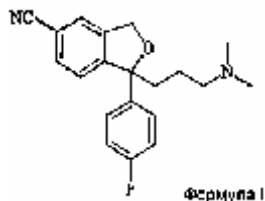


Цей винахід відноситься до способу одержання добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу, до способів одержання проміжних сполук, застосовуваних при одержанні циталопраму, та до способів перетворення зазначених проміжних сполук у циталопрам.

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

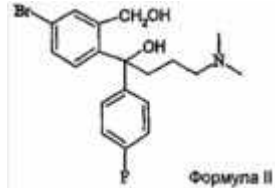


Він є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) і, відповідно, виявляє антидепресивну активність. Про антидепресивну активність даної сполуки повідомлялося в ряді публікацій, наприклад, J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat, 1982, 6, 277-295 та A. Gravem, Ada Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Зазначену сполуку додатково розкрито у EP-A 474580, де описується її дія при лікуванні деменції та цереброваскулярних порушень.

Циталопрам був уперше розкритий у DE 2 657 013, що відповідає US 4 136 193. Зазначена патентна публікація описує одержання циталопраму одним із способів і надає у загальних рисах інший метод, який може використовуватися для одержання циталопраму.

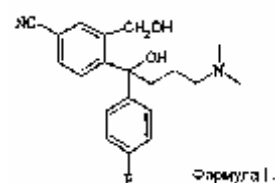
Згідно з описаним способом відповідний 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил піддають реакції з 3-(N,N-диметиламіно)пропіл хлоридом у присутності метилсульфінілметиду в якості конденсуючого агента. Початковий матеріал одержують з відповідного 5-бромпохідного реакцією з ціанідом міді(I).

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



у присутності дегідратуючого агента з наступним обміном атома бром у положенні 5 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 і проміжна сполука для одержання циталопраму були описані в патенті США № 4 650 884, згідно з яким проміжну сполуку формули III



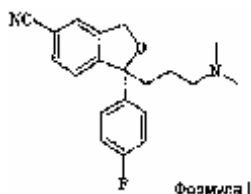
піддають реакції замикання циклу дегідратацією сильною сірчаною кислотою для одержання циталопраму. Проміжну сполуку формули III одержують з 5-ціанофталіду двома послідовними реакціями Гріньяра, тобто з 4-хлорофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, відповідно.

Подальші способи описані в міжнародних патентних заявках WO 98019511, WO 98019512 і WO 98019513. Заявки WO 98019512 і WO 98019513 відносяться до способів, у яких 5-аміно-, 5-алкоксикарбоніл- 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 заявці WO 98019511 описано спосіб промислового виробництва циталопраму, де сполуку (4-заміщений-2-гідроксиметилфеніл)-(4-фторфеніл)метанол піддають замиканню циклу й утворений 5-заміщений 1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран перетворюють у відповідне 5-ціанопохідне, яке алкілюють (3-диметиламіно)пропілгалогенідом для одержання циталопраму.

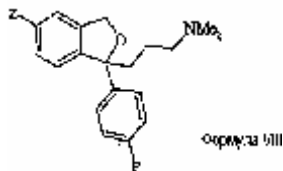
Нарешті, способи одержання індивідуальних енантіомерів циталопраму описані в патенті США № 4 943 590, з якого також випливає, що замикання циклу проміжної сполуки формули III можна проводити через лабільний естер основою.

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

Цей винахід, відповідно, відноситься до нового способу одержання циталопраму, який має формулу I



який включає: перетворення сполуки формули VIII



де Z являє собою галоген, у сполуку формули IV:



з наступним перетворенням сполуки формули IV у циталограм.

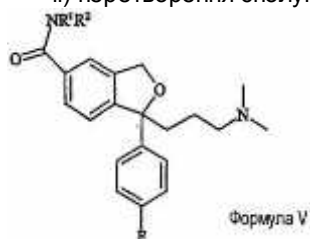
Зокрема, винахід відноситься до такого способу, який включає:

i) реакцію сполуки формули IV з дегідратуючим агентом і сульфонамідом формули H_2N-SO_2-R , де R являє собою:

- а) необов'язково заміщену NH_2 - або C_{1-6} -алкокси-групу;
- б) арилокси- або гетероарилокси-групу, необов'язково заміщену галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ди- C_{1-4} -алкіламіно-групою, або
- в) арил або гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ди- C_{1-4} -алкіламіно-групою;

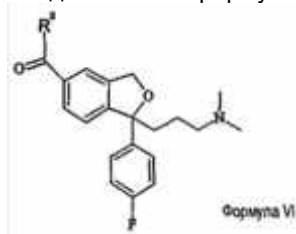
або

ii) перетворення сполуки формули IV у відповідний амід формули V:



у якій R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з групи, яка включає арил і гетероарил, гідрокси-, C_{1-6} -алкокси-, арилокси-, гетероарилокси-, арил- C_{1-6} -алкокси-групу, або тризаміщений силіл, де замісники незалежно один від одного являють собою C_{1-6} -алкіл, арил, гетероарил або арил- C_{1-6} -алкіл, з наступною взаємодією амідів формули V з дегідратуючим агентом, у результаті чого одержують циталограм у виді основи або його фармацевтично прийнятної солі.

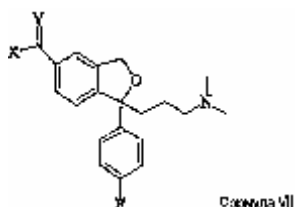
Перетворення 5-карбоксипохідного формули IV в амід формули V може бути проведено через активоване похідне кислоти формули VI:



де R^3 являє собою галоген, C_{1-6} -алкокси-, арилокси-, гетероарилокси-, арил- C_{1-6} -алкокси-, гетероарил- C_{1-6} -алкокси-групу, алкілкарбонатну, арилкарбонатну, алкілкарбаматну, арилкарбаматну, алкілтіокарбонатну, арилтіокарбонатну, алкілтіокарбаматну, арилтіокарбаматну групу, алкілацилокси-, арилацилокси-групу, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил.

Відповідно до іншого аспекту цей винахід відноситься до способів одержання проміжної сполуки формули IV, які включають перетворення сполуки формули VIII, де Z являє собою галоген, на сполуку формули IV.

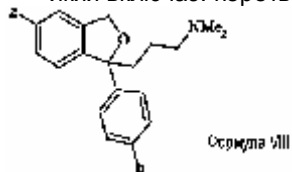
Відповідно до ще одного аспекту цей винахід відноситься до способів одержання проміжної сполуки формули VII:



де X обраний з галогеніду, CN, OR⁵ або SR⁶, де R⁵ і R⁶ незалежно один від одного є обраними з C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою, NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно один від одного є обраними з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою;

Y являє собою O, S або NR⁹, де R⁹ є обраним з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою;

який включає: перетворення сполуки формули VIII



де Z являє собою галоген, на сполуку формули VII.

Відповідно до ще одного аспекту цей винахід відноситься до антидепресивної фармацевтичної композиції, яка містить циталопрам як основу або його будь-яку звичайну сіль, одержані за способом цього винаходу.

Всюди в описі та у формулі винаходу термін "дегідратуючий агент" відноситься до будь-якого придатного дегідратуючого агента, і фахівець у даній галузі може легко визначити оптимальний агент. Прикладами придатних дегідратуючих агентів є SOCl₂, POCl₃, PCl₅, SOBr₂, POBr₃, PBr₅, SOI₂, POI₃, PI₅, P₄O₁₀, оксалілхлорид, карбонілдіімідазол і реактиви Вільсмейєра. Переважно застосовують хлорвмісний агент, найбільш переважно застосовують SOCl₂ або POCl₃. Реактиви Вільсмейєра являють собою реактиви, одержані змішуванням N,N-диметилформаміду (ДМФА) і дегідратуючих агентів, прикладами яких є ДМФА/SOCl₂ і ДМФА/POCl₃.

Всюди в описі й у формулі винаходу C₁₋₆-алкіл відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить 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. Подібно до цього C₁₋₄-алкіл відноситься до такої ж групи, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю включно, а C₁₋₆-алкокси, C₁₋₄-алкокси і C₁₋₄-алкіламін позначають такі групи, у яких алкільна частина має визначене вище значення.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

У способі i) за винаходом одним із можливих, але не обмежувальним механізмом реакції є той, при якому 5-карбоксисполука формули IV реагує з дегідратуючим агентом для того, щоб утворити відповідне активоване похідне, котре потім реагує із сульфонамідом H₂N-SO₂-R, утворюючи при цьому циталопрам. Під час останньої реакції може бути необхідною каталітична кількість кислоти.

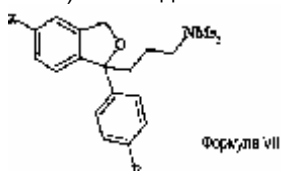
Сульфонамід H₂N-SO₂-R, використовуваний у цьому процесі, переважно являє собою сульфамід H₂N-SO₂-NH₂.

Необов'язково заміщена група NH₂, використовувана в цьому процесі, переважно являє собою трет-бутиламін.

Реакції з дегідратуючими агентами в способі згідно з винаходом проводять без розчинника або в придатному розчиннику, такому як сульфолан або ацетонітрил. Коли в реакції дегідратації ii) використовується розчинник, тоді може бути необхідною присутність каталітичної кількості N,N-диметилформаміду.

У кращих варіантах здійснення винаходу способи одержання циталопраму та/або сполуки формули IV або формули VII включають:

а) взаємодію 5-галогенового аналога формули VIII:



де Z являє собою галоген,

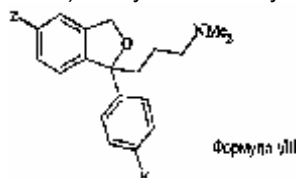
з Mg або літійорганічною сполукою, наприклад, з n-BuLi, або з металоорганічним комплексом, що складається з Mg, і/або Mn, і/або Li та алкільних або арильних груп, і потім із CO₂, CS₂ або зі сполукою формули IX:



де А та Х незалежно один від одного є обраними з галогеніду, CN, OR⁵ або SR⁶, де R⁵ і R⁶ незалежно один від одного є обраними з C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, См-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою, NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно один від одного є обраними з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою; Y являє собою O, S або NR⁹, де R⁹ є обраним з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкокси-групою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-групою;

і в способах одержання циталограму або сполук формули IV з наступною взаємодією з водою, гідроксидом, таким як NaOH, або водним розчином кислоти;

б) сполучення сполуки формули VIII:



де Z являє собою Br або I, з необов'язково заміщеною вінільною або ацетиленовою групою в присутності металевого каталізатора, такого як каталізатор на основі нікелю або паладію, з наступним окиснюванням вінільної або ацетиленової групи до карбоксильної групи з утворенням у результаті сполуки формули IV.

У способі а) прикладами металоорганічних комплексів є триалкілмагнетати формули (R⁴)₃MgLi, триалкілмангенати формули (R⁴)₃MnLi й змішані комплекси магнію і мангенату формули (R⁴)₃MnMgBr, де R⁴ означає C₁₋₆-алкільні або арильні групи, які можуть бути однаковими або різними. Триалкілмагнетат може бути одержаний in situ з реактиву Грін'єра R⁴MgX (X являє собою галоген) і літіюорганічної сполуки, наприклад, n-бутиллітію. Триалкілмангенат може бути генерований in situ з MnCl₂ і літіюорганічної сполуки, наприклад, n-бутиллітію. Сполука (R⁴)₃MnMgBr може бути приготовлена з реактиву Грін'єра R⁴MgX і MnCl₂.

Вихідна 5-бромосполука формули VIII може бути одержана так, як описано в патенті США № 4 136 193.

У способі а) прикладами вихідних речовин формули IX є: етилхлороформіат, фенілхлороформіат, бензилхлороформіат, вінілхлороформіат, ізобутилхлороформіат, етилхлоротіоформіат, метилціаноформіат, карбонілдіімідазол і діетилкарбонат. Вихідні матеріали формули IX комерційно доступні або можуть бути одержані за способами, описаними в літературі.

У способі б) каталізатор на основі нікелю може являти собою будь-який придатний Ni(0)- або Ni(II)-вмісний комплекс, який діє як каталізатор, такий як Ni(PPh₃)₃ і (a-арил)-Ni(PPh₃)₂Cl, а каталізатор на основі паладію може являти собою будь-який придатний Pd(0)- або Pd(II)-вмісний каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₃ і Pd(PPh)₂Cl₂. Окиснювальний агент може являти собою будь-який придатний агент, такий як пероксид у присутності рутенієвого каталізатора. Вихідні сполуки, у яких В являє собою трифлатну групу, можуть бути одержані так, як описано в публікації WO 0013648. Прикладами вінільних і ацетиленових сполук, які сполучаються зі сполукою формули VIII, є метилакрилат, 1-бромбут-1-ен, пропін, триметил(проп-1-еніл)станнан, Е-1-гексилборонова кислота і проп-1-енілтрифторметилсульфонат.

Сполука формули I може бути використана у виді вільної основи або у виді її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною солі. У якості кислотно-адитивних солей можуть бути використані солі, утворені з органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких органічних солей 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, р-амінобензойної, глутамінової, бензолсульфонової та теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами адитивних солей неорганічної кислоти за винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної та азотної кислот.

Кислотно-адитивні солі сполук можуть бути одержані за відомими у даній галузі 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 активного інгредієнта 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, камеді 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.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1

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

Спосіб а) - Mg

Розчин 1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл магній броміду в сухому ТГФ (90мл) (одержаного за звичайними способами з 5-бром-1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідроізобензофурану (9г, 0,024моль) і магнію (0,73г, 0,03моль)) додають до сухого твердого CO₂ (50г). Після додавання суміш залишають при кімнатній температурі на 16 годин. Леткі речовини видаляють у вакуумі, залишок поміщають у воду (100мл). Доводять рН до 5,5, додаючи HCl (водна, 4 N). Водну фазу екстрагують толуолом (100мл). Толуол видаляють у вакуумі, одержують зазначену в заголовку сполуку у вигляді олії. Вихід 6г.

Спосіб а) - n-BuLi

До розчину 5-бром-1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідроізобензофурану (9г, 0,024моль) у трет-бутилметиловому ефірі (150 мл) додають n-BuLi (1,6М у гексанах, 40мл) при температурі від -78 до -65°C. Дають температурі розчину піднятися до -30°C протягом 2 годин. Реакційну суміш додають до сухого твердого CO₂ (50г). Після додавання суміш залишають при кімнатній температурі на 16 годин. Леткі речовини видаляють у вакуумі, залишок поміщають у воду (100мл). Доводять рН до 5,5, додаючи HCl (водна, 4 N). Водну фазу екстрагують толуолом (100мл). Толуол видаляють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді олії. Вихід 7,5г.

Спосіб а) - триалкілмагnezат

Додають n-BuLi (20мл, 1,6М у гексані) до розчину ізопропілмагнійхлориду (8,0мл, 2М в діетиловому ефірі) у ТГФ (25мл) при 0°C. Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 1 години, потім охолоджують до -78°C і додають розчин 5-бром-1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідроізобензофурану (5,0г, 13,0ммоль) у ТГФ (25мл). Суміші дають нагрітися до -10°C протягом 1 години, потім знову охолоджують до -78°C і додають CO₂ (5,7г, 130ммоль). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і потім випаровують. Іонообмінною хроматографією залишку (Dowex®-50, кисла форма) при елююванні за допомогою 1М розчину NH₃ одержують продукт у вигляді густої олії.

Приклад 2

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

(Циталограм, вільна основа)

5-карбокси-1-(4-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідроізобензофуран (5г, 0,015моль) і сульфамід (1,65г, 0,017моль) розчиняють у сульфолані (15мл). При кімнатній температурі додають тіонілхлорид (2,25г, 0,019моль) і температуру реакційної суміші підвищують до 130°C протягом 2 годин. Реакційній суміші дають охолонути до 75°C і додають воду (25мл). Температуру підтримують при 75°C протягом 15 хвилин, а потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Доводять рН до 9 за допомогою гідроксиду амонію та потім додають n-гептан (75мл). Температуру піднімають до 70°C і відокремлюють гарячий n-гептановий шар, з якого при охолодженні кристалізується зазначена в заголовку сполука. Вихід 3,77г. Чистота (ВЕРХ, площа піка) більше 97%