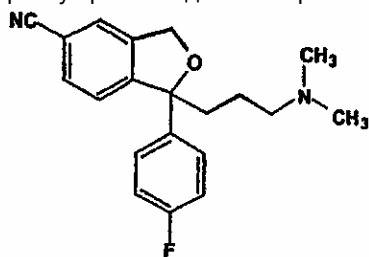


Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

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



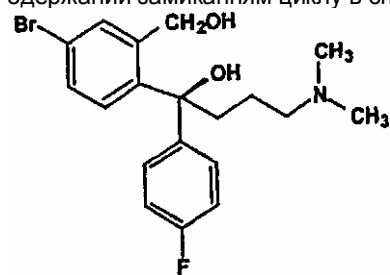
I

Він є селективним інгібітором зворотного захоплення 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. Psychiatr, 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-бромопохідного реакцією з ціанідом одновалентної міді.

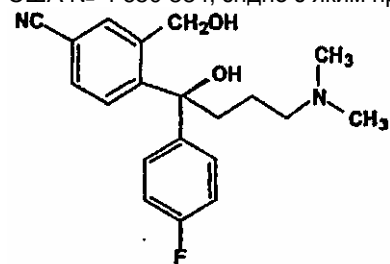
У відповідності зі способом, який був окреслений тільки в загальних рисах, циталопрам може бути одержаний замиканням циклу в сполуці



II

в присутності дегідратуючого агента з наступною заміною 5-бромогрупи ціаногрупою з використанням ціаніду одновалентної міді. Вихідну речовину формули II одержують з 5-бромфталіду шляхом здійснення двох послідовних реакцій Грин'єра, тобто з 4-фторфенілмагнійхлоридом 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 циклу шляхом дегідратації в присутності концентрованої сірчаної кислоти з одержанням циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержують з 5-ціанофталіду двома послідовними реакціями Грин'єра, тобто з 4-фторфенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно.

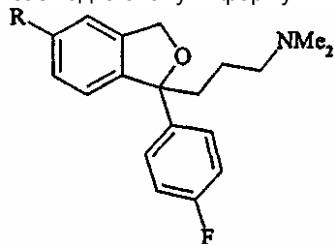
Інші способи розкриті в міжнародних заявках на патенти № WO 98019511, WO 98019512 і WO 98019513. Заявки № WO 98019512 і № WO 98019513 відносяться до способів, у яких 5-аміно-, 5-карбокси- або 5-(втор-амінокарбоніл)фталід піддають двом послідовним реакціям Грин'єра, реакції замикання циклу та перетворенню одержаного 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 циклу, та одержаний 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 циклу проміжної сполуки формули III можна здійснювати через утворення лабільного складного ефіру за допомогою основи.

Що стосується вищеописаних 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 одержаний циталопрам від відповідної 5-бромосполуки.

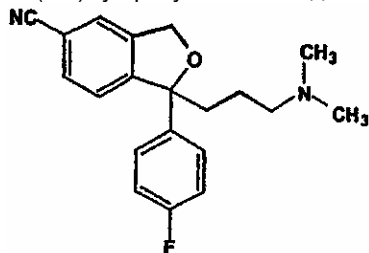
Автори винаходу знайшли, що циталопрам може бути одержаний з високим виходом, у вигляді дуже чистого продукту, за допомогою нового каталітичного способу, у якому 5-ціаногрупа заміняє 5-галоїдну або 5-трифлатну групу в 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофурані, уникаючи в такий спосіб трудомісткої технології старого способу ціанідного обміну.

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



IV

у якій R являє собою атом йоду, бром, хлору, або групу  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , у якій n являє собою ціле число в інтервалі 0-8, включно, із джерелом ціаніду, наприклад, KCN, NaCN або  $(\text{R}')_4\text{NCN}$ , де  $(\text{R}')_4$  означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними та які обирають з водню та  $\text{C}_{1-6}$ алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, в присутності паладієвого каталізатора і каталітичної кількості  $\text{Cu}^+$ , або  $\text{Zn}^{2+}$ , або з  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  у присутності паладієвого каталізатора, і виділення відповідної 5-ціаносполуки, тобто циталопраму



I

у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули IV, де R являє собою групу  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , де n являє собою ціле число в інтервалі 0-8, або R являє собою атом йоду.

У додатковому аспекті винахід відноситься до вищевказаного 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 зручних розчинниках при низькій температурі і малому надлишку  $\text{CN}^-$  у порівнянні з відомим процесом ціанообміну. Спосіб має екологічні переваги в тому, що в ньому використовують лише невеликі кількості важких металів. Нарешті, цей спосіб дає продукт поліпшеної кристалічності, що уможливорює легке перетворення його в бажані солі. Було виявлено, що проміжні сполуки формули IV, де R являє собою групу  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , де n являє собою ціле число в інтервалі 0-8, або R являє собою атом йоду, демонструють фармакологічну активність, тобто ефект інгібування зворотного захоплення 5-HT, і відповідно вони корисні як антидепресанти.

Використовувані джерелом ціаніду може бути будь-яке придатне джерело. Кращими джерелами є KCN, NaCN або  $(\text{R}')_4\text{NCN}$ , де  $(\text{R}')_4$  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  $(\text{R}')_4\text{N}^+$  звичайно використовують  $(\text{Bu})_4\text{N}^+$ . Ціанідною сполукою є переважно NaCN, або KCN, або  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ .

Паладієвим каталізатором може бути будь-який придатний каталізатор, що містить Pd(0) або Pd(II), такий як  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  або  $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$  тощо. Паладієвий каталізатор зручно застосовувати в кількості 1-10, переважно 2-6, найбільш переважно приблизно 4-5 мол. %.

Каталітичні кількості  $\text{Cu}^+$  і  $\text{Zn}^{2+}$ , відповідно, означають субстехіометричні кількості, такі як 0,1-5, переважно 1-3%. Зручно, щоб використовувалося приблизно 0,5 еквівалента на 1 еквівалент паладію. Може бути використано будь-яке звичайне джерело  $\text{Cu}^+$  і  $\text{Zn}^{2+}$ .  $\text{Cu}^+$  переважно використовують у вигляді  $\text{CuI}$ , а  $\text{Zn}^{2+}$  звичайно використовують у вигляді солі  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ .

У кращому варіанті здійснення винаходу R являє собою групу  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , у якій n являє собою ціле число в інтервалі 0-8, або R є атомом бром, або йоду, найбільш переважно  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_8\text{-SO}_2\text{-O-}$ ,  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-O-}$ , атомом бром, або йоду, особливо бром.

В іншому, особливо переважному, варіанті здійснення винаходу сполука формули IV взаємодіє з  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  у присутності паладієвого каталізатора, переважно  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (тетракіс(трифенілфосфін)паладій).

Проміжна сполука формули IV, де R являє собою атом бром, або хлору, може бути одержана з бром- і хлорфталіду, відповідно, як описано в DE 2 657 013 і відповідному US 4 136 193. Йодне похідне може бути одержано аналогічно з відповідних фталідних похідних, а сполуки, у яких R являє собою групу  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , можуть бути одержані з відповідних гідрокси-сполук за звичайною реакцією трифлатування.

Реакцію можна проводити в будь-якому підходящому розчиннику, переважно в ацетонітрилі, пропіонітрилі, тетрагідрофурані (THF) 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-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-бромтеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної й азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі розглянутих сполук можуть бути одержані за способами, відомими з рівня техніки. Основа взаємодії або з розрахованою кількістю кислоти в розчиннику, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням одержаної 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, порошоків 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 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, смоли і т.п. Можуть використовуватися будь-які інші ад'юванти або добавки, барвники, ароматизатори, консерванти і т.п. за умови їхньої сумісності з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані 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 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

Оксалат циталопраму

#### Спосіб 1.

Суміш  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (1,2г, 0,01моль) і 1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-бромфталану (6,0г, 0,016моль) у диметилформаміді (ДМФ) (40мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 30хвилин. Розчинений кисень видаляють шляхом барботування аргону через реакційну суміш протягом 10 хвилин і потім додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,8г, 0,7ммоль, 4,3мол.%). Потім реакційну суміш нагрівають при 75°C протягом 3 годин, виливають у 200мл води й екстрагують діетиловим ефіром (2x100мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у 10мл ацетону і при перемішуванні додають розчин щавлевої кислоти (0,145г, 0,016моль) в 10мл ацетону. Оксалат циталопраму виділяють шляхом фільтрації, промивають його холодним діетиловим ефіром і сушать у вакуумі, щоб очистити оксалат циталопраму (6,1г, 92%).

#### Спосіб 2.

Суміш 1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-бромфталану (2,5г, 0,007моль),  $\text{NaCN}$  (0,68г, 0,014моль) і  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,014г, 0,12ммоль) у ТГФ (40мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Потім розчинений кисень видаляють шляхом барботування аргону через реакційну суміш перед додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,3г, 0,3ммоль, 3,7мол.%). Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують, розбавляють діетиловим ефіром і потім фільтрують через броунмілерит. Фільтрат промивають соляним розчином, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у 50мл ацетону і при перемішуванні додають розчин щавлевої кислоти (0,63г, 7ммоль) в ацетоні (10мл). Оксалат циталопраму виділяють шляхом фільтрації, промивають його холодним діетиловим ефіром і сушать у вакуумі, щоб очистити оксалат циталопраму (2,4г, 82%).

#### Приклад 2

Оксалат 1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-йодфталану

Розчин бромистого 4-фторфенілмагнію, одержаного з 4-фторбромбензолу (19,3г, 0,11моль) і магнієвих стружок (2,92г, 0,12моль) у сухому ТГФ (100мл), краплями додають до суспензії 5-йодфталіду (26,0г, 0,1моль) в сухому ТГФ (100мл). Температуру підтримують нижче 0°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 3 годин.

Другий розчин Гриньяра, приготовлений з хлористого 3-диметиламінопропілу (14,6г, 0,12моль) і магнієвих стружок (3,2г, 0,13моль) у сухому ТГФ (100мл), додають до реакційної суміші. Під час додавання температуру підтримують нижче 0°C. Після завершення додавання припиняють охолодження і реакційну суміш перемішують ще 2 години при температурі навколишнього середовища.

Потім реакційну суміш виливають у суміш льодяної води (200мл) і насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100мл). Випарюють у вакуумі ТГФ. Додають толуол (200мл) і виділяють органічну фазу та екстрагують 1М соляною кислотою (1x100мл). Потім доводять значення рН водної фази до 9, додаючи 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15мл), і додають толуол (100мл). Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Відокремлюють органічну фазу і при кімнатній температурі додають 70% сірчану кислоту (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб завершити реакцію замикання циклу. Додають 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20мл) і виділяють органічну фазу, фільтрують і випарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку неочищену сполуку у вигляді її вільної основи. Зразок цього неочищеного матеріалу (5,0г, 11,3ммоль) розчиняють у етилацетаті та фільтрують через діоксид кремнію. Перший елюент - це етилацетат, який виливають. Другий елюент - це етилацетат:триетиламін, 95:5, що збирають і випарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (3,5г, 8,2ммоль) у вигляді її вільної основи. Оксалатну сіль осаджують з ацетону.

Початок для диференційної сканувальної калориметрії (ДСК): 82°C і 195°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 250МГц): 1,3-1,65 (2H, м), 2,15 (2H, т, J=10Гц), 2,63 (6H, с), 2,87 (2H, т, J=10Гц), 5,0-5,2 (2H, д, J=12,5Гц), 6,5-7,05 (2H, шир.с), 7,16 (2H, т, J=7,5Гц), 7,35 (1H, д, J=8,5Гц), 7,55 (2H, дт, J=1,2Гц, J=7,5Гц), 7,64 (1H, д, J=8,5Гц), 7,69 (1H, с).

#### Приклад 3

Оксалат 1-(3-диметиламіно-1-пропіл)-1-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-1,3-дигідроізобензофурану

Розчин бромистого 4-фторфенілмагнію, одержаного з 4-фторбромбензолу (24,0г, 0,14моль) і магнієвих стружок (4,38г, 0,17моль) у сухому ТГФ (80мл), краплями додають до суспензії 5-гідроксифталіду (10,0г, 0,07моль) в сухому ТГФ (100мл) при температурі нижче 8°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

Другий розчин Гриньяра, приготовлений з хлористого 3-диметиламінопропілу (8,50г, 0,07моль) і магнієвих стружок (1,93г, 0,07моль) у сухому ТГФ (40мл), додають до реакційної суміші, підтримуючи її температуру нижче 10°C. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом ночі.

Реакційну суміш виливають у 200мл льодяної води і доводять значення рН до 7, додаючи водний розчин хлористого амонію (300мл), що призводить до розподілу суміші на дві фази. Водну фазу екстрагують етилацетатом (300мл) і потім підлужують до рН 8-9 за допомогою 25% (вага/об'єм) гідроксиду амонію. Водну фазу екстрагують сумішшю толуол/етилацетат (3:2, 3x100мл). Толуольний екстракт сушать над безводним сульфатом натрію і перемішують з вугіллям. Після фільтрації розчинник випарюють у вакуумі і одержують зазначену в заголовку сполуку (10,2г, 48%) у вигляді масла. Зразок одержаного масла (5,1г, 16ммоль) розчиняють в ацетоні (25мл) й обробляють безводною щавлевою кислотою (1,46г, 16ммоль). Суміш залишають на ніч у холодильнику й оксалат, що осадився, відфільтровують. Вихід складає 4,77г.

Початок для ДСК 168°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500МГц): 1,36-1,58 (2H, м), 2,05-2,18 (2H, м), 2,63 (6H, с), 2,96 (2H, т, J=6,5Гц), 4,95 (1H, д, J=12,5Гц), 5,08 (1H, д, J=12,5Гц), 6,65 (1H, с), 6,70 (1H, д, J=8,5Гц), 7,14 (2H, т, J=7,5Гц), 7,24 (1H, д, J=8,5Гц), 7,52 (2H, дт, J=7,5, J=1,2Гц), 9-10 (2H, шир. с).

Аналіз, обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>F<sub>1</sub>O<sub>6</sub>: С, 62,20; Н, 5,98; N, 3,46. Знайдено: С, 62,02; Н, 5,97; N, 3,42.

#### Приклад 4

Оксалат 1-(3-диметиламіно-1-пропіл)-1-(4-фторфеніл)-5-[(трифторметил)сульфонілокси]-1,3-дигідроізобензофурану

1-(3-диметиламіно-1-пропіл)-1-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-1,3-дигідроізобензофуран (1,79г, 5,7ммоль) розчиняють в дихлорометані (35мл) і охолоджують у бані з льодяною водою. В атмосфері азоту краплями додають хлорид трифторметансульфонової кислоти (0,73мл, 6,8ммоль), підтримуючи температуру нижче 5°C. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Додають 40мл води і 1мл триетиламіну, при цьому фази розділяються. Водну фазу екстрагують дихлорометаном (25мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок (2,09г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді її вільної основи) розчиняють у 10мл ацетону й обробляють безводною щавлевою кислотою (0,51г, 5,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі осад відфільтровують. Вихід 0,84г, 33%.

Початок для ДСК 144°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500МГц): 1,37-1,57 (2H, м), 2,15-2,25 (2H, м), 2,61 (6H, с), 2,95 (2H, т, J=9,4Гц), 5,12 (1H, д, J=12,5Гц), 5,22 (1H, д, J=12,5Гц), 7,17 (2H, т, J=6,3Гц), 7,42 (1H, д, J=7,8Гц), 7,48 (1H, с), 7,59 (2H, дт, J=6,3Гц, J=1,2Гц), 7,70 (1H, д, J=7,8Гц).

Аналіз обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>F<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Si: С, 49,16; Н, 4,32; N, 2,61. Знайдено: С, 49,43; Н, 4,36; N, 2,57.

#### Приклад 5

Оксалат циталопраму, Спосіб 3

Суспендують 1-(3-диметиламіно-1-пропіл)-1-(4-фторфеніл)-5-[(трифторметил)сульфонілокси]-1,3-дигідроізобензофуран (1,02г, 2,3ммоль), ціанід натрію (0,22г, 4,6ммоль), йодид міді (0,05г, 0,3ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,125г, 0,1ммоль) в ацетонітрилі (10мл). Суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин і потім дають охолодитися до кімнатної температури протягом ночі при інтенсивному перемішуванні. Додають 30мл етилацетату і суміш фільтрують через броунмілерит. Фільтрат промивають соляним розчином (60мл) і сушать над сульфатом магнію перед випарюванням розчинника у вакуумі. Неочищений матеріал елюють на діоксиді кремнію (елюент - етилацетат:етанол:триетиламін, 75:25:4). Вихід продукту 0,22г, 30%. Оксалатну сіль осаджують з ацетону.