



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70979

(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) 2001064498

(22) 22.12.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/DK99/00728, 22.12.1999

(31) PA 1998 01718

(32) 23.12.1998

(33) DK

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Петерсен Ханс, DK, Дахлберг Нільсен Пауль, DK

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) EP 0171943 A1, 19.02.1986

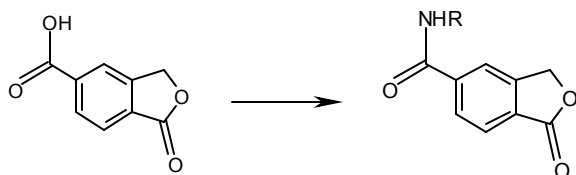
WO 9819513 A2, 14.05.1998

Calvin A. Buehler et al, "Survey of Organic syntheses", Wiley-Interscience, A division of John Wiley & Sons, Inc., p. 951

Sir Derek Barton, F.R.S. et al, "Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", Volume 2, Edited by I.O. Sutherland, pp. 1024-1025

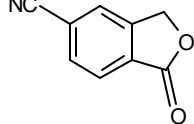
(57) 1. Спосіб одержання 5-ціанофталіду, який включає:

а) перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV:



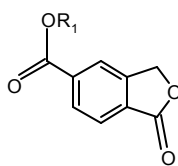
Формула III

Формула IV,

де R являє собою водень або C₁₋₆алкіл, та
б) наступну взаємодію амід формули IV з дегідратуючим агентом з одержанням 5-ціанофталіду

Формула V.

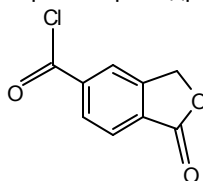
2. Спосіб за п. 1, де перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV здійснюють через складний ефір формули VI



Формула VI,

де R₁ являє собою C₁₋₆алкіл або феніл, шляхом обробки 5-карбоксифталіду спиртом R₁OH у присутності кислоти з наступним амідуванням складного ефіру формули VI аміаком або C₁₋₆алкіламіном.

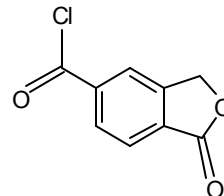
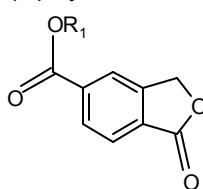
3. Спосіб за п. 1, де перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV здійснюють через хлорангідрид формули VII



Формула VII

шляхом обробки 5-карбоксифталіду POCl₃, PCl₅ або SOCl₂ з наступним амідуванням хлорангідриду формули VII аміаком або C₁₋₆алкіламіном.

4. Спосіб за п. 1, де перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV здійснюють через хлорангідрид формули VII і складний ефір формули VI:



Формула VI

Формула VII,

де R₁ являє собою C₁₋₆алкіл або феніл, шляхом обробки 5-карбоксифталіду POCl₃, PCl₅ або SOCl₂, з наступною взаємодією отриманого в такий спосіб хлорангідриду формули VII зі спиртом R₁OH і амідуванням складного ефіру формули VI аміаком або C₁₋₆алкіламіном.5. Спосіб за п.2, де використовуюваною кислотою є мінеральна кислота або кислота Льюїса, переважно, HCl, H₂SO₄, POCl₃, PCl₅ або SOCl₂.

(13) C2

(11) 70979

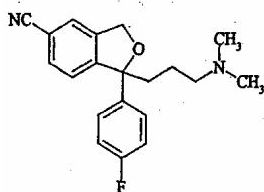
(19) UA

6. Спосіб за п.2, 4 або 5, де R_1 являє собою метил або етил.
7. Спосіб за будь-яким з пп.1-6, де зазначеним дегідратуючим агентом, використовуваним на стадії b), є SOCl_2 , POCl_3 або PCl_5 , переважно SOCl_2 .
8. Спосіб за будь-яким з пп.1-7, де взаємодію на стадії b) проводять без розчинника або в придатному розчиннику, такому як толуол, сульфолан або ацетонітрил, переважно у толуолі.
9. Спосіб за п.8, де зазначеним дегідратуючим агентом, використовуваним на стадії b), є SOCl_2 , і зазначену взаємодію здійснюють у толуолі, який містить каталітичну кількість N,N-диметилформаміду.
10. Спосіб за будь-яким з пп.1-9, де R являє собою H або трет-бутил.

11. Спосіб за п.2, де 5-карбоксифталід формули III піддають взаємодії зі спиртом $R_1\text{OH}$, переважно з етанолом або метанолом, у присутності POCl_3 , з одержанням складного ефіру формули VI, який потім піддають взаємодії з аміаком з одержанням 5-карбамоїлфталіду, який, у свою чергу, піддають взаємодії з SOCl_2 з одержанням 5-ціанофталіду.
12. Спосіб за п.11, де 5-карбоксифталід формули III піддають взаємодії з етанолом у присутності POCl_3 , з одержанням етилового складного ефіру формули VI, який потім піддають взаємодії з аміаком у метанолі з одержанням 5-карбамоїлфталіду, який, у свою чергу, піддають взаємодії з SOCl_2 з одержанням 5-ціанофталіду.

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

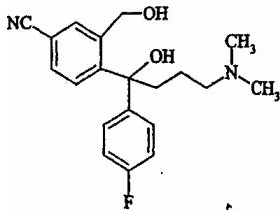
Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який існує в продажі вже протягом декількох років і який має наступну структуру:



Формула I

Циталопрам є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором повторного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-НТ), який проявляє антидепресивну активність. Про антидепресивну активність даної сполуки повідомлялося в ряді публікацій, наприклад, J.Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatr, 1982, 6, 277-295 та A.Gravem, 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 Грин'єра, тобто реакціям з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагній-галогенідом, відповідно, і отриману сполуку формули:



Формула II

піддають реакції замикання кільця шляхом дегідратациї в присутності сильної сірчаної кислоти.

Енантіомери циталопраму можуть бути отримані 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 важливою сполукою для одержання зазначеного продукту необхідної якості зручним і економічно вигідним способом.

Спосіб одержання 5-ціанофталіду був раніше описаний у Bull. Soc. Sci. Bretagne, 26, 1951, 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 отриманий з 4-амінофталіміду шляхом двостадійного відновлення.

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

Незважаючи на неефективність ряду інших методів, було виявлено, що 5-ціанофталід може бути отриманий з високими виходами з 5-карбоксифталіду зручним і економічно вигідним способом.

Таким чином, цей винахід забезпечує новий спосіб одержання 5-ціанофталіду з 5-карбоксифталіду, який містить

а) перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV:

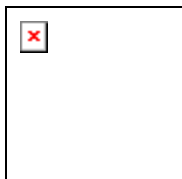


Формула III

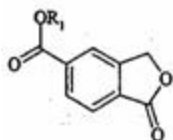
Формула IV

де R являє собою водень або C_{1-6} алкіл, та

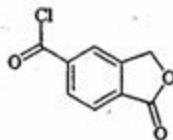
б) наступну взаємодію амід формули IV з дегідратуючим агентом з одержанням 5-ціанофталіду



Перетворення 5-карбоксифталіду в амід формули IV може бути здійснено через складний ефір формули VI або хлорангідрид формули VII, або через складний ефір та хлорангідрид



Формула VI



Формула VII

де R_1 представляє C_{1-6} алкіл або феніл. Хлорангідрид звичайно одержують шляхом обробки 5-карбоксифталіду нерозбавленими $POCl_3$, PCl_5 або $SOCl_2$ або в придатному розчиннику, такому як толуол або толуол, який містить каталітичну кількість N,N -диметилформаміду. Складний ефір одержують шляхом обробки 5-карбоксифталіду спиртом R_1OH , де R_1 є таким, як визначено вище, у присутності кислоти, переважно, мінеральної кислоти або кислоти Льюїса, такої як HCl , H_2SO_4 , $POCl_3$, PCl_5 або $SOCl_2$. Альтернативно, складний ефір може бути отриманий із хлорангідриду реакцією взаємодії зі спиртом. Потім складний ефір формули VI або хлорангідрид формули VII перетворюють в амід формули IV шляхом амідування аміаком або C_{1-6} алкіламіном, переважно, трет-бутиламіном.

У цьому описі і формулі винаходу C_{1-6} алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкілну групу, яка має від одного до шести атомів вуглецю, включно, таку як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2,2-диметил-1-етил і 2-метил-1-пропіл.

Дегідратуючим агентом, що використовують на стадії b), може бути будь-який придатний дегідратуючий агент, і оптимальний агент може бути легко обраний фахівцем. Прикладами придатних дегідратуючих агентів є $SOCl_2$, $POCl_3$ та PCl_5 , переважно, $SOCl_2$.

Реакцію на стадії b) здійснюють або без розчинника, або в придатному розчиннику, такому як толуол, сульфолан або, звичайно, ацетонітрил. Якщо цю реакцію здійснюють у розчиннику, то використовують 1,0-1,5, а переважно, 1,0-1,2 еквіваленту дегідратуючого агента на еквівалент аміду формули V. Крім того, якщо використовують розчинник, то може виявитися необхідним використовувати каталітичну кількість N,N -диметилформаміду, зокрема, якщо дегідратуючим агентом є $SOCl_2$. У якості розчинника, переважно, використовують толуол, і, якщо це необхідно, у присутності каталітичної кількості N,N -диметилформаміду.

Реакцію на стадії b) здійснюють при підвищеній температурі і, переважно, при температурі флегми розчинника.

Час реакції не має вирішального значення і може бути легко визначений фахівцем.

5-ціанофталід може бути виділений звичайним

способом, наприклад, додаванням води, фільтрацією і наступним промиванням кристалів. Наступне очищення, якщо це необхідно, може бути здійснено шляхом перекристалізації.

У кращому варіанті здійснення винаходу, R у формулі IV являє собою H або трет-бутил. Якщо реакцію на стадії a) здійснюють через складний ефір, то R_1 , переважно, являє собою метил або етил.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу, 5-карбоксифталід формули III піддають взаємодії зі спиртом R_1OH , переважно, з етанолом у присутності $POCl_3$, з одержанням відповідного складного ефіру формули VI, який потім піддають взаємодії з аміаком з одержанням 5-карбамоїлфталіду, який, у свою чергу, піддають взаємодії з $SOCl_2$ у толуолі, що містить каталітичну кількість N,N -диметилформаміду.

Несподівано було виявлено, що реакція у лактонового кільця звичайно не відбувається. У відповідності зі способом цього винаходу, 5-ціанофталід одержують з високими виходами, і зазначений спосіб є набагато більш ефективним, ніж відомий спосіб, і дозволяє використовувати більш придатні і більш дешеві реагенти та ще й у більш зручних умовах.

5-Карбоксифталід, який використовують як вихідну сполуку, може бути отриманий способами, описаними в патенті США №3 607 884 або в патенті Німеччини №2630927, тобто, шляхом взаємодії концентрованого розчину терефталевої кислоти з формальдегідом у рідкому SO_3 або шляхом електрохімічного гідрування тримелітової кислоти.

Приклади

Цей винахід далі проілюстровано наступними прикладами.

Приклад 1

Одержання 5-ціанофталіду

5-Хлоркарбонілфталід

5-Карбоксифталід (53г, 0,3моль) суспендують у толуолі (200мл) і тіонілхлориді (44г, 0,6моль). Потім додають N,N -диметилформамід (ДМФ) (1мл) і суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Отриману суміш прохолоджують до кімнатної температури і додають n -гептан (200мл). Утворені кристали збирають і промивають гептаном (100мл). Вихід: 52г, 88%. Початкова температура ДСК: $131^\circ C$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 500МГц): 5,47 (2H, c), 8,06 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 8,28 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 8,3 (1H, c). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 125МГц): 69,4; 125,1; 126,1; 131,1; 131,6; 137,8; 146,6; 167,4; 169,0.

5-трет-Бутилкарбамілфталід

Метод A):

5-Карбоксифталід (36г, 0,2моль) суспендують у тіонілхлориді (100мл). Потім додають ДМФ (1,5мл) і суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім додають толуол (200мл) і розчинники випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у тетрагідрофурани (ТГФ) (200мл) і додають у розчин трет-бутиламіну (31г, 0,42моль) у ТГФ (200мл) при $5^\circ C$. Суміш залишають для нагрівання до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш виливають у крижану воду (400мл) і кристали, що випали, відфільтровують. Отримані кристали промивають водою (100мл). Вихід: 41г, 87%. Початкова темпе-

ратура ДСК: 189,5°C.

Метод В):

Розчин 5-хлоркарбонілфталіду (39г, 0,2моль) у ТГФ (200мл) додають до розчину трет-бутиламін (19г, 0,25моль) і триетиламіну (26г, 0,25моль) у ТГФ (200мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 1 години. Потім реакційну суміш виливають у крижану воду (500мл). Кристалічний продукт, який утворився, збирають і промивають водою (100мл). Вихід: 42,5г, 91%. Початкова температура ДСК: 192°C. Чистота: 99,5% (рідинна хроматографія високого розділення (hplc), площа піка). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500МГц): 1,4 (9H, с), 5,46 (2H, с), 7,88 (1H, д, J=7,5Гц), 7,95 (1H, д, J=7,5Гц), 8,04 (1H, с). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 125МГц): 28,5; 51,2; 70,0; 122,0; 124,6; 126,6; 128,2; 141,3; 147,2; 165,5; 170,1.

5-Етоксикарбонілфталід

Метод А):

5-Карбоксифталід (37г, 0,2моль) суспендують у етанолі (400мл). Потім по краплям додають POCl₃ (10г, 0,07моль) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, зазначена в заголовку сполука кристалізується. Кристали відфільтровують і промивають етанолом (50мл). Вихід: 35г, 87%. Початкова температура ДСК: 151°C. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250МГц): 1,36 (3H, т, J=7Гц), 4,38 (2H, кв., J=7Гц), 5,48 (2H, с), 7,95 (1H, д, J=7,5Гц), 8,12 (1H, д, J=7,5Гц). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 62,5МГц): 14,5; 61,5; 70,1; 124,0; 125,2; 128,8; 129,6; 134,8; 147,6; 164,9; 169,8.

Метод В):

5-Хлоркарбонілфталід (39г, 0,2моль) суспендують у етанолі (200мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Після охолодження кристалічну речовину, яка утворилася, відфільтровують і промивають етанолом (50мл). Вихід: 36г, 88%. Початкова температура ДСК: 151°C.

5-Карбамілфталід

Метод А):

5-Етоксикарбонілфталід (41г, 0,2моль) суспендують в аміаку (10М розчин у метанолі, 200мл) у реакторі під тиском. Реакційну темпера-

туру підтримують при 80°C протягом 20 годин. Після охолодження реакційну суміш виливають на лід (250г) і рН доводять до 1 з використанням концентрованої соляної кислоти. Суміш перемішують протягом 2 годин. Кристали, які утворилися, відфільтровують, промивають водою (4×100мл) і сушать у вакуумі. Вихід: 33г, 93%. Початкова температура ДСК: 237°C. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250МГц): 5,47 (2H, с), 7,65 (1H, с (NH)), 7,92 (1H, д, J=7,5Гц), 8,06 (1H, д, J=7,5Гц), 8,14 (1H, с), 8,22 (1H, с (NH)). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 62,5МГц): 70,0; 122,2; 124,9; 127,2; 128,2; 139,7; 147,4; 167,1; 170,1.

Метод В):

5-Хлоркарбонілфталід (20г, 0,1моль) розчиняють у ТГФ (100мл) і додають до гідроксиду амонію (50мл) у крижаній воді (300мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і осаджені кристали відфільтровують. Кристали промивають водою (100мл) і сушать у вакуумі. Вихід: 17,1г, 97%. Початкова температура ДСК: 237°C.

5-Ціанофталід

Метод А):

Сухий 5-карбамілфталід (36г, 0,2моль) суспендують у толуолі (600мл) і додають тіонілхлорид (36г, 0,3моль). Потім додають ДМФ (2мл). Реакційну суміш нагрівають при 75°C протягом 6 годин. Толуол (100мл) видаляють шляхом дистиляції і розчин, який залишився, охолоджують до кімнатної температури. Кристали, які утворилися, відфільтровують і промивають толуолом (150мл) і водою (100мл). Отриманий продукт перекристалізують з толуолу. Вихід: 22г, 80%. Початкова температура ДСК: 203°C.

Метод В):

Трет-бутилкарбамілфталід (23,3г, 0,1моль) суспендують у тіонілхлориді (100мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Потім додають толуол (100мл) і розчинники видаляють у вакуумі. Зазначений у заголовку продукт кристалізують з оцтової кислоти або толуолу. Вихід: 15,5г, 93% з толуолу. Початкова температура ДСК: 203°C. Чистота: 98% (hplc, площа піка).