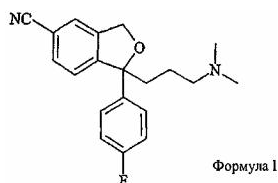


Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу - циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

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



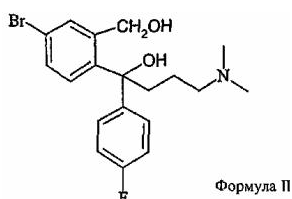
Він є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) і, відповідно, виявляє антидепресивну активність. Про антидепресивну активність даної сполуки повідомлялося в ряді публікацій, наприклад, J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatr., 1982, 6, 277-295 та A. Gravem, Ada Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Зазначену сполуку додатково розкрито у EP-A474580, де описується її дія при лікуванні деменції та цереброваскулярних порушень.

Циталопрам був уперше розкритий у DE2657013, що відповідає US4136193. Зазначена патентна публікація описує одержання циталопраму одним із способів і надає у загальних рисах інший метод, який може використовуватися для одержання циталопраму.

Згідно з описаним способом відповідний 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил піддають реакції з 3-(N,N-диметиламіно)пропіл-хлоридом у присутності метилсульфінілметиду в якості конденсуючого агента.

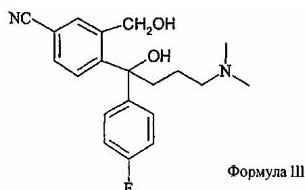
Початковий матеріал одержують з відповідного 5-бромпохідного реакцією з ціанідом міді.

У відповідності зі способом, який охарактеризований тільки в загальних рисах, циталопрам можна одержати циклізацією сполуки:



у присутності дегідратуючого агента та наступним обміном групи 5-бром з ціанідом міді(I). Вихідний матеріал формули II одержують з 5-бромфталіду двома послідовними реакціями Гріньяра, тобто з 4-фторфенілмагнійхлоридом і N,N-диметиламінопропілмагнійхлоридом, відповідно.

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



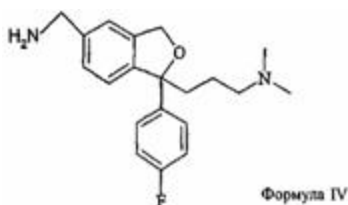
піддають реакції циклізації дегідратацією сильною сірчаною кислотою для одержання циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержують з 5-ціанофталіду двома послідовними реакціями Гріньяра, тобто з 4-хлорфенілмагній-галогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно.

Подальші способи описані в міжнародних патентних публікаціях №№WO98019511, WO98019512 і WO98019513. WO98019512 і WO98019513 відносяться до способів, у яких 5-аміно-, 5-карбокси- або 5-(втор. амінокарбоніл)фталід піддають двом послідовним реакціям Гріньяра, циклізації і перетворенню утвореного похідного 1,3-дигідроізобензофурану у відповідну 5-ціаносполуку, тобто циталопрам. У міжнародній патентній публікації №WO98019511 описано спосіб одержання циталопраму, у якому сполуку (4-заміщений-2-гідроксиметилфеніл-(4-фторфеніл)метанол піддають циклізації й утворений 5-заміщений 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, яке алкілюють (3-диметиламіно)пропілгалогенідом для одержання циталопраму.

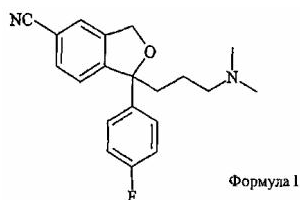
Нарешті, способи одержання індивідуальних енантіомерів циталопраму описано в патенті США №4943590, з якого також випливає, що циклізацію проміжної сполуки формули III можна проводити через лабільний складний ефір основою.

Тепер несподівано було виявлено, що циталопрам можна виготовити новим зручним і безпечним способом з використанням загальноприйнятих вихідних матеріалів.

Відповідно до цього, цей винахід відноситься до нового способу одержання циталопраму, який містить взаємодію сполуки формули IV



з придатним окиснювальним агентом, таким як мідь(I) і O_2 ; або $NiSO_4$ і $K_2S_2O_8$, з одержанням циталопраму



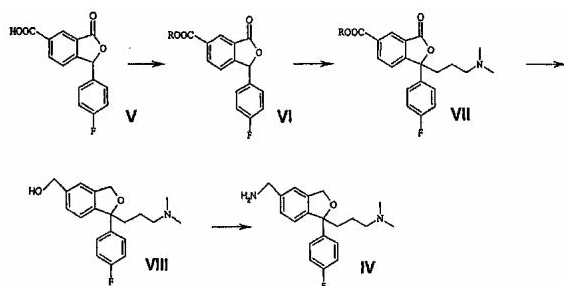
який виділяють у виді основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті винахід відноситься до способів одержання проміжної сполуки формули IV.

Ще в одному аспекті цей винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам у виді основи або його будь-якої придатної солі, одержаної за способом винаходу.

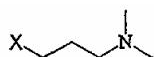
Крім того, відповідно до винаходу, сполуку формули IV можна одержати різними способами.

Один з цих способів включає наступні стадії:



6-карбокси-3-(4-фторфеніл)фталід піддають взаємодії зі спиртом $R-OH$, де R являє собою, переважно, нижчий алкіл, найбільш переважно, Me , у присутності дегідратуючого агента, переважно, $SOCl_2$.

Утворену в результаті сполуку формули VI алкілюють

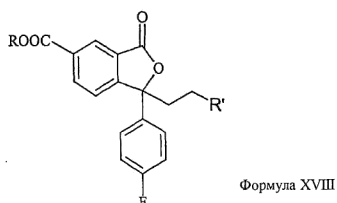


де X являє собою групу, що видаляється, у присутності придатної основи. X , переважно, являє собою галоген або сульфонат.

Реакція алкілювання, необов'язково, є ступінчастим алкілюванням. У цьому випадку утворену сполуку формули VI алкілюють сполукою, що має формулу



де X' являє собою придатну групу, що видаляється, і R' являє собою $-CH_2-O-Pg$, $-CH_2-NPg_1Pg_2$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CH(OR^1)(OR^2)$, $-C(OR^4)(OR^5)(OR^6)$ або $COOR^3$, де Pg являє собою захисну групу для спиртової групи, Pg_1 і Pg_2 є захисними групами для аміногрупи, R^1 і R^2 являють собою алкільні групи або R^1 і R^2 разом утворюють ланцюг з 2-4 атомів вуглецю, і R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою алкіл, алкеніл, алкініл, арил або аралкіл; з утворенням сполуки формули XVIII



де R' має зазначені вище значення, з наступним перетворенням групи R' у диметиламінометильну групу.

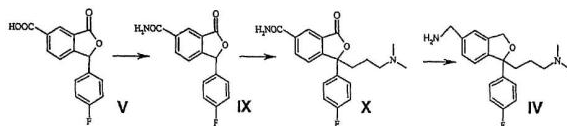
Утворену сполуку формули VII піддають взаємодії з відновлювальним агентом, таким як $LiAlH_4$, червоний- Al , AlH_3 або активовані форми $NaBH_4$, наприклад, $NaBH_4$, Me_2SO_4 ; $NaBH_4$, I_2 ; $NaBH_4$, BF_3 , Et_2O ; або B_2H_6 , з

наступною обробкою кислотою або іншим дегідратуючим агентом для проведення циклізації з утворенням сполуки формули VIII.

Спирт формули VIII придатним способом активують тозилхлоридом або мезилхлоридом з утворенням відповідного заміщеного сульфонату або спирт перетворюють у відповідний бензилгалогенід. Перетворення, переважно, проводять SOBr_2 або SOCl_2 .

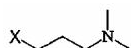
Відповідний сульфонат або галогенід або перетворюють безпосередньо в сполуку формули IV шляхом взаємодії з рідким аміаком; або шляхом взаємодії із металевою сіллю фталіміду, переважно, фталімідом калію, з наступною обробкою NH_2NH_2 або обробкою аміном у спирті, тобто $\text{R}^8\text{NH}_2/\text{R}^9\text{-OH}$, де R^8 і R^9 являють собою нижчий алкіл, переважно, метил або етил, наприклад, метиламіном у етанолі; або взаємодією з азидом металу, MN_3 , причому М, переважно, являє собою Na або K; з наступною обробкою відновлювальним агентом, таким як Pd/C і H_2 або гідридне джерело, таке як LiAlH_4 або NaBH_4 або його активована форма.

Інший спосіб одержання сполуки формули IV включає наступні стадії:



6-карбокси-3-(4-фторфеніл)фталід придатним чином піддають взаємодії з дегідратуючим агентом, таким як тріетиламінокарбонілхлорид, з наступним амінолізом утвореного активованого похідного кислоти.

Утворену сполуку формули IX алкілюють

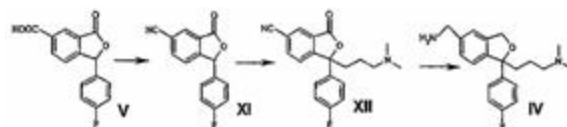


де X являє собою групу, що видаляється, у присутності придатної основи. X, переважно, являє собою галоген або сульфонат.

Реакція алкілювання, необов'язково, є ступінчастим алкілюванням, аналогічним описаному вище ступінчастому алкілюванню.

Утворену сполуку X піддають взаємодії з відновлювальним агентом, таким як LiAlH_4 , червоний-Al, AlH_3 або активовані форми NaBH_4 , наприклад, NaBH_4 , Me_2SO_4 ; NaBH_4 , I_2 ; NaBH_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; або B_2H_6 ; з наступною обробкою кислотою або іншим дегідратуючим агентом для проведення циклізації з утворенням сполуки формули IV.

Відповідно до третього способу одержання сполуки формули IV, одержують відповідне 6-ціанозаміщене похідне 6-карбокси-3-(4-фторфеніл)фталіду.



Карбоксипохідне або піддають взаємодії з SOCl_2 з наступною обробкою аміаком і, нарешті, дегідратуючим агентом, таким як SOCl_2 , з одержанням ціанопохідного формули XI; або піддають взаємодії зі спиртом R-OH у присутності кислоти з наступною обробкою аміаком і, нарешті, піддають взаємодії з SOCl_2 ; або піддають взаємодії в одному резервуарі, наприклад, з $\text{SO}_2(\text{NH}_2)_2$, SOCl_2 і сульфоланом або з трет-бутиламіном, дегідратуючим агентом, таким як POCl_3 , і придатним розчинником, таким як толуол.

Утворену сполуку формули XI алкілюють



де X являє собою групу, що видаляється, у присутності придатної основи. X, переважно, являє собою галоген або сульфонат.

Реакція алкілювання, необов'язково, є ступінчастим алкілюванням, аналогічним описаному вище ступінчастому алкілюванню.

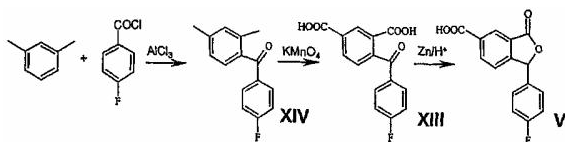
Утворену сполуку формули XII піддають взаємодії з відновлювальним агентом, таким як LiAlH_4 , червоний-Al, AlH_3 або активовані форми NaBH_4 , наприклад, NaBH_4 , Me_2SO_4 ; NaBH_4 , I_2 ; NaBH_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; або B_2H_6 ; з наступною обробкою кислотою для проведення циклізації з утворенням сполуки формули IV.

Інші умови взаємодії, розчинники тощо для описаних вище реакцій є загальноприйнятими умовами для таких взаємодій, та їх може легко визначити фахівець у даній галузі.

В іншому аспекті цей винахід відноситься до нової проміжної сполуки формули V.

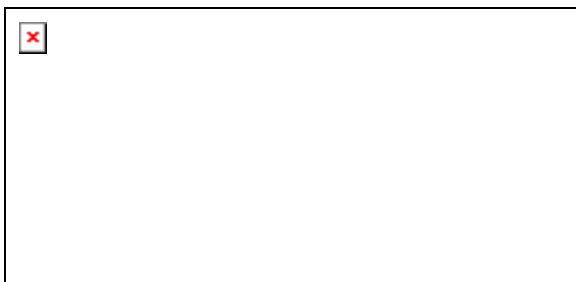
У наступному аспекті винахід відноситься до способів одержання проміжної сполуки формули V.

Один ступінчастий спосіб одержання проміжної сполуки формули V ілюструється нижче:



м-ксилол і п-фторбензоїлхлорид, які є комерційно доступними сполуками, піддають взаємодії в присутності AlCl_3 , одержуючи при цьому сполуку формули XIV. Це сполуку окиснюють перманганатом, переважно, KMnO_4 або NaMnO_4 , одержуючи при цьому сполуку формули XIII, яку, нарешті, піддають взаємодії придатним способом з Zn у кислоті, переважно, в оцтовій кислоті.

В альтернативному випадку сполуку формули IV одержують із сполуки формули XIII наступним ступінчастим способом:

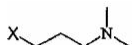


Сполуку формули XIII піддають взаємодії з відновлювальним агентом, таким як LiAlH_4 , червоний- Al , AlH_3 або активовані форми NaBH_4 , наприклад, NaBH_4 , Me_2SO_4 ; NaBH_4 , I_2 , NaBH_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; або B_2H_6 ; з наступною обробкою кислотою для проведення циклізації з утворенням сполуки формули XV.

Спирт формули XV загальноприйнятим способом активують тозилхлоридом або мезилхлоридом з утворенням відповідно заміщеного сульфонату; або спирт перетворюють у відповідний бензилхлорид. Це перетворення, переважно, проводять SOBr_2 або SOCl_2 .

Відповідний сульфонат або галогенід або перетворюють безпосередньо в сполуку формули XVII взаємодією з рідким аміаком; або взаємодією з металевою сіллю фталіміду, переважно, фталімідом калію, з наступною обробкою NH_2NH_2 або обробкою аміном у спирті, наприклад, $\text{R}^8\text{NH}_2/\text{R}^9\text{-OH}$, де R^8 і R^9 являють собою нижчий алкіл, переважно, метил або етил, переважно, метиламіном у етанолі; або взаємодією з азидом металу MN_3 , причому, M , переважно, являє собою Na або K ; з наступною обробкою відновлювальним агентом, таким як Pd/C і H_2 або гідридне джерело, таке як LiAlH_4 або NaBH_4 або його активована форма.

Утворену сполуку формули XVII алкілюють



де X являє собою групу, що видаляється, у присутності придатної основи. X , переважно, являє собою галоген або сульфонат.

Реакція алкілювання, необов'язково, є ступінчастим алкілюванням, аналогічним описаному вище ступінчастому алкілюванню.

Стадії алкілювання та перетворення в ціанопохідне, необов'язково, проводять у зворотному порядку, так що перетворення в ціанопохідне проводять до алкілювання.

Скрізь в описі та формулі винаходу терміни "алкіл" та " C_{1-6} -алкіл" відносяться 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.

Аналогічно, терміни "алкеніл" і "алкініл" позначають, відповідно, такі групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю і включають один подвійний зв'язок і потрійний зв'язок, відповідно, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл, бутініл.

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

Термін "аралкіл" відноситься до ариалкільної групи, де арил і алкіл є такими, як визначено вище.

"Галоген" означає хлор, бром або йод.

Сполуку загальної формули I можна використовувати у виді вільної основи або у виді її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. У якості кислотно-адитивних солей можуть бути використані солі, утворені органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких солей органічних кислот є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами адитивних солей неорганічних кислот є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, 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, порошків 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.

Приклади

Винахід далі ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

5-амінометил-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран

1-(3-Диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (5,4г,

16,2ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (5мл) і розбавляють сухим ефіром (50мл). Цей розчин додають по краплях до киплячої у колбі зі зворотним холодильником суспензії алюмогідриду літію (2,5г, 65ммоль) у сухому ефірі (150мл) протягом 10-15 хвилин, після чого утворену суспензію нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом додаткових 4 годин. Розчин залишають для охолодження до кімнатної температури та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасять мінімальною кількістю води і утворений розчин/суспензію сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують і твердий корж промивають ТГФ. Об'єднані фільтрати випарюють, одержуючи при цьому олію. Олію розчиняють у толуолі (200 мл) і перемішують з водним розчином сірчаної кислоти (10мл, 70об./об. %) протягом 3 годин. Суміш розбавляють водою і рН доводять до більше ніж 9 додаванням водного розчину аміаку (25 мас/об. %). Толуол відокремлюють і водну фазу екстрагують наступною порцією толуолу. Об'єднані толуолові екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (4,4г, 84%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,25-1,40 (м, 1H), 1,40-1,55 (м, 1H), 2,11 (ddd, 1H), 2,13 (т, 3H), 2,15 (ddd, 1H), 2,21 (т, 2H), 3,85 (с, 2H), 5,11 (д, 1H), 5,14 (д, 1H), 6,96 (т, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,45 (дд, 2H).

Приклад 2

Циталограм, HBr

Суміш 5-амінометил-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофурану (10г, 30ммоль) і молекулярних сит 5A (24г) у піридині (150мл) перемішують при 60°C в атмосфері кисню. Додають хлорид міді(I) (1,8г, 1,8ммоль) і суміш перемішують протягом 3 годин. Додають наступну порцію хлориду міді(I) (1,8г, 1,8ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Суміш виливають на лід і рН суміші доводять до більш ніж 9 додаванням водного розчину аміаку (25мас/об. %). Розчин розбавляють толуолом і фільтрують. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу промивають додатковим толуолом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію й випарюють. Залишок обробляють гептаном і випарюють, одержуючи при цьому олію (11,1г). Цю олію розчиняють в ацетоні й обробляють водною бромистоводневою кислотою (7мл, 47мас/об. %). Розчин випарюють і залишок розчиняють уізопропанолі (100 мл). Розчин перемішують протягом ночі. Одержаний осад відфільтровують і сушать, одержуючи при цьому сіль циталограму з HBr у вигляді білого порошку (8,2г, 66%). Фільтрат випарюють і маслянистий залишок струшують з ефіром і залишають на ніч. Фільтрування розчину дає додаткову сіль циталограму з HBr у вигляді коричневої твердої речовини (1,7г, 14%). ¹H ЯМР (d⁶-DMCO): δ 1,35-1,50 (м, 1H), 1,50-1,60 (м, 1H), 2,25 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,00-3,10 (м, 2H), 5,17 (д, 1H), 5,25 (д, 1H), 7,18 (т, 2H), 7,61 (дд, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 9,27 (шир.с, 1H).

Приклад 3

Метилловий ефір 1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти

Суспензію, що перемішується, 1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти (1г, 3,7ммоль) у тіонілхлориді (25мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 25хв., під час такого кип'ятіння тверда речовина розчиняється. Тіонілхлорид потім випарюють і залишок розчиняють в толуолі та знову випарюють. Залишок перемішують у метанолі (25мл) протягом ночі, під час перемішування утворюється важкий осад. Розчинник випарюють, і залишок розподіляють між водним розчином аміаку (25мас/об. %) і толуолом. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію й випарюють, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,97г, 92%). ¹H ЯМР (d⁶-DMCO): δ 3,92 (с, 3H), 6,85 (с, 1H), 7,26 (т, 2H), 7,42 (дд, 2H), 7,61 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,36 (с, 1H).

Приклад 4

Амід 1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти

Суспензію, що перемішується, 1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти (1г, 3,7ммоль) у тіонілхлориді (25мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 25хв., під час кип'ятіння тверда речовина розчиняється. Тіонілхлорид потім випарюють і залишок розчиняють у толуолі та знову випарюють. Залишок розчиняють у толуолі (15мл) і обробляють розчином аміаку в ефірі, в результаті чого утворюється важкий осад. Суміш перемішують протягом ночі, розбавляють толуолом і водним розчином

аміаку і фільтрують. Осад сушать, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,80г, 80%). ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 6,81 (с, 1H), 7,25 (т, 2H), 7,40 (дд, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,59 (шир.с, 1H), 8,24 (шир.с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H).

Приклад 5

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

Суспензію амідів 1-(4-фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти (13,6г, 0,05моль) у тіонілхлориді (40мл) і ДМФ (0,25мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Тіонілхлорид потім випарюють і залишок розчиняють у гарячому IPA (100мл). Після охолодження утворюються кристали зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 7,8г (62%). ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 6,87 (с, 1H), 7,26 (т, 2H), 7,42 (дд, 2H), 7,58 (д, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,48 (с, 1H).

Приклад 6

5-бромометил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран

Суспензію 5-гідроксиметил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофурану (2г, 8,2ммоль) у толуолі (20мл) нагрівають до розчинення твердої речовини. Нагрівання потім припиняють. Додають тіонілбромід (2,2г, 10,6ммоль) і суміш перемішують протягом години. Додають діоксид кремнію (25г) та суміш фільтрують і залишок промивають розчином 1:1 (об./об.) етилацетату і гептану. Фільтрат випарюють, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку у вигляді червоно-оранжевої олії. (2,6г, 90%). ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 4,72 (с, 2H), 5,11 (д, 1H), 5,28 (д, 1H), 6,17 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,17 (т, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,38 (дд, 2H), 7,45 (с, 1H).

Приклад 7

5-амінометил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран

Суспензію 5-бромометил-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофурану (1,96г, 6,4 ммоль) перемішують у рідкому повторно перегнаному аміаку (200мл) в атмосфері азот/аміак при -33°C протягом 2% днів. Аміаку дають можливість випаритися і залишок перемішують із сумішшю етилацетату і водної сірчаної кислоти (2М). Водну фазу відокремлюють і промивають ефіром. Водну фазу потім підлучують до рН більш ніж 9 з використанням водного розчину гідроксиду амонію (25мас/об. %) і екстрагують толуолом. Толуолові екстракти сушать над безводним сульфатом магнію й випарюють, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовто-оранжевої олії (0,63г, 40%). ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 3,72 (с, 2H), 5,09 (д, 1H), 5,25 (дд, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 7,17 (т, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,36 (дд, 2H).

Приклад 8

Циталопрам

До розчину, що перемішується, 5-амінометил-1-(3-диметиламінопропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофурану (0,5г, 1,5ммоль) у дихлорометані (10мл) додають водний розчин бісульфату калію і гідроксиду натрію (19мл, 0,2М в $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, 3,8ммоль; 0,4М в NaOH , 7,6ммоль) з наступним додаванням водного розчину сульфату нікелю (1,5мл, 40мм, 61ммоль). Суміш енергійно перемішують протягом 4 днів і потім фільтрують крізь броунмілерит. Фільтрат розподіляють між водною сірчаною кислотою (2М) і толуолом. Водний шар відокремлюють і рН суміші доводять до більш ніж 9 додаванням водного розчину аміаку (25мас/об. %). Розчин екстрагують толуолом і цей останній толуоловий екстракт сушать над сульфатом магнію й випарюють, одержуючи при цьому вільну основу циталопраму у вигляді дуже блідо-жовтої олії (0,35г, 70%).

Приклад 9

1-(4-Фторфеніл)-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонова кислота Цинк (38г, 0,58моль) суспендують в оцтовій кислоті (400мл). Суміш нагрівають до 60°C , порціями по 5 грамів додають 2,4-дикарбокси-4'-фторбензофенон (21г, 0,075моль). Після додавання реакційну суміш нагрівають при температурі флегми протягом двох годин. Суспензію фільтрують, поки вона залишається ще гарячою. Фільтрат додають до суміші лід-вода (1кг) і зазначену в заголовку сполуку виділяють фільтруванням. Вихід 17,8г (90%). ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 6,84 (с, 1H), 7,17 (т, 2H), 7,43 (дд, 2H), 7,59 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,35 (с, 1H).