



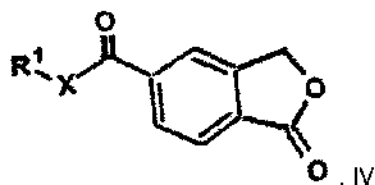
УКРАЇНА

(19) UA (11) 61114 (13) C2  
(51) 7 C07C229/38, 237/30, C07D307/87МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

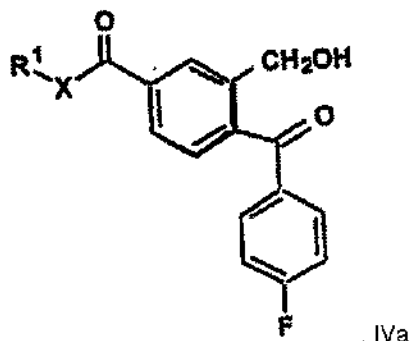
(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЦИТАЛОПРАМУ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЦИТАЛОПРАМУ

1

(21) 2000010447  
(22) 03 03 1998  
(24) 17 11 2003  
(86) PCT/DK98/00081, 03 03 1998  
(31) 0826/97  
(32) 08 07 1997  
(33) DK  
(31) 60/052,788  
(32) 08 07 1997  
(33) US  
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.  
(72) Петерсен Ханс, DK  
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK  
(56) EP-A1-0 171 943  
DE-A1-2 657 013  
(57) 1 Спосіб отримання циталопраму, під час якого проводять стадії взаємодії сполуки формули IV

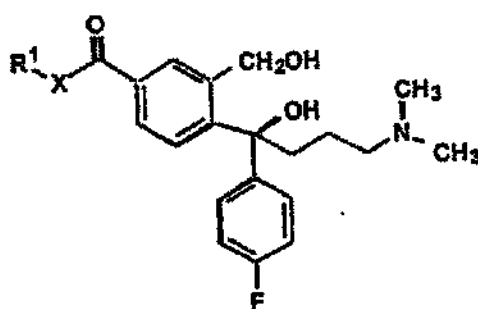


де R<sup>1</sup> - це C<sub>1-6</sub> алкіл і X - це O або NH, послідовно з реактивом Грин'єра 4-галогенфторофенілу, з отриманням сполуки формули IVa

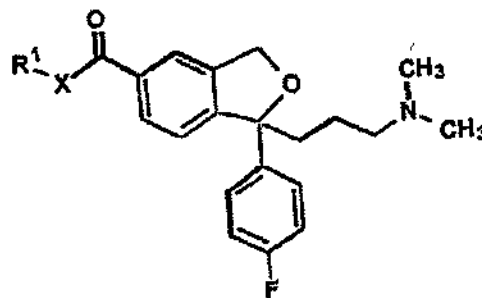


де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, і реактивом Грин'єра 3-галоген-N,N-диметилпропіламіну, замикання кільця в отриманій сполуці формули V

2



де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, і перетворення отриманої сполуки формули VI



де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, у відповідне 5-ціанопохідне, тобто циталопрам, який виділяють у вигляді основи або його фармацевтично прийнятної солі

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що X - це O

3 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що X - це NH

4 Спосіб за пп. 2 або 3, який відрізняється тим, що R<sup>1</sup> - це етил, пропіл або бутил, переважно етил, 2-пропіл або трет-бутил, найбільш переважно трет-бутил

5 Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що реактив Грин'єра, який використовують, - це галогенід магнію, переважно хлорид, бромід або йодид

6 Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що реактив Грин'єра, який використовують на першій стадії, - це сіль броміду магнію

7 Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що реактив Грин'єра, який використовують на другій стадії, - це хлорид магнію

(13) C2

(11) 61114

(19) UA

8 Спосіб за будь-яким з пп 1-7, який відрізняється тим, що замикання кільця в сполуці формули V здійснюють шляхом кислотного замикання кільця дією неорганічної кислоти, такої як сірчана або фосфорна кислота, або органічної кислоти, такої як метилсульфонова, п-толуолсульфонова або трифторооцтова кислота

9 Спосіб за будь-яким з пп 1-7, який відрізняється тим, що замикання кільця в сполуці формули V здійснюють шляхом основного замикання кільця через лабільний складний ефір, переважно одночасною етерифікацією і додаванням основи

10 Спосіб за п 9, який відрізняється тим, що лабільний складний ефір - це метансульфоновий, п-толуолсульфоновий, 10-камфорсульфоновий, трифторооцтовий або трифторометансульфоновий складний ефір, і основа - це триетиламін, диметиламілін або піридин

11 Спосіб за п 2, який відрізняється тим, що X - це O, і перетворення групи  $R^1-X-CO-$  в ціано здійснюють через відповідну амідну групу

12 Спосіб за п 11, який відрізняється тим, що реакцію перетворення  $R^1-X-CO-$  в амід здійснюють гідролізом кислотою або основою, наступним перетворенням в хлорангідрид кислоти і амидуванням шляхом взаємодії з аміаком або алкіламіном, переважно трет-бутиламіном

13 Спосіб за п 12, який відрізняється тим, що гідроліз здійснюють, використовуючи відповідну кислоту, таку як HBr, HCl, HBr/оцтова кислота

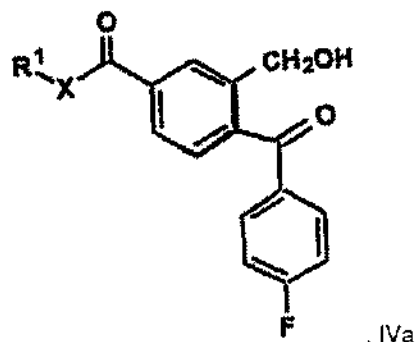
14 Спосіб за п 12, який відрізняється тим, що гідроліз здійснюють, використовуючи відповідну основу, переважно  $K_2CO_3$ , NaOH або KOH

15 Спосіб за п 11, який відрізняється тим, що реакцію перетворення  $R^1-X-CO-$  в амід здійснюють шляхом взаємодії складного ефіру з аміаком або алкіламіном під тиском і при нагріванні

16 Спосіб за будь-яким з пп 11-15, який відрізняється тим, що амід перетворюють в ціаногрупу взаємодією з депротуючим агентом, переважно тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору

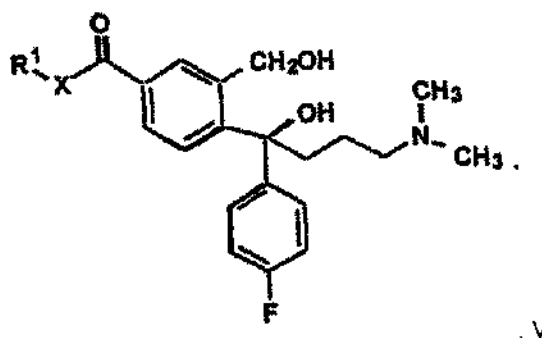
17 Спосіб за будь-яким з пп 9-16, який відрізняється тим, що сполуку формули V, перед її використанням в реакції замикання кільця, поділяють на оптично активні енантіомери, одержуючи таким чином (S)-енантіомер

18 Проміжні сполуки для отримання циталопраму, які мають загальну формулу IVa



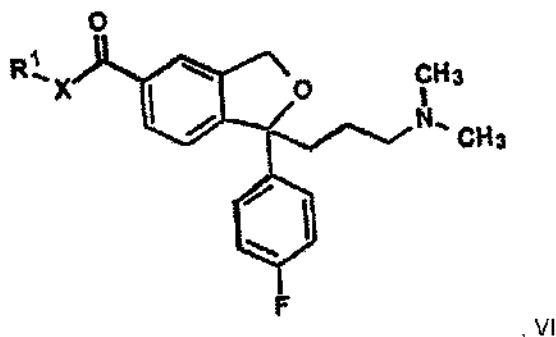
де  $R^1$  - це  $C_{1-6}$  алкіл, і X - це O або NH

19 Проміжні сполуки для отримання циталопраму, які мають загальну формулу V



де  $R^1$  - це  $C_{1-6}$  алкіл, і X - це O або NH

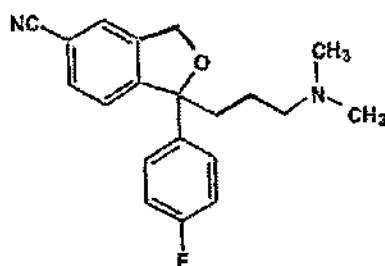
20 Проміжні сполуки для отримання циталопраму, які мають загальну формулу VI



де  $R^1$  - це  $C_{1-6}$  алкіл, і X - це O або NH

Цей винахід відноситься до способу отримання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіне)пропіл]-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу, і проміжних продуктів, що використовуються в даному способі

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



формула I

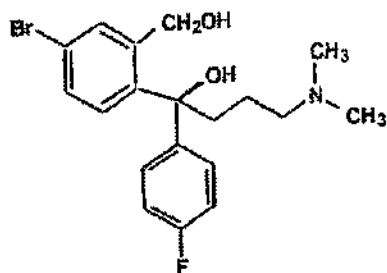
Він являє собою вибірний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптамін, 5-HT), який діє на нервові центри та внаслідок цього

має антидепресивну активність. Антидепресивна активність сполуки була описана в декількох публікаціях, наприклад, J. Hyttel, Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat, 1982, 6, 277-295 та A. Graven, Acta Psychiatr Scand, 1987, 75, 478-486. В подальшому було описано, що сполука показує результати при лікуванні старечого недоумства і церебрально-судинних захворювань, EP-A-474580.

Циталопрам вперше був описаний в патенті Німеччини DE 2657013, що відповідає патенту США № 4136193. В даній патентній публікації описано отримання циталопраму і в загальних рисах представлено подальший спосіб, що може використовуватися для отримання циталопраму.

Згідно з описаним способом відповідний 1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил взаємодіє з 3-(N,N-диметиламіно)пропіл-хлоридом в присутності метилсульфонілметиду в якості конденсуючого агента. Вихідну речовину одержували з відповідного 5-бромопохідного шляхом взаємодії з ціанідом одновалентної міді.

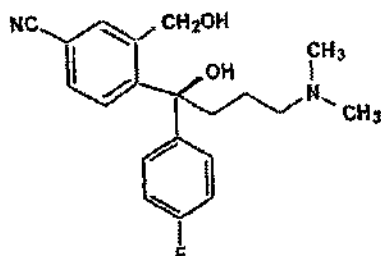
У відповідності зі способом, який був описаний тільки в загальних рисах, циталопрам може бути отриманий замиканням кільця в сполуці



Формула II

в присутності дегідратуючого агента і наступною заміною 5-бромогрупи з використанням ціаніду одновалентної міді. Вихідну речовину формули II одержують з 5-бромфталіду з використанням двох послідовних реакцій Грин'єра, тобто з 4-фторофенілмагнійхлоридом і N,N-диметиламінопропілмагнійхлоридом, відповідно.

Новий і несподіваний спосіб та проміжну сполуку для отримання циталопраму описано в патенті США № 4650884, згідно з яким проміжну сполуку формули



Формула III

наражають на реакцію замикання кільця шляхом дегідратації концентрованою сірчаною кислотою з отриманням циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержували з 5-ціанофталіду, використовуючи дві послідовні реакції Грин'єра, тобто з 4-фторофенілмагній галогенідом і N,N-диметиламінопропілмагній галогенідом, відпові-

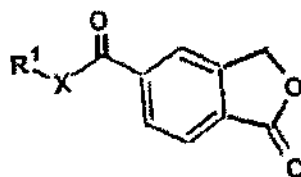
дно

Нарешті, способи отримання індивідуальних енантімерів циталопраму розкриті в патенті США № 4943590, з якого також слідує, що замикання кільця в проміжній сполуці формули III може бути здійснено в основних умовах.

Тепер несподівано було встановлено, що циталопрам може бути отримано зручним і безпечним способом з використанням звичайних вихідних речовин.

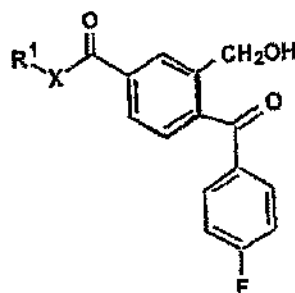
Суть винаходу

Таким чином, цей винахід відноситься до нового способу отримання циталопраму, який включає стадії взаємодії сполуки формули IV



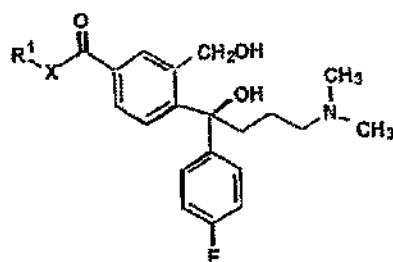
Формула IV

де R<sup>1</sup> - це C<sub>1-6</sub> алкіл, та X - це O або NH, послідовно з реактивом Грин'єра 4-галогенфторофенілу, з отриманням таким чином сполуки формули IVa



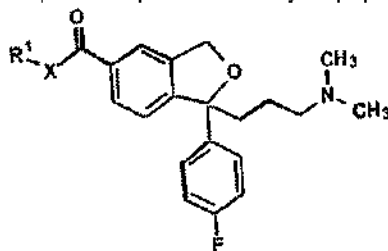
Формула IVa

де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, і реактивом Грин'єра 3-галоген-N,N-диметилпропіламіну, здійснення замикання кільця в отриманій сполуці формули V



Формула V

де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, і перетворення отриманої сполуки формули VI



Формула VI

де R<sup>1</sup> і X є такими, як визначено вище, у відпо-

відне 5-ціанопохідне, тобто циталограм, який виділяють у вигляді основи або його фармацевтично прийнятної солі

В іншому аспекті, цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формул IVa і V, відповідно

В ще одному аспекті, цей винахід забезпечує нові проміжні сполуки формули VI

Ще в одному аспекті, цей винахід стосується антидепресивної фармацевтичної композиції, яка включає циталограм, отриманий способом згідно з цим винаходом

В описі та формулі винаходу  $C_{1-6}$  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 та 2-метил-1-пропіл

Реактиви Грин'єра 4-галогенфторофенілу, які можуть використовуватися на першій стадії, представляють галогеніди магнію, такі як хлорид, бромід або йодид. Переважно використовують бромід магнію. Реактиви Грин'єра 3-галоген-N,N-диметилпропіламіну, що можуть використовуватися, являють собою галогеніди магнію, такі як хлорид, бромід або йодид, переважно бромід магнію. Проміжна сполука формули IVa може бути виділена або її можна не виділяти. Переважно дві реакції здійснюють послідовно без виділення проміжного продукту

Замикання кільця в сполуці формули V здійснюють дією кислоти або через лабільний складний ефір дією основи. Кислотне замикання кільця здійснюють дією неорганічної кислоти, такої як сірчана або фосфорна кислота, або органічної кислоти, такої як метилсульфонова, п-толуолсульфонова або трифторооцтова кислота. Основне замикання кільця здійснюють через лабільний складний ефір, такий як метансульфоновий, п-толуолсульфоновий, 10-камфорсульфоновий, трифторооцтовий або трифторометансульфоновий складний ефір з додаванням основи, такої як триетиламін, диметиламінін, піридин тощо. Взаємодію проводять в інертному розчинникові, переважно при охолодженні, зокрема, при приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ , і переважно здійснюють як процес в одному реакторі, тобто як етерифікацію з одночасним додаванням основи

Коли X - це O, перетворення групи  $R^1\text{-X-CO-}$  в ціаногрупу здійснюють через відповідну амідну групу, яку потім перетворюють в ціаногрупу таким же чином, що і у випадку сполук формули VI, де X - це NH

Реакцію перетворення  $R^1\text{-X-CO-}$  ( $\text{X}=\text{O}$ ) в амід здійснюють гідролізом кислотою або основою і наступним перетворенням в хлорангідрид кислоти і амидуванням шляхом взаємодії з аміаком або алкіламіном, переважно трет-бутиламіном. Кислотний гідроліз може бути здійснений з використанням будь-якої підходящої кислоти, такої як HBr, HCl, HBr/оцтова кислота. Основний гідроліз може бути здійснений за допомогою будь-якої підходящої основи, такої як  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaOH, KOH тощо. Перетворення в амід також може бути проведено шляхом взаємодії складного ефіру ( $\text{X}=\text{O}$ ) з аміаком або алкіламіном під тиском і при нагріванні

Амід перетворюють в ціаногрупу звичайним ні-

трильним синтезом. Таким чином, отриманий амід або амід формули V, де X - це NH, переважно перетворюють в ціаносполуку, тобто циталограм, взаємодією з депротуючим агентом, більш переважно тіонілхлоридом, пентахлоридом фосфору і т.ін.

Альтернативно, складний ефір, тобто сполуку формули VI, де X - це O, може бути гідролізовано і після цього призведено до взаємодії з хлоросульфонізоціанатом для отримання нітрилу

Спосіб згідно з винаходом можна проводити з виділенням або без виділення проміжних сполук

Спосіб згідно з винаходом також може використовуватися для отримання (S)-енантіомера циталограму. В такому випадку сполуки формули V поділяють на оптичні активні енантіомери з використанням методики, аналогічної описаної в патенті США № 4943590, одержуючи таким чином (S)-енантіомер сполуки формули V, що використовують в реакції замикання кільця на стадії c). Відповідно, індивідуальні енантіомери проміжних сполук формул V і VI, відповідно, охоплюються загальними структурними формулами

Інші умови реакцій, розчинники тощо являють собою звичайні умови для таких реакцій і легко можуть бути визначені фахівцем в даній області

Вихідні речовини формули IV є комерційно доступними або можуть бути отримані з 5-карбокситаліду взаємодією з тіонілхлоридом, а потім з  $C_{1-6}$  алканолом або  $C_{1-6}$  алкіламіном. 5-карбокситалід комерційно доступний і може бути отриманий добре відомими способами (Tirouflet J., Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1959, 39)

В одному з варіантів винаходу X - це O, та  $R^1$  - це етил, пропіл, або бутил, переважно етил, 2-пропіл або трет-бутил

В іншому варіанті винаходу X - це NH, та  $R^1$  - це етил, пропіл або бутил, переважно етил, 2-пропіл або трет-бутил, найбільш переважно трет-бутил

Сполуки загальної формули I можна використовувати у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної кислотнo-адитивної солі. В якості кислотнo-адитивних солей можуть використовуватися солі, утворені органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, бісметиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глікхонової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, таконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також 8-галогентеофіліну, наприклад, 8-бромтеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот

Кислотнo-адитивні солі сполук можуть бути отримані відомими в даній галузі способами. Основа взаємодіє або з розрахованою кількістю кислоти в розчинникові, який змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з наступним виділенням солі шляхом концентрування і охолодження, або з надлишком кислоти в розчинникові,

що не змішується з водою, такому як етиловий простий ефір, етилацетат або дихлорометан, з спонтанним виділенням солі

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть вводитися будь-яким підходящим способом і в будь-якій підходящій формі, наприклад, перорально у вигляді таблеток, капсул, порошоків або сиропів або парентерально у вигляді звичайних стерильних розчинів для ін'єкцій

Фармацевтичні препаративні форми композицій згідно з винаходом можуть бути отримані звичайними способами, відомими в даній галузі. Наприклад, таблетки можуть бути отримані 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, камедь й тін. Можна використовувати будь-який інший ад'ювант або додаткові барвники, ароматизатори, консерванти й тощо, за умови що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта і можливих додатків в частині розчину для ін'єкцій, переважно стерильній воді, доведення розчину до необхідного об'єму, стерилізації розчину і заповнення підходящих ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які підходящі додатки, які звичайно використовуються в даній галузі, такі як тонізуючі агенти, консерванти, антиоксиданти тощо.

#### Приклад 1

5-трет-бутоксикарбонілфталід

5-карбоксифталід (100г, 0,58моль) суспендують у піридині (1200мл). Додають п-толуолсульфонілхлорид (211г, 1,12моль) і суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають трет-бутанол (54г, 0,73моль) і реакційну суміш залишають при кімнатній температурі і активному перемішуванні на 3 дні. Прозорий розчин виливають в льодяну воду і кристали, які випали в осад, відфільтровують. Продукт перекристалізовують з 2-пропанолу (500мл).

Вихід 123г, 94% ДСК початок 151,5°C

#### Приклад 2

5- (2-пропілоксикарбоніл)фталід

Спосіб А) 5-карбоксифталід (36г, 0,2моль) суспендують в тіонілхлориді (100мл). Додають ДМФ (1,5мл) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Додають толуол (200мл) і розчинники випарюють у вакуумі. Додають 2-пропанол (200мл) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження до 0°C кристали відфільтровують і промивають холодним 2-пропанолом (50мл). Вихід 38г, 87% ДСК початок 144°C.

Спосіб В) 5-етоксикарбонілфталід (52г, 0,25моль) суспендують в 2-пропанолі (1000мл). Додають  $Ti(PtO)_3$  (38г, 0,14моль) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, кристали відфільтровують і промивають холодним 2-пропанолом (70мл). Вихід 47г, 85% ДСК початок 144°C.

#### Приклад 3

5-трет-бутилкарбамілфталід

5-карбоксифталід (38г, 0,2моль) суспендують в тіонілхлориді (100мл). Додають ДМФ (1,5мл) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Додають толуол (200мл) і розчинники випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в ТГФ (200мл) і додають до розчину трет-бутиламіну (31г, 0,42моль) в ТГФ (200мл) при 5°C. Суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Після цього реакційну суміш виливають в льодяну воду і кристали, які випали в осад, відфільтровують. Кристали промивають водою (100мл). Вихід 41г, 87% ДСК початок 189,5°C.

#### Приклад 4

Оксалат трет-бутил 1 -(3-диметиламінопропіл)-1 -(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилату

Розчин 4-фторофенілмагній броміду, отриманого з 4-фторобромобензолу (31,5г, 0,18моль) і магнієвої стружки (5,1г, 0,21моль) в сухому ТГФ (150мл), додають по каплям до суспензії 5-трет-бутоксикарбонілфталіду (35,1г, 0,15моль) в сухому ТГФ (150мл). Температуру підтримують нижче 5°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі.

Розчин другого реактиву Гриньяра, отриманого з 3-диметиламінопропілхлориду (21,9г, 0,18моль) і магнієвої стружки (5,1г, 0,21моль) в сухому ТГФ (150мл), додають до реакційної суміші. Під час додавання температуру підтримують нижче 10°C. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі при перемішуванні.

Реакційну суміш виливають в льодяну воду (300мл) і насичений розчин хлориду амонію (100мл). ТГФ випарюють у вакуумі. Додають етилацетат (300мл), органічну фазу відділяють і промивають водою (2x100мл) і насиченим соляним розчином (50мл). Органічну фазу екстрагують 2 M HCl (2x100мл). До водної фази додають 4 M NaOH (100мл) для отримання кінцевого значення pH9 або вище. Водний шар екстрагують етилацетатом (400мл) і органічну фазу промивають водою (100мл), насиченим соляним розчином (50мл) і сушать над  $MgSO_4$  (20г).

До органічної фази додають триетиламін (45,5г, 0,45моль) і розчин охолоджують до 5°C. Додають по каплям метансульфонілхлорид (19,5г, 0,17моль) в етилацетаті (100мл) і після додавання реакційну суміш залишають для перемішування на одну годину. Реакційну суміш промивають 0,1M NaOH (2x100мл), органічну фазу сушать ( $MgSO_4$ , 10г) і розчинник випарюють у вакуумі. Отриману таким чином речовину (15 грамів означеної в заголовку сполуки у вигляді вільної основи) розчиняють в ацетоні (120мл) і обробляють безводною щавлевою кислотою (13,5г, 0,15моль), розчиненою в ацетоні (120мл). Суміш залишають на ніч при кімнатній температурі і оксалат, який випав в осад, відфільтровують. Вихід 34 г, 43% ДСК початок 172°C.  $^1H$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ , 500МГц) 1,43 (1H, м), 1,47-1,57 (lOH, с+м), 2,21 (2H, т, J=10Гц), 2,63 (6H, с), 2,97 (2H, т, J=10Гц), 5,14 (1H, д, J=12,5Гц), 5,22 (1H, д, J=12,5Гц), 7,16 (2H, т, J=8,5Гц), 7,56 (2H, дт,

$J=1,2\text{Гц}$ ,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,60 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,82 (1H, с), 8,86 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ )

Елементний аналіз Обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{F}_4\text{O}_7$ , С, 63,78, Н, 6,60, N, 2,86 Знайдено С, 63,95, Н, 6,51, N, 3,14

Аналогічним чином отримували наступні сполуки з 5-(2-пропілоксикарбоніл)фталіду та 5-(етоксикарбоніл)фталіду, відповідно

Оксалат 2-пропіл 1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилату

Вихід 20г (42%) з ацетону ДСК початок  $79^\circ\text{C}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 250МГц) 1,40 (8H, д,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 1,40-1,60 (2H, м), 2,20 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 2,63 (8H, с), 2,98 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 5,12 (1H, геттет,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 5,15 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 5,24 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 7,18 (2H, т,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,57 (2H, дт,  $J=1,2\text{Гц}$ ,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,63 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,88 (1H, с), 8,90 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ )

Елементний аналіз Обчислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{F}_4\text{O}_8$ , 1,1( $\text{COOH}$ )<sub>2</sub>, С, 62,41, Н, 6,27, N, 2,90 Знайдено С, 62,41, Н, 6,34, N, 3,21

Оксалат етил 1 - (3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл) -1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилату

Вихід 14,1г (30%) з ацетону ДСК початок  $148^\circ\text{C}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 500МГц) 1,31 (3H, т,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 1,44 (1H, м), 1,55 (1H, м), 2,22 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 2,64 (6H, с), 3,00 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 4,39 (2H, к,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 5,15 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 5,23 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 7,15 (2H, т,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,58 (2H, дт,  $J=1,2\text{Гц}$ ,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,65 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,89 (1H, с), 8,92 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ )

Елементний аналіз Обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{F}_4\text{O}_7$ , 1,5  $\text{H}_2\text{O}$ , С, 59,00, Н, 6,40, N, 2,86 Знайдено С, 58,99, Н, 5,93, N, 2,92

#### Приклад 5

Оксалат (5-трет-бутилкарбаміл) -1 - (3-диметиламінопропіл) -1- (4-фторофеніл) -1,3-дигідроізобензофурану

Розчин 4-фторофенілмагній броміду, отриманого з 4-фторобромобензолу (42г, 0,24моль) і магнієвої стружки (7г, 0,29моль) в сухому ТГФ (120мл), додають по каплям до суспензії 5-трет-бутилкарбамілфталіду (23,3г, 0,1моль) в сухому ТГФ (120мл) Температуру підтримують нижче  $5^\circ\text{C}$  Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі

Розчин другого реактиву Гриньяра, отриманого з 3-диметиламінопропілхлориду (14,6г, 0,12моль) і магнієвої стружки (3,4г, 0,14моль) в сухому ТГФ (100мл), додають до реакційної суміші Під час додавання температуру підтримують нижче  $10^\circ\text{C}$  Реакцію залишають на ніч при кімнатній температурі при перемішуванні

Реакційну суміш виливають в льодяну воду (250мл) і насичений розчин хлориду амонію (100мл) ТГФ випарюють у вакуумі Додають етилацетат, органічну фазу відділяють і промивають водою (2x100мл) і насиченим соляним розчином (50мл) Органічну фазу екстрагують 2М  $\text{HCl}$  (2x100мл) До водної фази додають 4М  $\text{NaOH}$  (100мл) для досягнення кінцевого значення рН9 або вище Водний шар екстрагують етилацетатом (400мл) і органічну фазу промивають водою (100мл), насиченим соляним розчином (50мл) і

сушать над  $\text{MgSO}_4$  (20г)

До органічної фази додають триетиламін (45,5г, 0,45моль) і розчин охолоджують до  $5^\circ\text{C}$  Додають по каплям метансульфонілхлорид (19,5г, 0,17моль) в етилацетаті (100мл) і після додавання реакційну суміш залишають на одну годину при перемішуванні Реакційну суміш промивають 0,1М  $\text{NaOH}$  (2x100мл) і органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ , 10г), і розчинник випарюють у вакуумі Отриману таким чином речовину (15 грамів означеної в заголовку сполуки у вигляді вільної основи) розчиняють в ацетоні (100мл) і обробляють безводною щавлевою кислотою (10г, 0,11моль), розчиненої в ацетоні (100мл) Суміш залишають при кімнатній температурі при перемішуванні протягом 3 днів і оксалат, який випав в осад, відфільтровують Вихід 7г, 14% ДСК початок  $167^\circ\text{C}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 500МГц) 1,35 (9H, с), 1,37-1,58 (2H, м+м), 2,21 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 2,61 (6H, с), 2,96 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 5,12 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 5,20 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 7,15 (2H, т,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,52 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,57 (2H, дт,  $J=1,3\text{Гц}$ ,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,67-7,75 (3H, с+уш, с+д,  $J=8,5\text{Гц}$ )

Елементний аналіз Обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{F}_4\text{O}_7$ , С, 63,91, Н, 6,82, N, 5,73 Знайдено С, 63,53, Н, 6,82, N, 5,81

#### Приклад 6

Оксалат 1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу

Спосіб А) Оксалат трет-бутил 1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбоксилату (20г, 0,048моль) розчиняють в оцтовій кислоті (100мл) Додають  $\text{HBr}$  (20мл, 33% в  $\text{AcOH}$ ) і залишають при перемішуванні на 10 хвилин Розчинники видаляють у вакуумі і залишок випарюють спільно з толуолом (100мл) Залишок розчиняють в толуолі (80мл) і тонілхлориді (80мл) Додають ДМФ (1мл) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години Розчинники видаляють у вакуумі і залишок розчиняють в етилацетаті (100мл) Змішують  $\text{NH}_4\text{OH}$  (100мл, 25% у воді) і лід (100г), додають в етилацетатний розчин і залишають при інтенсивному перемішуванні на 30 хвилин Органічну фазу промивають водою (50мл) і насиченим соляним розчином (20мл) і сушать над  $\text{MgSO}_4$  (10г) Розчинники випарюють у вакуумі і залишок розчиняють в тонілхлориді (40мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин Додають толуол (100мл) і розчинники випарюють у вакуумі Додають толуол (100мл) і органічну фазу промивають 2М  $\text{NaOH}$  (100мл) і водою (50мл) Розчинники видаляють у вакуумі Отриманий таким чином продукт очищують флеш-хроматографією, одержуючи у вигляді масла означену в заголовку сполуку у вигляді вільної основи

Сіль щавлевої кислоти кристалізують з ацетону Вихід 9,0г (43%) ДСК початок  $156^\circ\text{C}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 500МГц) 1,40 (1H, м), 1,50 (1H, м), 2,21 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 2,61 (6H, с), 2,95 (2H, т,  $J=10\text{Гц}$ ), 5,15 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 5,22 (1H, д,  $J=12,5\text{Гц}$ ), 7,17 (2H, т,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,58 (2H, дт,  $J=1,2\text{Гц}$ ,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,63 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,80 (1H, д,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 8,82 (1H, с)

Елементний аналіз Обчислено для  
 $C_{22}H_{23}N_2F_4O_5$ , С, 63,75, Н, 5,60, N, 6,76 Знайдено  
 С, 63,12, Н, 6,59, N, 6,66

Спосіб В) Оксалат 5-(трет-бутилкарбаміл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідроізобензофурану (1г, 0,002моль) розчиняють в тіонілхлориді (10мл) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додають

толуол (10мл) і розчинники видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті (15мл). Змішують  $NH_4OH$  (5мл, 25% у воді) і лід (5г), додають в етилацетатний розчин і поділяють фази. Органічну фазу промивають водою (10мл) і сушать над  $MgSO_4$ . Після вилучення розчинника у вакуумі, означену в заголовку сполуку кристалізують з ацетону. Вихід 0,66г, 76% ДСК початок 156°C