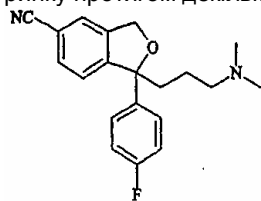


Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

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



Формула I

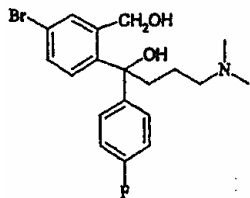
Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) центральної дії, що відповідно проявляє антидепресивну активність. У літературі мається кілька публікацій, що описують антидепресивну активність розглянутої сполуки, наприклад, J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat, 1982, 6, 277-295 і A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Крім цього, додатково виявлено, що ця сполука має ефективність при лікуванні слабоумства і церебрально-судинних захворювань, EP-A-474 580.

Уперше циталопрам був описаний у DE 2657271, що відповідає патенту США №4136193. 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.

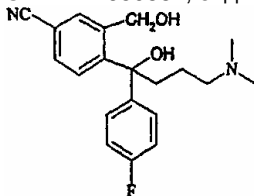
У відповідності зі способом, який був окреслений тільки в загальних рисах, циталопрам може бути отриманий замиканням кільця в сполуці



Формула II

у присутності дегідратуючого агента з наступною заміною 5-бромогрупи з використанням ціаніду одновалентної міді. Вихідну речовину формули II одержують з 5-бромофталіду 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 №4650884, згідно з яким проміжну сполуку формули:



Формула III

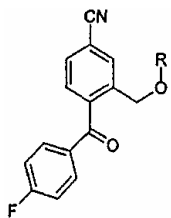
наражають на реакцію замикання циклу шляхом дегідратації у присутності концентрованої сірчаної кислоти з одержанням циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержують з 5-ціанофталіду двома послідовними реакціями Грин'єра, тобто з 4-фторфенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, 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 отримане похідне 1,3-дигідроізобензофурану перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, тобто циталопрам. У міжнародній заявці на патент № WO 98019511 розкрито спосіб одержання циталопраму, у якому похідне (4-заміщений-2-гідроксиметилфеніл)-(4-фторфеніл)метанолу піддають реакції замикання циклу, та отриманий 5-заміщений 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-ізобензофуран перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, яке алкілюють (3-диметиламіно)пропілгалогенідом з одержанням циталопраму.

Нарешті, способи одержання індивідуальних енантиомерів циталопраму розкриті в патенті США №4943590, з якого також випливає, що реакцію замикання кільця проміжної сполуки формули III можна здійснювати через утворення лабільного складного ефіру за допомогою основи.

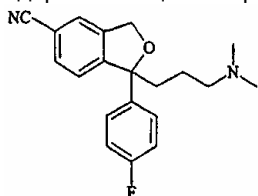
Несподівано було виявлено, що циталопрам може бути отриманий новим, зручним і безпечним способом з використанням традиційних вихідних речовин.

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



Формула IV

де R являє собою C_{1-6} алкіл, ацил, C_{1-6} алкілсульфоніл або арилсульфоніл, з 3-(N,N-диметиламіно)пропілмагнійгалогенідом, переважно з 3-(N,N-диметиламіно)пропілмагнійхлоридом, з одержанням циталопраму



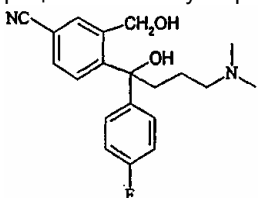
Формула I,

який виділяють у вигляді основи або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з другим аспектом цього винаходу запропоновано нові проміжні сполуки формули IV.

Згідно з іншим аспектом цей винахід відноситься до способів одержання проміжних сполук формули IV.

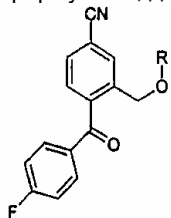
Згідно з ще іншим аспектом цього винаходу сполуки формули IV використовують для одержання рацемічної сполуки формули III:



Формула III

Згідно з іншим аспектом цей винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам, одержаний за способом винаходу.

Згідно зі способом цього винаходу циталопрам одержують в одну стадію реакцією Гриньяра зі сполук формули IV, де R являє собою C_{1-6} алкіл, ацил, C_{1-6} алкілсульфоніл або арилсульфоніл,

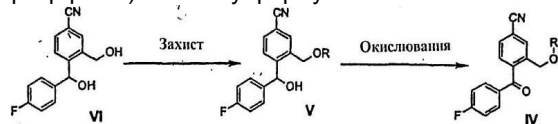


Формула IV.

Несподівано було встановлено, що в продукті, одержаному за реакцією Гриньяра, відбувається спонтанно і безпосередньо замикання кільця з утворенням циталопраму, і, відповідно, одностадійна взаємодія сполуки формули IV з реагентом Гриньяра приводить до утворення циталопраму.

Крім цього, відповідно до цього винаходу сполуки формули IV можуть бути одержані трьома різними способами.

Один з таких способів містить захист гідроксиметилспиртової групи (4-ціано-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторфеніл)метанолу формули VI:



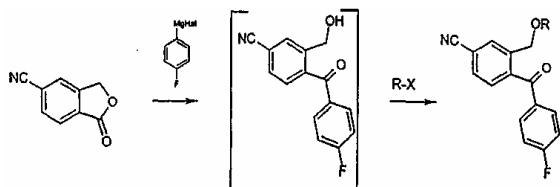
з наступним окислюванням, що приводить до одержання сполук формули IV, де R являє собою C_{1-6} алкіл, ацил, C_{1-6} алкілсульфоніл або арилсульфоніл.

Окислювання сполук формули V може здійснюватися за допомогою будь-якого придатного окислювача, переважно, за допомогою Na_2WO_4 .

Вихідний матеріал для одержання сполуки формули VI може бути отриманий за способом, описаним в міжнародній заявці на патент №PCT/DK97/00511.

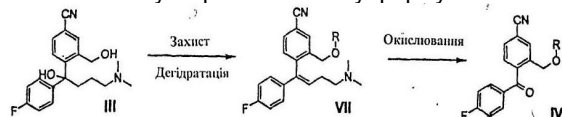
Інший спосіб одержання сполук формули IV містить реакцію 5-ціанофталіду з 4-фторфенілмагнійгалогенідом, переважно з 4-фторфенілмагнійбромідом з наступною реакцією з R-X, де R є таким, як визначено вище, а X являє собою групу, що уходить, переважно R-X являє собою півалоїлхлорид, 3,5-диметоксibenzoїлхлорид, метилйодид, етилбромід, тозилхлорид, Me_2SO_4 або $MeSO_2Cl$.

Реакція може бути проілюстрована наступною схемою:



Вихідний матеріал, 5-ціаноталід, може бути одержаний за способом, описаним Tirouflet, J.; Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1959, 35.

Відповідно до третього способу одержання сполуки формули IV один з енантиомерів сполуки формули III, наприклад, R-енантиомер, піддають захисту і дегідратації з одержанням сполуки формули VII, яку окислюють з утворенням кетону формули IV.



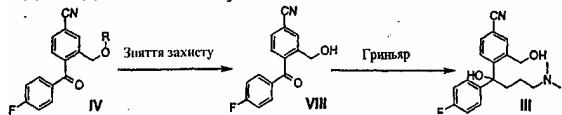
Таким способом R-енантиомер формули III може використовуватися для одержання рацемічного циталопраму.

Окисне розщеплення сполуки формули VII здійснюють окислюванням, переважно MnO_4^- (перманганатами) або озonom, RuCl_3 , OsO_4 .

Циталограм надходить на ринок у якості антидепресивного лікарського засобу у формі рацемату. Однак, у найближчому майбутньому на ринок поступить також активний S-енантиомер циталограму.

Активний S-енантиомер циталограму може бути одержаний зі сполуки формули III шляхом сепарації S-енантиомера і R-енантиомера з наступним замиканням кільця S-енантиомера за способом за патентом США №4943590. Раніше після сепарації R-енантиомер сполуки формули III не використовували.

Крім цього, згідно з ще одним аспектом цього винаходу, після перетворення R-енантиомера формули III в оптично неактивну сполуку формули IV, рацемічна сполука формули III може бути одержана у відповідності з наступною схемою:



Рацемічна сполука формули III може бути розділена на оптично активні енантиомери за способом, описаним в патенті США №4943590, в результаті чого одержують S-енантиомер сполуки формули III, який використовують для одержання S-циталограму. R-енантиомер сполуки формули III можна ще раз рециркулювати в описаний вище технологічний цикл.

Таким чином, R-енантиомер формули III може бути перетворений у S-енантиомер циталограму.

Інші умови проведення реакції, розчинники і т.ін. для кожної з описаних вище реакцій є традиційними для таких реакцій і можуть бути легко визначені фахівцем у даній області.

У описі і формулі винаходу термін "C₁₋₆алкіл" відноситься до алкільної групи з прямим 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 і 2-метил-1-пропіл.

Термін "арил" відноситься до моно- або біциклічної карбоциклічної ароматичної групи, такої як феніл і нафтил, особливо феніл або заміщений по кільцю феніл.

Термін "гетероарил" відноситься до моно- або біциклічної гетероциклічної ароматичної групи, такої як індоліл, тініл, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, іzотiazоліл, імідазоліл, бензофураніл, бензотієніл, піридил і фураніл, особливо піримідил, індоліл і тієніл.

Термін "ацил" означає C₁₋₆алкіл- або арил-, або гетероарил карбоніл, де C₁₋₆алкіл і арил, а також гетероарил є такими, як визначено вище.

Термін "галоген" означає хлор, бром або йод.

Переважно, термін "група, що уходить" означає галогенід або сульфонат.

Відповідно до кращого варіанта винаходу R являє собою ацил, переважно півалоїл, ацетил або неов'язково заміщений бензоїл.

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, етандисульфонові, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теofilіноцтової кислот, а також 8-галогентеофіліну, наприклад, 8-бромотеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі розглянутих сполук можуть бути отримані способами, відомими з рівня техніки. Основа взаємодіє з розрахованою кількістю кислоти в розчиннику, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням отриманої солі концентруванням і охолодженням, або з надлишком кислоти в розчиннику, який не змішується з водою, такому як діетиловий ефір, етилацетат або дихлорметан, з наступним спонтанним виділенням солі.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути введені будь-яким придатним способом і в будь-якій придатній формі, наприклад, перорально у вигляді таблеток, капсул, порошків 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 з традиційними

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 барвники, ароматизатори, консерванти і т.п. за умови їхньої сумісності з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчину для ін'єкцій, переважно у стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням їм підхожих ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які підхожі добавки, які звичайно використовуються в даній галузі, такі як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо.

Приклади

Далі цей винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксиметил]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

У розчин, що перемішується, (4-ціано-2-гідроксиметилфеніл)(4-фторфеніл) метанолу (9,2г, 0,037моль) і триетиламіну (4,0г, 0,04моль) додавали півалоїлхлорид (4,2г, 0,39моль). Після перемішування протягом 60 хвилин реакційну суміш виливали на лід, екстрагували діетиловим ефіром (2x75мл), сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла (12,0г). Отриману сполуку очищали хроматографією (елюент: гексан/етилацетат у співвідношенні 1:9) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (8,2г, 70%).

Спектр ¹H ЯМР (DMCO-D₆): 1,1 (с, 9H), 5,15 (м, 2H), 6 (широкий с, 1H), 6,25 (д, J=6Гц, 1H), 7,1-7,2 (м, 2H), 7,3-7,4 (м, 2H), 7,7-7,9 (м, 3H).

Приклад 2

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

У розчин, що перемішується, 5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксиметил] бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (8,0г, 0,025моль) у етилацетаті (20мл) додавали розчин пероксиду водню з концентрацією 30% (вагових) (10г, 0,079моль), Na₂WO₄·2H₂O (0,15г, 0,0005моль) і (н-октил) 3NCH₃-HSO₄ (0,23г, 0,0005моль). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин, дали охолонути до кімнатної температури і вилили в розведену HCl, екстрагували діетиловим ефіром (2x50мл), сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку кетонного похідного (7,8г, 97,5%).

Приклад 3

5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бут-1-еніл]бензиловий ефір оцтової кислоти і його оксалатна сіль.

Спосіб 3А. Оцтовий ангідрид (103г, 1моль) додавали краплями в розчин, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідрокси-метилбензонітрилу (72г, 0,21моль) в ацетонітрилі (438г) при 20°C. Після завершення додавали краплями хлористий триметилсиліл (5,5г, 0,05моль) (в результаті протікання екзотермічної реакції температура підвищувалася від 20 до 28°C) і отриману суміш перемішували протягом ночі. Потім у реакційну суміш додавали концентровану H₂SO₄ (14,5г, 0,14моль), після чого суміш нагрівали протягом 30 хвилин при 50°C (завершення реакції реєстрували методом рідинної хроматографії високого розділення (HPLC)). Після охолодження реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і нейтралізували водним розчином аміаку (23%) з наступною екстракцією толуолом (2 рази). Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-оранжевого масла (69,5г, 85%).

Фізико-хімічні характеристики отримані для оксалатної солі. Теплий розчин щавлевої кислоти (1,0г, 0,0177моль) у метанолі (50мл) додавали в розчин, що перемішується, зазначеного в заголовку алкенового похідного (6,63г, 0,0173моль) у метанолі (50мл). Після охолодження кристали, що утворилися, виділяли фільтрацією (7,4г) і промивали холодним метанолом (10мл). Т. пл. 168°C.

Спектр ¹H ЯМР (DMCO-D₆): 1,9 (с, 3H), 2,2 (м, 2H), 2,62 (с, 6H), 3,1 (т, J=6,2Гц, 2H), 4,8 (с, 2H), 6,35 (т, J=7Гц, 1H), 7,1-7,25 (м, 4H), 7,42 (д, J=7Гц, 1H), 7,9-8 (м, 2H).

Спектр ¹³C ЯМР (DMCO-D₆): 20,35, 24,98, 42,16, 55,54, 62,51, 111,17, 115,25, 115,59, 118,51, 124,85, 128,0, 128,18, 131,32, 132,43, 132,73, 135,65, 135,99, 138,68, 142,9, 164,72, 169,96.

Елементний аналіз:

Обчислено для C₂₄H₂₅N₂O₆F С, 63,14; Н, 5,53; N, 6,14. Знайдено; С, 63,1; Н, 5,58; N, 6,12.

5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бут-1-еніл]бензиловий ефір оцтової кислоти

Спосіб 3В. Оцтовий ангідрид (1112г, 10,8моль) додавали краплями до розчину, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрилу (1000г, 2,9моль) в ацетонітрилі (1000г) при 20°C (в результаті протікання екзотермічної реакції температура підвищувалася від 20 до 50°C) і отриману суміш перемішували протягом 2 годин. У реакційну суміш додавали концентровану H₂SO₄ (300г, 3моль) і потім суміш нагрівали протягом 3 годин при 50°C (про завершення реакції судили за даними HPLC). Після охолодження реакційну суміш нейтралізували водним розчином аміаку (25%) і екстрагували толуолом (двічі). Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-оранжевого масла (1023г, 92%).

Приклад 4

5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-бут-1-еніл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти і його оксалат.

Спосіб 4А. У розчин, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрилу (72г, 0,21моль) і триетиламіну (25,0г, 0,247моль) в ацетонітрилі (438г) при 20°C додавали розчин півалоїлхлориду (26,0г, 0,215моль). Через 60 хвилин додавали краплями концентровану H₂SO₄ (40мл) і реакційну суміш нагрівали протягом 180 хвилин при 70°C. Реакційній суміші дали прохолонути до кімнатної температури, нейтралізували водним розчином аміаку (25%) і екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (82г, 96%).

Фізико-хімічні характеристики отримані для оксалатної солі, (ацетон) Т. пл. 188°C.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- D_6): 1,07 (с, 9H), 2,2 (м, 2H), 2,6 (с, 6H), 3,05 (т, $J=6,2\text{Гц}$, 2H), 4,725 (д, $J=12\text{Гц}$, 1H), 4,85 (д, $J=12\text{Гц}$, 1H), 6,3 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 7,1-7,3 (м, 4H), 7,42 (д, $J=7\text{Гц}$, 1H), 7,9-8 (м, 2H).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- D_6): 25,1, 26,71, 42,3, 55,67, 62,55, 111,21, 115,3, 115,64, 128,17, 131,33, 132,28, 136,13, 138,58, 142,76, 164,4.

Елементний аналіз: Обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$: C, 65,04; H, 6,28; N, 5,62; Знайдено: C, 64,86; H, 6,63; N, 5,6.

5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-бут-1-еніл]бензилоєий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти та його гідрохлорид.

Спосіб 4B. Розчин півалоїлхлориду (30,1г, 0,25моль) додавали у розчин, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрилу (85,5г, 0,21моль) в ацетонітрилі (290мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували ще протягом 60 хвилин перед додаванням концентрованої H_2SO_4 (32,5г, 0,33моль). Відразу після завершення додавання реакційну суміш нагрівали протягом 180 хвилин при 70°C . Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури та ацетонітрил (220мл) видаляли при зниженому тиску, після чого проводили нейтралізацію водним розчином аміаку (23%) і екстракцію діетиловим ефіром. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску з утворенням зазначеного в заголовку продукту у вигляді рожевого масла (102,1г).

Розчин отриманого алкенового похідного II (50,0г, 0,11моль) у метанолі додавали до розчину, що перемішується, безводної HCl у метанолі (200мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали діетиловий ефір і отриману в результаті тверду речовину відфільтровували і промивали діетиловим ефіром з утворенням гідрохлориду (48,1г). Т. пл. = 165°C .

Бісульфат 5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-бут-1-еніл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Спосіб 4C. Розчин півалоїлхлориду (29г, 0,24моль) додавали до розчину, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрилу (85,5г, 0,21моль) в ацетонітрилі (290мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували ще протягом 60 хвилин перед додаванням концентрованої H_2SO_4 (32,5г, 0,33моль). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 180 хвилин. Суміші дали охолонути до кімнатної температури й ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, додавали толуол (200мл) і потім його видаляли при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-рожевого масла (112,4г).

Гідрохлорид 5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бут-1-еніл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Спосіб 4D. Півалоїлхлорид (7,6г, 0,63моль) додавали краплями до розчину, що перемішується, 4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрилу (21,35г, 0,052моль) в ацетонітрилі (21,35г) при кімнатній температурі. Після завершення цієї операції додавали розчин хлористого метансульфонілу (6,1г, 0,053моль) у CH_2Cl_2 (50мл), після чого додавали триетиламін (10,6г, 0,105моль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин, вилили у воду, екстрагували CH_2Cl_2 , органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Потім отримане в результаті масло розчиняли в суміші безводний етанол/ HCl , концентрували при зниженому тиску, обробляли діетиловим ефіром і фільтрували з одержанням гідрохлориду алкену (22,6г, 98%).

Приклад 5

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)-метаноїл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Спосіб 5A. До розчину гідрохлориду, що перемішується, алкенового похідного 5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-бут-1-еніл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (165г, 0,337моль) у H_2O (1100мл) додавали розчин NaMnO_4 у H_2O (40% об'єм/об'єм) (3,7моль) з такою швидкістю, що температура реакційної суміші підтримувалася в інтервалі $45\text{--}50^\circ\text{C}$. Після завершення додавання реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури і суміш фільтрували. Твердий фільтрат промивали холодною водою (3х150мл) і твердий залишок перемішували в ацетоні (2000мл) і фільтрували, в результаті випарювання одержували сирий кетон, що очищали фільтрацією через шар силікагелю (елюент: гексан:етилацетат у співвідношенні 8:2) з одержанням зазначеного в заголовку кетону у вигляді чистої сполуки (82г, 75%). Т. пл. = 81°C .

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- D_6): 0,9 (с, 9H), 5,1 (с, 2H), 7,35-7,5 (м, 3H), 7,65 (д, $J=7\text{Гц}$, 1H), 7,8-7,9 (м, 2H), 8,0 (м, 1H), 8,1 (с, 1H).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- D_6): 26,5, 63,01, 113,183, 116,0, 116,36, 118,02, 129,35, 132,19, 132,58, 133,03, 133,18, 133,34, 135,98, 141,7, 163,62, 167,65, 176,87, 193,94.

Елементний аналіз:

Обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$: C, 70,79; H, 5,35; N, 4,13. Знайдено: C, 70,49; H, 5,30; N, 4,07.

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Спосіб 5B. Озон у O_2 барботували через розчин, що перемішується, алкенового похідного 5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бут-1-еніл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (38,0г, 0,093моль) у H_2O (1300мл) і концентрованої HCl (70мл), причому за ходом реакції стежили за допомогою HPLC. У ході реакції утворювався білий осад, і після закінчення реакції білу тверду речовину відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку захищеного кетону у чистому вигляді (22,5г, 72%).

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Метод 5C. До суспензії алкенового похідного 5-ціано-2-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бут-1-еніл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти, H_2SO_4 (11,0г, 0,022моль) у воді (250мл) і етилацетаті (100мл) додавали NaIO_4 (30г, 0,14моль) і гідрат RuCl_3 (0,35г). Отриману суспензію інтенсивно перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрували через шар діоксиду кремнію. Органічну фазу відокремлювали і промивали водою (50мл). У результаті випарювання розчинника у вакуумі одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді масла, яке кристалізувалося при вистояванні. Вихід: 7,4г (99%).

Приклад 6

5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти.

Розчин 4-фторфенілмагнійброміду, отриманого з 4-фторбромбензолу (19,2г, 0,11моль) і магнієвої стружки (3,2г, 0,13моль) у сухому ТГФ (100мл), додавали краплями в суспензію 5-ціанофталіду (15,9г, 0,1моль) у сухому ТГФ (150мл). Температуру підтримували на рівні нижче 5°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.

У реакційну суміш додавали півалоїлхлорид (13,3г, 0,11моль) і температуру підтримували протягом 2 годин на рівні 60°C. Отриманий у результаті розчин додавали в насичений розчин NH_4Cl (100мл, водн.) та льоду (50г). У результаті додавання діетилового ефіру (100мл) відбувався розподіл фаз. Органічну фазу промивали 0,1 N NaOH (2x100мл) і водою (100мл) і сушили над MgSO_4 (20г). У результаті випарювання розчинників одержували зазначену в заголовку неочищену речовину (29,8г, 88%) у вигляді масла, яке вважали досить чистим для подальшої реакції.

Чистий зразок одержували кристалізацією із суміші EtOAc /н-гептан (1:9). Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білуватих кристалів.

Приклад 7

1-(3-Диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил та його оксалат.

До розчину 5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (28,5г, 0,084моль) у безводному ТГФ (150мл) при 0°C додавали розчин 3-(N,N-диметиламіно)пропілмагнійхлориду (2,2 еквіваленти) і за ходом реакції стежили за допомогою HPLC. Через 1 годину при 0°C додавали насичений хлористий амоній і отриману суміш екстрагували етилацетатом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла (28,0г (чистота згідно з HPLC 87%)). Оксалат одержували перекристалізацією отриманої речовини з ацетону.

Приклад 8

4-[1-(4-Фторфеніл)метаноїл]-3-гідроксиметилбензонітрил.

Кетонне похідне 5-ціано-2-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]бензилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (20г, 0,061моль) додавали до щойно виготовленого метилату Na (0,25г натрію в 100мл метанолу) і перемішували при кімнатній температурі (зняття захисту визначали за допомогою HPLC). Потім метанол видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в МТБЕ, промивали насиченим хлористим амонієм, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням звільненого від захисної групи кетонного похідного сполуки, зазначеної в заголовку (14,6г).

Приклад 9

4-[4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-гідроксиметилбензонітрил.

До розчину кетонного похідного 4-[1-(4-фторфеніл)метаноїл]-3-гідроксиметилбензонітрилу (15,0г, 0,046моль) у безводному ТГФ при 0°C додавали розчин 3-(N,N-диметиламіно)пропілмагнійхлориду (2,2 еквіваленти), причому за ходом реакції стежили за допомогою HPLC. Через 1 годину при 0°C додавали насичений розчин хлористого амонію та отриману суміш екстрагували МТБЕ, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла (16,7г (чистота 85%)).