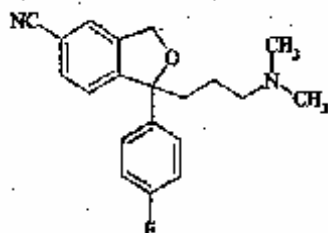


Цей винахід відноситься до нового способу одержання 5-ціанофталіду, який є проміжною сполукою, яку використовують для одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

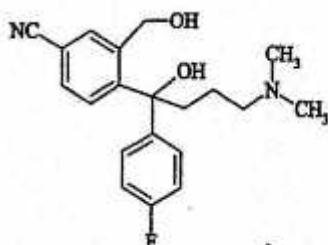
Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який існує в продажу вже протягом декількох років і який має наступну структуру:



Формула I

Циталопрам є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-НТ), який виявляє антидепресивну активність. Про антидепресивну активність даної сполуки повідомлялося в ряді публікацій, наприклад, J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295 та A. Graven, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486.

Циталопрам був одержаний способом, описаним у патенті США №4650884, відповідно до якого 5-ціанофталід піддають двом послідовним реакціям Гріньяра, тобто реакціям з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагній-галогенідом, відповідно, і одержану сполуку формули:



Формула II

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

Енантіомери циталопраму можуть бути одержані способом, описаним у патенті США №4943590, тобто шляхом розподілу енантіомерів проміжної сполуки формули II і здійснення енантіоселективного замикання кільця з одержанням потрібного енантіомера.

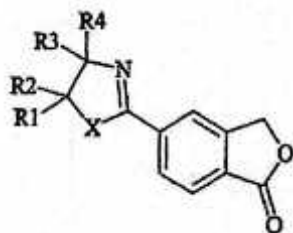
Таким чином, 5-ціанофталід є важливою проміжною сполукою для одержання циталопраму і важливою сполукою для одержання зазначеного продукту необхідної якості зручним і економічно вигідним способом.

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

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

Було встановлено, що 5-ціанофталід може бути одержаний з високим виходом зручним і економічним способом з 2-(1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)оксазолінових або -тіазолінових проміжних сполук формули IV.

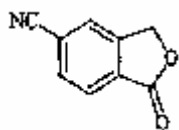
Відповідно, цей винахід забезпечує новий спосіб одержання 5-ціанофталіду, який містить обробку сполуки формули IV



Формула IV

де X являє собою O або S;

кожний з R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>, незалежно один від одного, вибирають з водню та C<sub>1-6</sub>-алкілу, або R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>2-5</sub>-алкіленовий ланцюг, який утворює спіро-кільце; R<sup>3</sup> вибирають з водню та C<sub>1-6</sub>-алкілу, R<sup>4</sup> вибирають з водню, C<sub>1-6</sub>-алкілу, карбокси-групи або її попередника, або R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> разом утворюють C<sub>2-5</sub>-алкіленовий ланцюг, який утворює спіро-кільце; дегідратуючим агентом або, в альтернативному випадку, коли X являє собою S, здійснюють термічне розщеплення тіазолінового кільця або проводять обробку ініціатором радикалів, таким як пероксид або світло, з утворенням 5-ціанофталіду формули:



Формула III.

У якості дегідратуючого агента можна використовувати окситрихлорид фосфору, хлористий тіоніл, п'ятихлористий фосфор, РРА (поліфосфорну кислоту) і  $P_4O_{10}$ . Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як піридин, або в присутності каталітичної кількості третинного аміду.

Переважаю, сполуку формули IV обробляють  $SOCl_2$ , використовуваним у якості дегідратуючого агента і реакцію проводять у середовищі толуолу, у присутності каталітичної кількості N,N-диметилформаміду.

В альтернативному випадку, у якості дегідратуючого агента може використовуватися реагент Vilsmeier, тобто сполука, що утворюється за допомогою реакції хлорувального агента, переважно, хлорангідриду кислоти, наприклад, фосгену, оксалілхлориду, хлористого тіонілу, оксихлориду фосфору, п'ятихлористого фосфору, трихлорметилхлорформіату, який скорочено називають "дифосфеном", або біс(трихлорметил)карбонату, який також, скорочено, називають "трифосфеном", з таким третинним амідом, як N,N-диметилформамід або N,N-діалкілалканамід, наприклад, N,N-диметилацетамід. Класичний реагент Vilsmeier являє собою хлористий хлорметилєндиметиліміній. Реагент Vilsmeier переважно одержують in situ додаванням хлорувального агента до суміші, яка містить початкове похідне оксазоліну або тіазоліну формули IV і третинний амід.

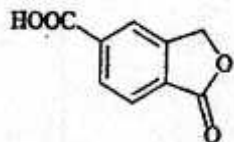
У тому випадку, коли X являє собою S, а перетворення тіазолінової групи в ціаногрупу здійснюють термічною трансформацією, термічне розщеплення сполуки IV переважно проводять у середовищі безводного органічного розчинника, більш переважно, у середовищі апротонного полярного розчинника, наприклад, у N,N-диметилформаміді, N,N-диметилацетаміді, диметилсульфоксиді або ацетонітрилі. Температура термічного розщеплення, при якій відбувається перетворення 2-тіазолінової групи в ціаногрупу, складає 60-140°C. Термічне розщеплення зручно проводити шляхом нагрівання зі зворотним холодильником у середовищі придатного розчинника, переважно, у середовищі ацетонітрилу. Термічне розщеплення може бути з успіхом здійснено в присутності кисню або окиснювального агента. Сполуки формули IV, де X являє собою S, а  $R^4$  являє собою карбоксигрупу або її попередника, також можуть бути перетворені в циталограм, шляхом обробки ініціатором радикалів, таким як світло або пероксиди.

У тексті опису та формули винаходу, термін "C<sub>1-6</sub>-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, яка містить від одного до шести атомів вуглецю, включно, наприклад, до метилу, етилу, 1-пропілу, 2-пропілу, 1-бутилу, 2-бутилу, 2-метил-2-пропілу, 2,2-диметил-1-етила та 2-метил-1-пропілу.

У відповідності зі способом цього винаходу, 5-ціанофталід може бути одержаний з високим виходом, і запропонований спосіб значно більш зручний, ніж відомий спосіб. Цей спосіб зветься як посилений (robust) спосіб. Застосування CuCN виключається, унаслідок чого зменшується кількість небажаних побічних продуктів і реалізується процес, сумісний з навколишнім середовищем.

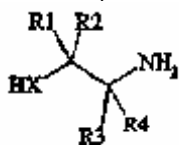
Відповідно до іншого аспекту, цей винахід відноситься до способу одержання проміжної сполуки формули IV, який містить:

а) взаємодію функціонального похідного 5-карбоксифталіду формули V:



Формула V

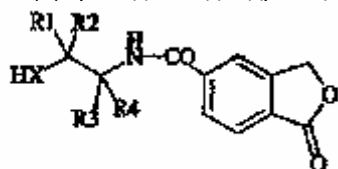
з 2-гідрокси- або 2-меркаптоетанаміном формули VI:



Формула VI

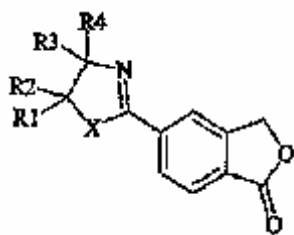
де X,  $R^1$ - $R^4$  мають зазначені вище значення,

(b) проведення дегідратації одержаного в такий спосіб аміду формули VII:



Формула VII

де X,  $R^1$ - $R^4$  мають зазначені вище значення, з замиканням циклу; внаслідок чого одержують 2-(1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)оксазолін або -тіазолін формули IV:



Формула IV

Функціональне похідне, використовуване на стадії а), переважно, являє собою складний ефір, наприклад, складний алкіловий ефір, складний ариловий ефір, або алкіларилскладноефірне похідне 5-карбоксифталіду, або галогенангідридне похідне 5-карбоксифталіду.

Дегідратуючий агент, використовуваний на стадії б), переважно, являє собою  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$  і  $\text{PCl}_5$ , найбільш переважно,  $\text{SOCl}_2$ .

Реакцію на стадії б) проводять під час відсутності розчинника або в середовищі придатного розчинника, наприклад, толуолу, сульфолану або ацетонітрилу. Крім цього, при використанні розчинника, може знадобитися присутність каталітичної кількості N,N-диметилформаміду, особливо в тому випадку, коли дегідратуючий агент являє собою  $\text{SOCl}_2$ . Як розчинник переважно використовувати толуол в присутності, якщо необхідно, каталітичної кількості N,N-диметилформаміду.

Реакцію на стадії б) проводять при підвищеній температурі, переважно, при температурі дефлегмації розчинника.

Термін проведення реакції не має вирішального значення і може бути легко визначений фахівцем у цій галузі.

5-Карбоксифталід, використовуваний як початковий матеріал, може бути одержаний за способами, розкритими в патенті США №3607884 або в патенті Німеччини №2630927, тобто, за реакцією концентрованого розчину терефталевої кислоти з формальдегідом у середовищі рідкого  $\text{CO}_2$  або в результаті електрохімічного гідрування тримелітової кислоти.

Відповідно до кращого технічного рішення способу цього винаходу,  $\text{R}^3$  являє собою метил або етил.

5-Ціанофталід може бути виділений звичайним способом, наприклад, у результаті додавання води, фільтрації та наступного промивання кристалів. Якщо бажано, додаткове очищення можна здійснювати методом перекристалізації.

У відповідності з зазначеним вище, відповідно до способу цього винаходу, 5-ціанофталід одержують у результаті нового застосування 2-((1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)карбоніл)аміно]-2-метил-1-пропанолу проміжної сполуки формули IV як реагентів. Внаслідок використання цих реагентів, умови проведення реакції стають значно більш зручними, ніж описані раніше у відомому способі одержання 5-ціанофталіду, особливо при використанні  $\text{SOCl}_2$  в якості дегідратуючого агента.

#### Приклади

Цей винахід додатково ілюструється наступними прикладами.

#### Приклад 1

Одержання 2-[[((1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)карбоніл)аміно]-2-метил-1-пропанолу

5-Карбоксифталід (267г, 1,5моль) додавали до хлористого тіонілу (950мл) і потім додавали краплями N,N-диметилформамід (12мл). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години і хлористий тіоніл відганяли при зниженому тиску, після чого проводили дворазове випарювання толуолом (2×500мл) з утворенням твердого залишку. Сирий хлорангідрид потім обробляли 1000мл тетрагідрофурану. До розчину 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (400,5г, 4,5моль) у тетрагідрофурані (500мл), охолодженому до +5°C, додавали краплями розчин хлорангідриду, підтримуючи при цьому температуру в інтервалі від +5 до +10°C. Після завершення додавання припиняли охолодження й одержану суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Після цього суміш переливали в деіонізовану воду (2000мл) і органічний розчинник відганяли при 50°C та зниженому тиску. Після охолодження та перемішування протягом 2 годин твердий продукт відфільтровували та промивали деіонізованою водою (2×100мл). Одержаний продукт сушили при 70°C протягом 36 годин при зниженому тиску. Вихід: 285,3г (76%) білого продукту з чистотою 90% (ВЕРХ, за площею піків). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО d-6, 500МГц): 1,18 (3H, s), 1,32 (3H, s), 3,55 (2H, s), 5,45 (2H, s), 7,88-7,98 (3H, m), 8,07 (1H, s).

#### Приклад 2

Одержання 4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)оксазоліну

До хлористого тіонілу (130мл), охолодженого до -10°C, при перемішуванні частинами додавали 2-[[((1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)карбоніл)аміно]-2-метил-1-пропанол (85г, 0,34моль). Температуру підтримували в інтервалі від -10 до -5°C протягом 1,5 години, після чого охолодження припиняли і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш охолодили до 0°C та додавали краплями тетрагідрофуран (860мл), підтримуючи температуру нижче +8°C. Одержану суспензію перемішували протягом 2 годин при 5°C, після чого профільтрували і утворені кристали промивали тетрагідрофураном (150мл). Вологу тверду речовину розчиняли в деіонізованій воді (400мл) і рН доводили до 9,1 додаванням 25% водного розчину аміаку. Тверду речовину відфільтровували, промивали деіонізованою водою і сушили протягом 14 годин при 50°C та зниженому тиску. Вихід: 62,8г (80%) білого продукту з чистотою 94% (ВЕРХ, за площею піків). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО d-6, 500МГц): 1,31 (6H, s), 4,18 (2H, s), 5,44 (2H, s), 7,9 (1H, d, J=11,3Гц), 8,01 (1H, d, J=11,3Гц), 8,12 (1H, s).

#### Приклад 3

Одержання 5-ціанофталіду

До суспензії 4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)оксазоліну (23,1г, 0,1моль) у хлористому тіонілі (36мл) повільно додавали N,N-диметилформамід (5мл). Одержаний розчин нагрівали зі зворотним

холодильником протягом 1 години і потім давали охолонути до кімнатної температури протягом 3 годин. Додали толуол (150мл) і суспензію профільтрували і промивали толуолом (2×50мл). Вологі кристали переносили в деіонізовану воду (150мл) і рН доводили до 8,0 додаванням 25% водного розчину аміаку. Тверду речовину відфільтровували і промивали деіонізованою водою (2×50мл) і потім сушили при 60°C при зниженому тиску. Вихід: 11,9г (75%) білуватого продукту з чистотою 92% (ВЕРХ, за площею піків). Аналітично чистий зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти або толуолу. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 500МГц) 5,48 (2H, s), 8,04 (2H, s+s), 8,22 (1H, s).