

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

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



III

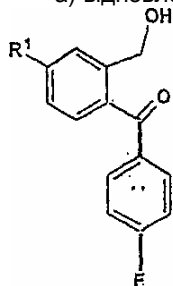
наражають на реакцію замикання кільця шляхом дегідратації сильною сірчаною кислотою з метою отримання циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержували з 5-ціанофталіду за допомогою двох послідовних реакцій Грин'єра, тобто з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно.

Нарешті, способи отримання індивідуальних енантіомерів циталопраму розкриті в патенті США № 4 943 590, 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 отриманий за допомогою нового переважного і безпечного способу з використанням звичайних початкових речовин.

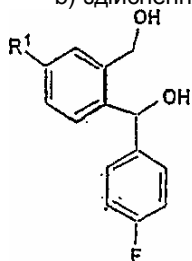
Таким чином, цей винахід відноситься до нового способу отримання циталопраму, який включає стадії:

а) відновлення сполуки формули IV



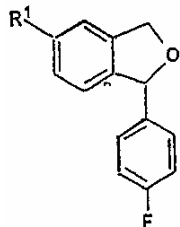
IV

де R^1 - це CN або C_{1-6} -алкілоксикарбоніл або C_{1-6} -алкіламінокарбоніл,
 б) здійснення замикання кільця в отриманій сполуці формули V



V

де R^1 є таким, як визначено вище, з отриманням таким чином сполуки формули VI

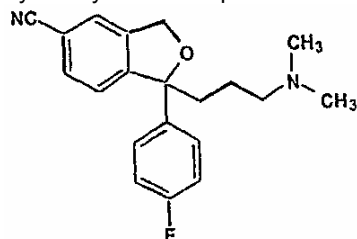


VI

де R^1 є таким, як визначено вище,

с) потім, якщо R^1 є ціано, використання сполуки формули VI безпосередньо на наступній стадії, і якщо R^1 - це C_{1-6} -алкілоксикарбоніл або C_{1-6} -алкіламінокарбоніл, перетворення сполуки формули VI у відповідну сполуку, в якій R^1 є ціано; та

д) алкілування отриманої 5-ціано сполуки формули VI ($R^1 = CN$) 3-диметиламінопропілгалогенідом при лужних умовах з отриманням таким чином циталопраму,



I

який виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з іншим аспектом, цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули V.

Згідно з наступним аспектом, цей винахід відноситься до нових проміжних сполук для отримання циталопраму формули VI, в якій R^1 - це C_{1-6} -алкілоксикарбоніл або C_{1-6} -алкіламінокарбоніл.

Згідно з ще одним наступним аспектом, цей винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка включає циталопрам, отриманий способом за цим винаходом.

В описі та формулі винаходу "C₁₋₆-алкіл" відноситься до алкільної групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, 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.

3-диметиламінопропілгалогенідом, який використовується, може бути хлорид, бромід або йодид, переважно хлорид.

Відновлення сполуки формули IV можна здійснити з використанням зручного відновлювального агенту, переважно $NaBH_4$ в спирті, такому як етанол або метанол, при лужних умовах або з використанням цинку у водній оцтовій кислоті.

Замикання кільця, або циклізацію, сполуки формули V можна здійснити за допомогою кислоти або через лабільний складний ефір за допомогою основи. Кислотну циклізацію здійснюють з використанням неорганічної кислоти, такої як сірчана або фосфорна кислота, або органічної кислоти, такої як метилсульфонова, п-толуолсульфонова або трифторооцтова кислота. Основну циклізацію можна здійснювати через лабільний складний ефір, такий як метансульфоновий, п-толуолсульфоновий, 10-камфорсульфоновий, трифторооцтовий або трифторометансульфоновий складний ефір з додаванням основи, такої як триетиламін, диметиланілін, піридин й тощо. Реакцію проводять в інертному розчинникові, переважно при охолодженні, зокрема, при приблизно 0°C, і переважно здійснюють як процес в одному реакторі, тобто здійснюють як естерифікацію з одночасним додаванням основи.

Коли R^1 є алкіламінокарбонільною групою, перетворення в ціано може проводитися за допомогою звичайного нітрильного синтезу. Так, амід формули VI, в якому R^1 є алкіламінокарбонільною групою, переважно перетворюють в ціано сполуку, тобто циталопрам, за реакцією з дегідратуючим агентом, найбільш переважно тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору.

Коли R^1 є алкілоксикарбонільною групою, перетворення в ціано переважно здійснюють через відповідну амідну групу, яку потім перетворюють в ціано групу таким же чином, як і сполуку формули VI, в якій R^1 - це алкіламінокарбонільна група.

Реакцію перетворення алкілоксикарбонілу в амід здійснюють за допомогою гідролізу кислотою або основою з наступним перетворенням в хлорангідрид кислоти і амідуванням за реакцією з аміаком або алкіламіном, переважно трет-бутиламіном. Кислотний гідроліз може здійснюватися з використанням будь-якої підходящої кислоти, такої як HBr, HCl, HBr/оцтова кислота. Лужний гідроліз здійснюють будь-якою підходящою основою, такою як, K_2CO_3 , NaOH, KOH тощо. Перетворення в амід також може досягатися за реакцією складного ефіру (R^1 - це алкілоксикарбонільна група) з аміаком або алкіламіном під тиском і при нагріванні. Отриманий амід перетворюють в ціано групу, як описано вище.

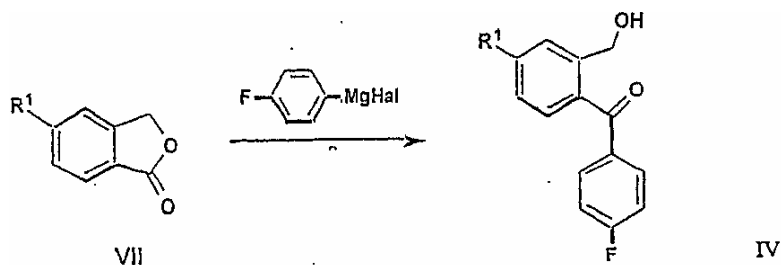
Альтернативно, складний ефір, тобто сполуку формули VI, в якій R¹ є алкілоксикарбонільною групою, може гідролізуватися і потім наражатися на реакцію з хлорсульфонізоціанатом з метою утворення нітрилу.

Алкілування на стадії d) здійснюють шляхом додавання 3-диметиламінопропілгалогеніду до сполуки формули VI (R¹ = CN) в підходящому розчинникові, такому як простий ефір, переважно 1,2-диметоксиетан (DME), ТГФ, диглім або діетиловий ефір, в присутності основи, переважно, літійдіізопропіламіну (LDA).

Спосіб за винаходом може здійснюватися з або без виділення проміжних сполук.

Інші реакційні умови, розчинники тощо є умовами, які звичайно використовують для таких реакцій, і можуть бути легко визначені фахівцем в даній галузі.

Початкові речовини формули IV можна отримати з відповідної фталідної сполуки за реакцією з реактивом Грин'яру, похідним 4-галогенфторофенілу, наприклад, з магнійгалогенідом, як показано на наступній схемі реакції:



де R¹ має значення, які визначено вище.

Коли R¹ - це ціано група, початкові речовини формули VII можна отримати, як описано Tirouflet, J.; Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1959, 35.

Інші початкові речовини формули IV можуть одержуватися з 5-карбоксифталіду за реакцією з тіонілхлоридом, а потім з C₁₋₆-алканолом або C₁₋₆-алкіламіном. 5-карбоксифталід є комерційно доступним і може бути отриманий за допомогою відомих прийомів (Tirouflet, J.; Bull. Soc. Sci. Bretagne, 1959, 35).

В більш прийнятному варіанті здійснення винаходу R¹ - є ціано.

В іншому варіанті здійснення винаходу R¹ є C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, причому C₁₋₆-алкільна група переважно є етилом, пропілом або бутилом, переважно етилом, 2-пропілом або трет-бутилом.

Ще в одному варіанті здійснення винаходу R¹ є C₁₋₆-алкіламінокарбонілом, причому C₁₋₆-алкільна група переважно є етилом, пропілом або бутилом, переважно етилом, 2-пропілом або трет-бутилом, більш переважно трет-бутилом.

Сполуки загальної формули I можна використовувати у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятої кислотно-адитивної солі. В якості кислотно-адитивних солей можуть використовуватися солі, утворені з 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, коричної, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі 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 солі шляхом концентрування і охолодження, або з надлишком 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 будь-яким підходящим способом і в будь-якій підходящій формі, наприклад, перорально у вигляді таблеток, капсул, порошків 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 отриманої 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 додатків в частині розчину для ін'єкцій, переважно стерильній воді, доведення розчину до необхідного об'єму, стерилізації розчину і заповнення їм 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

Винахід далі ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

(4-ціано-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторофеніл) метанол.

До суспензії 5-ціанофталіду (500г, 3,14моль) в сухому ТГФ (3000мл) по краплям додають розчин 4-фторофенілмагнійброміду, отриманого з 4-фторобромобензолу (605г, 3,45моль) і магнієвих стружок (107г, 4,4моль), в сухому ТГФ (1200мл). Температуру підтримують нижче 5°C. Після додавання реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додають етанол (4500мл) і додають NaBH_4 (238г, 6,30моль) порціями по 50г і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

Біля 2/3 розчинників видаляють у вакуумі і до реакційної суміші додають воду (4000мл). Отриманий розчин екстрагують EtOAc (2х500мл). Після випарювання розчинників залишається означена в заголовку сполука (780г) у вигляді масла, яке вважається достатньо чистим для використання в подальшій реакції.

Чистий зразок одержують після хроматографії на колонці з силікагелем з використанням в якості елюенту суміші EtOAc /н-гептан (1/1). Після випарювання елюенту одержують означену в заголовку сполуку у вигляді кристалів. ДСК початок: 116,5°C.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 4,42 (1H, дд J=13Гц, J=5Гц), 4,53 (1H, дд J=13Гц, J=5Гц), 5,45 (1H, т J=5Гц), 5,98 (1H, д J=3Гц), 6,14 (1H, д J=3Гц), 7,15 (2H, т J=10Гц), 7,35 (2H, м), 7,74 (1H, д J=8,5Гц), 7,77 (1H, д J=8,5Гц), 7,83 (1H, с).

Анал. Для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{F}_1\text{O}_2$; Обчислено: С, 70,02; Н, 4,71; N, 5,45. Знайдено: С, 70,01; Н, 4,71; N, 5,51.

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

Неочищений (4-ціано-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторофеніл)метанол (700г) розчиняють в H_3PO_4 (60%, 3000мл) і розчин нагрівають протягом 3 годин до 80°C. Додають толуол (1000мл) і фази відокремлюють. Водну фазу після цього екстрагують толуолом (1000мл). Толуольні фази об'єднують і розчинники видаляють у вакуумі. Кристали, що залишалися, перекристалізують з EtOH (99%). Вихід 219г (29%). ДСК початок: 97°C.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 5,15 (1H, д J=12,5Гц), 5,32 (1H, д J=12,5Гц), 6,27 (1H, с), 7,21 (2H, т J=10Гц), 7,25 (1H, д J=8,5Гц), 7,40 (2H, м), 7,71 (1H, д J=8,5Гц), 7,90 (1H, с).

Анал. Для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_1\text{F}_1\text{O}_1$; Обчислено: С, 75,30; Н, 4,22; N, 5,86. Знайдено: С, 75,01; Н, 4,22; N, 5,83.

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

До розчиненого в DME (150мл) діізопропіламіну (55г, 0,5моль) при -50°C в атмосфері азоту додають n-BuLi (1,6 N в гексані, 320мл). 1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (62г, 0,26моль) розчиняють в DME (500мл) і додають по краплям, підтримуючи при цьому температуру нижче -40°C. Після додавання (45 хвилин) темно-червоний розчин перемішують протягом додаткових 20 хвилин. Додають однією порцією 3-диметилпропілхлорид (100г, 0,82моль) при -50°C і охолодження припиняють. Через 60 хвилин розчин підігрівають до 50°C протягом 120 хвилин. Реакційну суміш виливають в льодяну воду (1л) і екстрагують толуолом (2х500мл). Органічну фазу екстрагують HCl (4 N, 500мл). Кислий розчин доводять до лужного (pH=10) за допомогою NaOH (10 N) і екстрагують толуолом (500мл), який промивають водою (3х200мл). Толуольну фазу сушать над безводним Na_2SO_4 (50г), обробляють активованим вугіллям і розчинники видаляють у вакуумі. Означену в заголовку сполуку (64-71г, 76-84%) одержують у вигляді масла.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 1,20 (1H, м), 1,30 (1H, м), 2,00 (6H, с), 2,10-2,20 (4H, м), 5,12 (1H, д, J=13,5Гц), 5,20 (1H, д, J=13,5Гц), 7,13 (2H, т, J=8,5Гц), 7,58 (2H, дт, J=1,2Гц J=8,5Гц), 7,70-7,78 (3H, м).

Сіль щавлевої кислоти кристалізують з ацетону. ДСК початок: 156°C. Анал. Для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}_1\text{O}_5$; Обчислено: С, 63,75; Н, 5,60; N, 6,76. Знайдено: С, 61,60; Н, 5,62; N, 6,63.

Приклад 2

(4-етоксикарбоніл-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторофеніл)метанол.

До суспензії 5-етоксикарбонілфталіду (20,6г, 0,1моль) в сухому ТГФ (150мл) додають по краплям розчин 4-фторофенілмагнійброміду, отриманого з 4-фторобромбензолу (21г, 0,12моль) і магнієвих стружок (3,4г, 0,14моль), в сухому ТГФ (150мл). Температуру підтримують нижче 5°C. Після додавання реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додають етанол (300мл) і порціями приблизно по 1 граму додають NaBH_4 (7,6г, 0,2моль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники видаляють у вакуумі і до масла, що залишалось, додають хлорид амонію (нас. водн., 300мл). РН отриманого розчину доводять до 7,2 за допомогою 4 N водної HCl і екстрагують EtOAc (2х100мл). Після випарювання розчинників залишається неочищена означена в заголовку сполука у вигляді масла (30г), яку вважають достатньо чистою для використання в наступній реакції.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 1,3 (3H, т, J=7Гц), 4,3 (2H, д, J=7Гц), 4,35-4,5 (2H, м), 4,55-4,65 (2H, м), 5,35 (1H, т, J=3Гц), 5,95 (1H, д, J=3Гц), 6,05 (1H, д, J=3Гц), 7,13 (2H, т, J=10Гц), 7,33 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=8,5Гц), 7,90 (1H, д, J=8,5Гц), 8,10 (1H, с).

Етил-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилат.

Неочищений (4-етоксикарбоніл-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторофеніл)метанол (30г) розчиняють в H_3PO_4 (60%, 250мл) і розчин нагрівають до 80°C протягом 1,5 години. Додають воду (300мл) і EtOAc (100мл) і фази відокремлюють. Водну фазу потім екстрагують EtOAc (100мл). Органічні фази об'єднують і розчинники видаляють у вакуумі. Вихід трошки нечистого масла, що залишалося, складає 30г.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 1,3 (3H, т, J=7Гц), 4,3 (2H, д, J=7Гц), 5,17 (1H, д, J=13Гц), 5,35 (1H, д, J=13Гц), 6,25 (1H, с), 7,20 (3H, д+т, J=8,5Гц J=10Гц), 7,41 (2H, м), 7,86 (1H, д, J=8,5Гц), 7,97 (1H, с).

1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонова кислота.

Неочищений етил-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилат (30г) розчиняють в EtOH (96%, 150мл) і водному 2 N NaOH (150мл). Отриманий розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Половину об'єму видаляють у вакуумі. Водну фазу екстрагують EtOAc (2х100мл). Водну фазу підкислюють (pH=1, конц. HCl) і після охолодження до 5°C відфільтровують білі кристали. Вихід 16г. Загальний вихід складає 66%, виходячи з 5-етоксикарбонілфталіду. Т. пл. 187-190°C.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500МГц): 5,15 (1H, д, J=13Гц), 5,33 (1H, д, J=13Гц), 6,23 (1H, с), 7,18 (3H, д+т, J=8,5Гц, J=10Гц), 7,40 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8,5Гц), 7,94 (1H, с), 12,95 (1H, ушир.с).

Отриману сполуку після цього перетворюють у відповідну ціано сполуку, яку знову алкілюють, як описано в Прикладі 1.