



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71059

(13) C2

(51) 7 C07D307/87

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦИТАЛОПРАМУ

1

(21) 2002086988

(22) 22.02.2001

(24) 15.11.2004

(86) PCT/DK01/00122, 22.02.2001

(31) PA 2000 00296

(32) 24.02.2000

(33) DK

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Петерсен Ханс, ДК, Рок Майкл Харольд, ДК

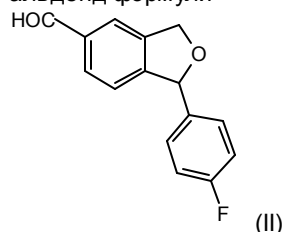
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, ДК

(56) WO 9930548, 24.06.99

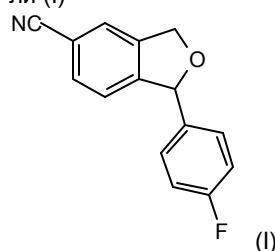
US 4136193, 23.01.79

WO 9819511, 14.05.98

(57) 1. Спосіб одержання циталопраму, в якому альдегід формули



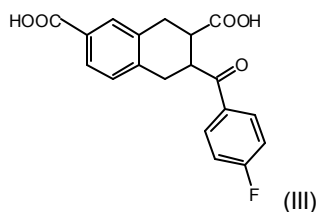
перетворюють у відповідну 5-ціаносполуку формули (I)



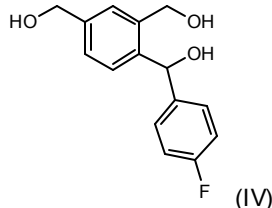
з наступним алкілюванням з утворенням циталопраму, який виділяють у виді основи або його кислотно-адитивної солі.

2. Спосіб за п. 1, де сполуку формули (II) одержують відновленням сполуки формули

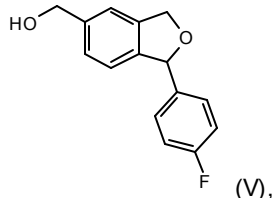
2



з утворенням сполуки, яка має формулу



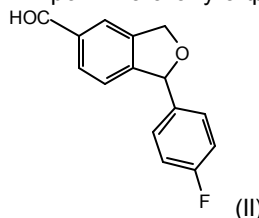
з наступним замиканням кільця з утворенням сполуки, яка має формулу



яку потім окиснюють, одержуючи сполуку формули (II).

3. Спосіб за п. 1, де алкілювання проводять шляхом взаємодії сполуки формули (I) з 3-(диметиламіно)пропілгалогенідом.

4. Проміжна сполука формули



і її кислотно-адитивна сіль.

(13) C2

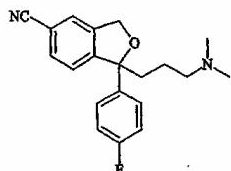
(11) 71059

(19) UA

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

Попередній рівень техніки

Циталопрам є добре відомим антидепресивним лікарським засобом, що є у продажу вже протягом декількох років і має наступну структуру



Він є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) і, відповідно, 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. Gravem, Acta Psychiatr. Scand, 1987, 75, 478-486. Зазначену сполуку додатково розкрито у EP-A 474580, де описується її дія при лікуванні деменції та цереброваскулярних розладів.

Циталопрам був уперше розкритий у DE 2 657 271, що відповідає US 4 136 193. Зазначена патентна публікація описує одержання циталопраму одним зі способів і надає у загальних рисах інший метод, який може використовуватися для одержання циталопраму.

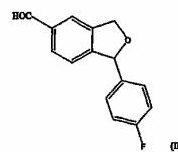
У рамках описаного способу відповідний 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил піддають реакції з 3-(N,N-диметиламіно)пропілхлоридом у присутності метилсульфінілметиду в якості конденсуючого агента. Початковий матеріал одержують з відповідного 5-бромопохідного реакцією з ціанідом міді(II).

Міжнародна патентна заявка WO98/019511 розкриває спосіб одержання циталопраму, де (4-ціано, алкілоксикарбоніл або алкіламінокарбоніл)-2-гідроксиметилфеніл-(4-фторфеніл)метанол піддають замиканню кільця (циклізації). Одержаний 5-(алкілоксикарбоніл або алкіламінокарбоніл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, а потім 5-ціанопохідне алкілюють (3-диметиламіно)пропілгалогенідом для одержання циталопраму.

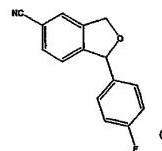
Тепер несподівано було виявлено, що циталопрам може бути одержаний новим кращим способом через 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-формальдегід, одержаний замиканням кільця 2,4-дигідроксиметил-1-[1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-1-метил]бензолу та окисненням одержаного 5-гідроксиметил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофурану.

Суть винаходу

Цей винахід відноситься до способу одержання циталопраму, в якому альдегід формули

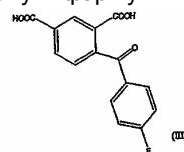


перетворюють у відповідну 5-ціаносполуку формули (I)

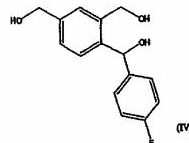


з наступним алкілюванням для утворення циталопраму, який виділяють у виді основи або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

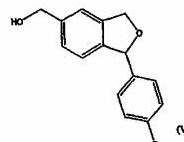
Згідно з особливо переважним варіантом здійснення винаходу сполуку формули (II) одержують відновленням сполуки формули



для утворення сполуки, яка має формулу

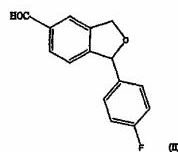


з наступним замиканням кільця для утворення сполуки, яка має формулу



яку потім окиснюють, одержуючи сполуку формули (II).

Цей винахід стосується також проміжної сполуки, яка має формулу



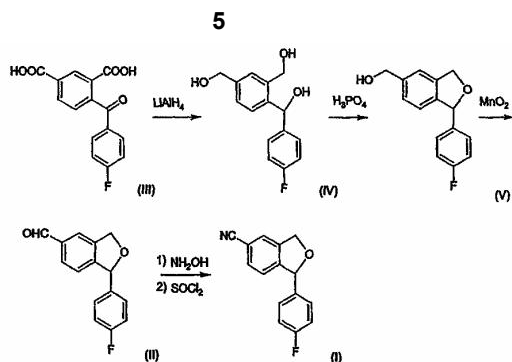
або її солі.

Нарешті, винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам, одержаний за способом згідно з цим винаходом.

У відповідності з кращим варіантом здійснення винаходу алкілювання здійснюють шляхом взаємодії сполуки формули (I) з 3-(диметиламіно)пропіл-галогенідом, як описано в US 4 136 193.

Докладний опис винаходу

У відповідності з цим винаходом проміжні щодо циталопраму сполуки формули (I) і (II) можуть бути одержані за способом, показаним на наступній схемі реакцій



Перетворення сполуки формули (III) у сполуку формули (V) може бути здійснено за звичайними методами. Так, відновлювальним агентом для відновлення сполуки III може бути LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, NaBH_4/I_2 або будь-який інший придатний відновлювальний агент; замикання кільця сполуки формули (IV) може бути здійснено шляхом дегідратації з використанням мінеральних кислот, таких як H_3PO_4 , H_2SO_4 , HCl або іншого придатного дегідратуючого агента, або шляхом замикання кільця відповідного активного естеру в присутності основи, як описано в EP 347 066. Окиснення сполуки формули (V) може бути здійснено шляхом використання MnO_2 , NiO_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ або іншого придатного окисника.

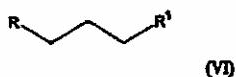
Перетворення формальдегідної групи сполуки формули (II) у ціаногрупу може бути здійснено реакцією з гідроксиламіном з наступною обробкою дегідратуючим агентом, таким як SOCl_2 . Інші способи описані в WO99/30548, див., зокрема, на стор.6.

Сполука формули (III) може бути одержана окисненням відповідної диметильної сполуки, як описано N.S. Dokunikhin, B.V. Salov, A.S. Glagoleva у Zhurnal Obshchei Khimii 1964, 34, 995-998.

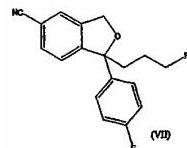
Алкилування сполуки формули (I) для утворення циталопраму може бути проведено за способом у відповідності з US4136193 або WO98/019611.

Альтернативно, алкилування може бути здійснено так, як описано в заявці датській PA200000353, яка знаходиться у процесі розгляду одночасно з цією заявою.

Згідно з цим способом циталопрам одержують алкилуванням сполуки формули (I) сполукою форми



де R являє собою галоген або $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{X}$, де X являє собою алкіл, арил, аралкіл або алкіларил, і R^1 являє собою алкіл, арил, аралкіл або алкіларил; або галоген за умови, що R не є галогеном, якщо R^1 являє собою диметиламіно, з наступним виділенням циталопраму, де R являє собою диметиламіно, або з наступною реакцією одержаної сполуки форми



де R^2 являє собою галоген або групу формули $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{X}$, де X такий, як визначено вище, з диметиламіном або його металевою сіллю; з наступним виділенням циталопраму або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Стадію алкилування, де сполуку формули (I) піддають взаємодії зі сполукою формули (VI), здійснюють шляхом обробки сполуки формули (I) основою, такою як, наприклад, LDA (літійдіізопропіламін), LiHMDS (гексаметилдисиласан літію), NaH, NaHMDS (гексаметилдисиласан натрію) або NaOMe, в апротонному органічному розчиннику, такому як ТГФ (тетрагідрофур), ДМФ (диметилформамід), N-МП (N-метилпіролідон), етери, такі як діетиловий ефір або діоксан, толуол, бензол, або алкани, та їх суміші. Аніон, який утворився, потім піддають взаємодії зі сполукою формули (VI), завдяки чому група формули $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^2$ або група формули $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ вводиться в положення 1 ізобензофуранільної кільцевої системи.

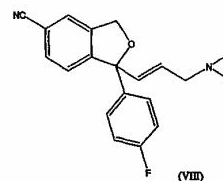
Потім сполуку формули (VII) піддають реакції з диметиламіном або його металевою сіллю, такою як M^+ , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, де M^+ являє собою Li^+ або Na^+ . Реакцію звичайно проводять в апротонному органічному розчиннику, такому як ТГФ (тетрагідрофур), ДМФ (диметилформамід), N-МП (N-метилпіролідон), етери, такі як діетиловий ефір або діоксан, толуол, бензол, або алкани, та їх суміші.

Умови реакції, розчинники тощо, що застосовуються для описаних вище реакцій, являють собою звичайні для таких реакцій умови та можуть бути легко визначені кваліфікованим фахівцем.

Інші способи алкилування сполуки формули (I) для утворення циталопраму описані в датській заявці за №200000404, яка знаходиться у процесі розгляду одночасно з цією заявою.

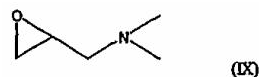
Відповідно до описаного тут способу, циталопрам може бути одержаний:

a) реакцією сполуки формули (I) зі сполукою формули $\text{HCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ з наступною дегідратацією для утворення сполуки формули (VIII)



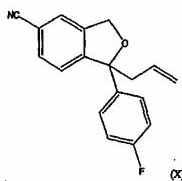
і відновленням сполуки формули (VIII) для одержання циталопраму;

b) реакцією сполуки формули (I) зі сполукою форми



з наступною дегідратацією для утворення сполуки формули (VII), як зазначено вище, і відновленням для одержання циталопраму; або

с) реакцією сполуки формули (I) зі сполукою формули $Y-CH_2-CH=CH_2$, де Y є придатною групою, що відходить, для утворення сполуки формули



з наступним перокисненням подвійного зв'язку та реакцією з диметиламіном для

утворення сполуки формули (VIII) і відновленням сполуки формули (VIII) для одержання циталопраму.

Стадію алкілювання, де сполуку формули (I) піддають взаємодії зі сполукою формули $HCO-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $Y-CH_2-CH=CH_2$ або формули (IX), проводять так, як описано вище для реакції сполуки формули (I) зі сполукою формули (VI).

Інші способи алкілювання сполуки формули (I) для одержання циталопраму описані в датських заявках за №№РА 200000401, РА 200000403, РА 200000404, РА 200000414 і РА 200000415, які знаходяться у процесі розгляду одночасно з цією заявою.

Циталопрам є в продажу як антидепресивний лікарський засіб у виді рацемічної суміші. Однак, у найближчому майбутньому збираються випустити в продаж також активний S-енантіомер циталопраму.

S-циталопрам може бути одержаний розподілом оптично активних ізомерів за допомогою хроматографії.

В описі і формулі винаходу термін "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 і 2-метил-1-пропіл.

Термін "арил" відноситься до моно- або біциклічних карбоциклічних ароматичних груп, таких як феніл і нафтил, особливо, як феніл.

Термін "аралкіл" відноситься до арилалкілу, у якому алкіл і арил є такими, як визначено вище.

"Галоген" означає хлор, бром або йод.

Циталопрам може бути використаний у виді вільної основи або у виді його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. У якості кислотно-адитивних солей можуть бути використані солі, утворені органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких солей органічних кислот за винаходом 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, р-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромтеофіліном. Прикладами адитивних солей неорганічних кислот за винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфа-

мінової, фосфорної і азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі сполук можуть бути одержані за відомими способами.

Основу піддають реакції або з розрахованою кількістю кислоти в розчиннику, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням солі концентруванням і охолодженням, або з надлишком кислоти в розчиннику, який не змішується з водою, такому як етиловий ефір, етилацетат або дихлорометан, при цьому виділення солі здійснюється спонтанно.

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

Фармацевтичні форми за винаходом можуть бути приготовлені за звичайними способами, відомими в практиці. Наприклад, таблетки можуть бути приготовлені змішанням активних інгредієнтів зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли тощо. Будь-які інші ад'юванти або добавки, барвники, ароматизатори, консерванти тощо можуть використовуватися за умови їхньої сумісності з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути приготовлені розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчинника для ін'єкцій, переважно, стерильної води, доведенням розчину до потрібного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням їм придатних ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які придатні добавки, звичайно використовувані в практиці, такі як засоби для досягнення ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Винахід додатково пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

1-(4-Фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил

Стадія 1: 2,5-дигідроксиметил-1-[1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-1-метил]бензол $LiAlH_4$ (15,2г, 0,6моль) залили повністю толуолом (800мл). Додали ТГФ (400мл). 4-Фторбензофенон-2',4'-дикарбонову кислоту ¹⁾ (58г, 0,2моль) додавали порціями приблизно у 10 грамів. Температурі дали піднятися до 50°C. Суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1,5 години. Після охолодження до 10°C обережно додали воду (100мл). Додали K_2CO_3 (150г) і суспензію перемішували протягом 0,5 години. Після фільтрації леткі речовини випарили під вакуумом. Вихід: 50г (95%). Зазначено в заголовку сполуку одержали у вигляді олії. ^{1)HMP} (DMCO- d_6 , 500МГц): 4,28 (2H, c), 4,41 (2H, c), 5,75 (1H, c), 6,95-7,35 (7H).

Стадія 2: 5-гідроксиметил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран

До тріолу 2,4-дигідроксиметил-1-[1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-1-метил]бензолу (50г) додали H_3PO_4 (200мл, 60%) і суміш нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Після охолодження кри-

талізували й відфільтрували зазначену в заголовку сполуку. Перекристалізація з EtOH/вода (1:3,400мл). Вихід: 44г (90% сумарно для стадій 1 і 2). Т. пл. 101-103°C. ¹НЯМР (DMSO-d₆, 500МГц): 4,51 (2H, с), 5,08 (1H, д J=12,5Гц), 5,26 (1H, д J=12,5Гц), 6,14 (1H, с), 6,96-7,4 (7H).

Стадія 3:1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-формальдегід Гідроксиметилфталат 5-гідроксиметил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран (24г, 0,1моль) розчинили в ДХМ (500мл). Додали трьома порціями MnO₂ (52г). Суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після фільтрації з використанням прокладки з допоміжного фільтруючого матеріалу та двоокису кремнію розчинник випарили під вакуумом і одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді олії. Вихід: 24г (100%). ¹НЯМР (CDCl₃, 500МГц): 5,22 (1H, д J=12,5Гц), 5,36 (1H, д J=12,5Гц), 6,15 (1H, с), 7,0-7,73 (7H), 10,00 (1H, с).

Стадія 4:1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил

До альдегіду 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-формальдегіду (2,4г, 0,01моль), розчиненому в EtOH (10мл), додали NH₂OH·HCl (1г, 0,015моль) і NaOH (0,6г, 0,015моль), розчинені у воді (25мл). Суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 0,5 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш залишали на 2 години. Кристали відфільтровували та промили холодною водою (2x10мл) і висушили. Оксим суспендували в толуолі (10мл) і додали SOCl₂ (1,3мл). Суміш нагрівали до 80°C протягом 1 години. Після охолодження леткі речовини випарили під вакуумом і зазначену в заголовку сполуку кристалізували з гептану. Вихід: 2,0г (84%). ДСК (початок): 98°C.

¹) N.S. Dokunikhin, B.V. Salov, A.S. Glagoleva, Zhurnal Obshchei Khimii 1964, 34, 995-998.