



(19) **UA** (11) **73 336** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 307/87**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002065265, 30.12.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2005

(46) Дата публикации: 15.07.2005

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/DK99/00740, 19991230

(72) Изобретатель:

Петерсен Ханс, ДК,  
Рок Майкл Харольд, ДК

(73) Патентовладелец:

Х. ЛУННБЕК А/С, ДК

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-ЦИАНОФТАЛИДА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение предлагает улучшенный способ получения 5-цианопфталида, который является основным промежуточным соединением при получении антидепрессивного соединения циталопрама.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 3 3 3 6 C 2

U A 7 3 3 3 6 C 2



(19) **UA** (11) **73 336** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07D 307/87**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002065265, 30.12.1999  
(24) Effective date for property rights: 15.07.2005  
(46) Publication date: 15.07.2005  
(86) PCT application:  
PCT/DK99/00740, 19991230

(72) Inventor:  
Petersen Hans, DK,  
Rock Michael Harold, DK  
(73) Proprietor:  
H. LUNDBECK A/S, DK

(54) **A method for the preparation of 5-cyano-phtalid**

(57) **Abstract:**

The invention provides a new and improved method for the preparation of 5-cyano-phtalid, which is a key intermediate in the preparation of the antidepressant compound citalopram.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 7, 15.07.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 3 3 3 6 C 2

U A 7 3 3 3 6 C 2



(19) **UA** (11) **73 336** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 307/87**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
2002065265, 30.12.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2005

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 15.07.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
РСТ/DK99/00740, 19991230

(72) Винахідник(и):

Петерсен Ханс , DK,  
Рок Майкл Харольд , DK

(73) Власник(и):

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-ЦІАНОФТАЛІДУ

(57) Реферат:

Цей винахід пропонує поліпшений спосіб  
одержання 5-ціанофталіду, який є основною

проміжною сполукою при одержанні  
антидепресивної сполуки циталопраму.

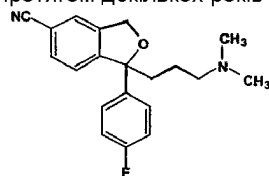
U A 7 3 3 3 6 C 2

U A 7 3 3 3 6 C 2

## Опис винаходу

Цей винахід відноситься до способу одержання основних проміжних сполук в способі 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 існує в продажу вже протягом декількох років і який має наступну структуру:



Формула I

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

Циталопрам може бути одержаний декількома відомими способами. Спосіб і проміжну сполуку для одержання циталопраму описано в патенті США N 4650884. Комерційно вигідні способи розкриті в міжнародних патентних заявках №№ WO 98019511, WO 98019512 і WO 98019513.

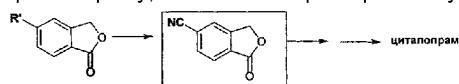
Щодо зазначених вище способів одержання циталопраму слід зазначити, що спосіб, який містить обмін 5-бромогрупи на ціаногрупу, як виявилось, не дуже зручний для реалізації в промисловому масштабі, оскільки вихід досить низький, кінцевий продукт недостатньо чистий і, зокрема, оскільки існують труднощі при відокремленні одержаного в результаті циталопраму від відповідної 5-бромосполуки.

Було виявлено, що в новому способі одержання циталопраму зазначена основна проміжна сполука може бути одержана з високим виходом у виді дуже чистого продукту за допомогою нового каталітичного способу, де атомгалогену абогрупу загальної формули  $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-$ , де  $n$  являє собою будь-яке додатне ціле число в інтервалі 0 - 4, що знаходяться в 5-положенні 3-Н-ізобензофуран-1-ону, обмінюють на ціаніднугрупу. У результаті правильного ціанідного заміщення на ранній стадії синтезу циталопраму можна уникнути значної додаткової обробки, яка проводиться при застосуванні відомих ціанідобмінних способів, що були описані раніше. Проміжні сполуки способу, розкритого в цьому описі, легко очищати, та їх одержують з дуже високими виходами. Далі, зазначені основні проміжні сполуки піддають двом послідовним реакціямГріньяра, тобто реакціям з 4-фторофенілмагнійгалогенідом і N,N-диметиламінопропілмагнійгалогенідом, у результаті чого одержують циталопрам.

Одержання основної проміжної сполуки цього винаходу описано раніше в J. Chem. Soc, 1931, 867, а також Tiroflet, J. у Bull. Soc. Sei. Betagne, 26, 35, 1951. Спосіб одержання сполуки являє собою тристадійний синтез на основі 5-нітрофталіміду, який протікає з низькими виходами, особливо на останній стадії синтезу.

Суть винаходу

Відповідно, цей винахід відноситься до нового способу одержання проміжної сполуки при одержанні циталопраму, який містить реакцію сполуки формули IV:



Формула IV

де  $R^1$  являє собою Cl, Br, I абогрупу формули  $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-$ , де  $n$  має значення в інтервалі 0 - 4, із джерелом ціаніду в присутності або відсутності каталізатора, у результаті чого одержують 5-ціаноізобензофуран-1-он. Зазначений проміжний продукт може далі взаємодіяти з утворенням циталопраму, як описано вище.

Реакцію IV через 5-ціанофталід можна проводити в більш зручних розчинниках, при низькій температурі з мінімальним надлишком  $CN^+$ . Спосіб має екологічні переваги, які полягають у тому, що використовуються лише невеликі кількості важких металів.

Джерела ціаногруп можуть бути з успіхом обрані з групи, що складається з таких джерел ціаніду, як  $(R''_4N)CN$ , де кожен  $R''$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл, необов'язково, два  $R''$  разом з атомом азоту утворюють кільцеву структуру;  $NaCN$ ,  $KCN$ ,  $Zn(CN)_2$  або  $Cu(CN)$ .

Реакцію цього винаходу здійснюють у присутності або відсутності каталізатора. Каталізаторами, тобто  $Ni(O)$ ,  $Pd(O)$  або  $Pd(II)$ , є каталізатори, описані Sakakibara et al. у Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985-1990, (1988). Кращими каталізаторами є  $Ni(PPh_3)_3$ , або  $Pd(PPh_3)_4$ , або  $Pd(PPh)_2Cl_2$ .

В особливо переважному варіанті здійснення комплекс нікелю(O) одержують in situ до проведення реакції обміну ціаніду відновленням такого попередника нікелю(II), як  $NiCl_2$  або  $NiBr_2$ , таким металом, як цинк, магній або марганець у присутності надлишку складних лігандів, переважно, трифенілфосфіну.

$Pd$ - або  $Ni$ -каталізатор звичайно використовують у кількості 0,5 - 10, переважно 2-6, найбільш переважно приблизно 4 - 5%, молярних.

$Cu^+$  і  $Zn^{2+}$  можуть додаватися в реакційну суміш у субстехіометричних кількостях і можуть виконувати функції

здатних до рециркуляції джерел ціаніду, які одержують ціанід з інших джерел ціанідів, таких як NaCN або KCN. Субстехіометричні кількості  $\text{Cu}^+$  і  $\text{Zn}^{2+}$  означають, відповідно, 1 - 20%, переважно 5 -10% від еквівалента.

Реакції можна проводити в будь-якому придатному розчиннику, як описано Sakakibara et al. в Bull. Chem. Soc, Jpn., 61, 1985-1990, (1988). Кращими розчинниками є ацетонітрил, етилацетат, тетрагідрофуран (ТГФ), диметилформамід (ДМФ) або N-метилпіролідон (NMP).

Відповідно до одного з аспектів винаходу сполука формули IV, де R являє собою Cl, реагує з NaCN у присутності  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ , який переважно одержують *in situ*, як описано вище.

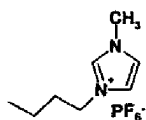
Відповідно до іншого аспекту цього винаходу сполука формули IV, де R являє собою Br або I, реагує з KCN, NaCN, CuCN або  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  у присутності  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Згідно з особливим аспектом цього винаходу субстехіометричні кількості  $\text{Cu}(\text{CN})$  і  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  додають у якості здатних до рециркуляції джерел ціаніду.

Відповідно до ще одного аспекту цього винаходу  $\text{Ch}(\text{CN})$  являє собою джерело ціаніду, і реакцію проводять у відсутності каталізатора. Відповідно до переважного варіанта здійснення цього винаходу реакцію проводять при підвищеній температурі.

Відповідно до особливого аспекту цього винаходу реакцію проводять у чистому виді, тобто без доданого розчинника.

Відповідно до іншого аспекту цього винаходу реакцію проводять в іонній рідині загальної формули  $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$ , де R являють собою алкільнігрупи або дві з R-груп разом утворюють кільце, а  $\text{X}^-$  являє собою протиіон.

Відповідно до одного з варіантів здійснення цього винаходу  $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$  являє собою:



Відповідно до іншого конкретного аспекту цього винаходу реакцію проводять у присутності аполярних розчинників, таких як бензол, ксилол або мезитилен, і при впливі мікрохвильового випромінювання шляхом використання, наприклад, Synthewave 1000™ від Prolabo. Відповідно до особливого аспекту цього винаходу реакцію проводять без доданого розчинника.

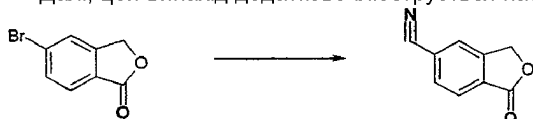
Температурні інтервали залежать від типу реакції. Під час відсутності каталізатора кращі температури знаходяться в інтервалі 100 - 200 °C. Однак, коли реакцію проводять при впливі мікрохвильового випромінювання, температура реакційної суміші може підвищуватися до більше 300 °C. Більш краща температура знаходиться в інтервалі 120 - 170°C. Найбільш кращий інтервал складає 130 -150°C.

У присутності каталізатора кращий температурний інтервал складає 0 -100°C. Більш кращий температурний інтервал складає 40 - 90°C. Найбільш кращі температури знаходяться в інтервалі 60 - 90°C.

Інші умови реакції, використовувані розчинники тощо є загальноприйнятими для реакцій такого типу, і вони можуть бути легко установлені фахівцем у ційгалузі техніки.

Приклади

Далі, цей винахід додатково ілюструється наступними прикладами. Приклад 1



Суміш  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (2,4г, 0,02моль) і 5-бром-3Н-ізобензофуран-і-ону (4,2г, 0,02моль) у ДМФ (80мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Потім розчинений кисень видаляли шляхом барботування аргону через реакційну суміш протягом 10 хвилин перед додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,2г, 0,00096моль). Далі реакційну суміш нагрівали протягом 3годин при 75°C, а потім цей розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переливали у воду (150мл). У результаті фільтрації та наступного висушування у вакуумі одержували сирий 5-ціано-3Н-ізобензофуран-1-он (2,8г) (ВЕРХ 95%). Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти.

Приклад 2

Суміш  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,3г, 0,00256моль), NaCN (1г, 0,02моль) і 5-бром-3Н-ізобензофуран-1-ону (4,2г, 0,02моль) у ДМФ (80мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Потім розчинений кисень видаляли шляхом барботування аргону через реакційну суміш протягом 10 хвилин перед додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,2г, 0,00096моль). Далі реакційну суміш нагрівали протягом 3годин при 75°C, а потім цей розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переливали у воду (150мл). У результаті фільтрації та наступного висушування у вакуумі одержували сирий 5-ціано-3Н-ізобензофуран-1-он (2,7г) (ВЕРХ 94%). Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти.

Приклад 3

Суміш 5-бром-3Н-ізобензофуран-1-ону (4,2г, 0,02моль) і  $\text{Cu}(\text{CN})_2$  (2,3г, 0,02моль) у NMP (60мл) перемішували протягом 3годин при 140°C. Розчинник видаляли дистиляцією при зниженому тиску, а залишок кип'ятили зі зворотним холодильником у воді (150мл) протягом 10 хвилин і охолодили до кімнатної температури. У результаті фільтрації та наступного висушування у вакуумі

одержували сирий 5-ціано-3Н-ізобензофуран-1-он (2,1г) (ВЕРХ 97%). Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти.



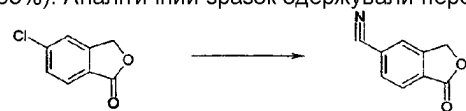
5

#### Приклад 4

Суміш  $Zn(CN)_2$  (2,4г, 0,02моль) і 5-йод-3Н-ізобензофуран-1-ону (5,24г, 0,02моль) у ДМФ (80мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Потім розчинений кисень видаляли шляхом барботування аргону через реакційну суміш протягом 10 хвилин перед додаванням

10

тетракс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,2г, 0,00096моль). Далі, реакційну суміш нагрівали протягом 3годин при  $75^\circ C$ , а потім цей розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переливали у воду (150мл). У результаті фільтрації та наступного висушування у вакуумі одержували сирий 5-ціано-3Н-ізобензофуран-1-он (2,4г) (ВЕРХ 93%). Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти.



15

#### Приклад 5

В атмосфері азоту суміш  $NiCl_2$  (0,2г, 0,0015моль) і трифенілфосфіну (1,6г, 0,0061моль) в ацетонітрилі (80мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додавали при перемішуванні протягом 15 хвилин цинковий порошок (0,39г, 0,006моль) перед додаванням розчину 5-хлор-3Н-ізобензофуран-1-ону (3,4г, 0,02моль) у ТГФ (40мл). Після перемішування протягом додаткових 10 хвилин додавали  $NaCN$  (1,1г, 0,021моль) і реакційну суміш нагрівали протягом 3годин при  $70^\circ C$ , охолоджували, розбавляли ацетонітрилом (50мл), а потім профільтрували через бромілерит. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок кип'ятили зі зворотним холодильником у воді (150мл) протягом 10 хвилин, і суміші давали охолоджуватися до кімнатної температури. У результаті фільтрації з наступним висушуванням у вакуумі одержували 5-ціано-3Н-ізобензофуран-1-он (2,5г). Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з оцтової кислоти.

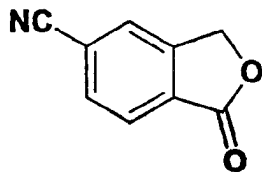
20

25

30

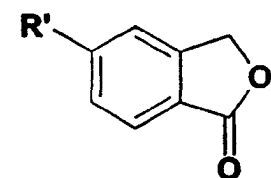
### Формула винаходу

1. Спосіб одержання 5-ціанофталіду формули:



35

при якому проводять реакцію ізобензофуран-1-ону формули:



40

45

де  $R'$  являє собою галоген або групу формули  $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-$ , де  $n$  дорівнює 0 - 7, із джерелом ціаніду.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що початковий матеріал являє собою ізобензофуран-1-он, який містить атоми  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$  у положенні 5.

50

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що початковий матеріал являє собою ізобензофуран-1-он, який містить у положенні 5 трифлатну групу формули  $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-$ , де  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1 - 3, який відрізняється тим, що джерело ціаніду вибирають з  $(R''_4N)CN$ , де кожен  $R''$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл, необов'язково два  $R''$  разом з атомом азоту утворюють кільцеву систему;  $KCN$ ,  $NaCN$ ,  $Zn(CN)_2$  або  $CuCN$ , або їх комбінацій.

55

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2 або 4, який відрізняється тим, що 5-бром- або 5-йодізобензофуран-1-он піддають реакції з  $KCN$ ,  $NaCN$ ,  $Zn(CN)_2$  або  $CuCN$ , або з їх комбінаціями.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що реакцію проводять в іонній рідині загальної формули  $R_4N^+X^-$ , де кожен  $R$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл, необов'язково два  $R$  разом з атомом азоту утворюють кільце.

60

7. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що реакцію проводять під впливом мікрохвильового випромінювання в середовищі аполярного розчинника.

8. Спосіб за п. 5 або 7, який відрізняється тим, що реакцію проводять у нерозведеному виді.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1 - 4, який відрізняється тим, що реакцію проводять у присутності каталізатора.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1 - 4 або 9, який відрізняється тим, що додають  $Zn^{2+}$  або  $Cu^+$  у субстехіометричних кількостях у комбінації з іншим джерелом ціаніду.

65

11. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що каталізатор вибирають з  $Ni(PPh_3)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(dba)_3$  або

$\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ .

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, 4 або 9, який відрізняється тим, що 5-хлорізобензофуран-1-он піддають реакції з  $\text{NaCN}$  у присутності  $\text{Ni}$ -каталізатора.

5 13. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що  $\text{Ni}$ -каталізатор являє собою  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ , одержаний *in situ* реакцією  $\text{NiCl}_2$  з відновлювальним агентом, таким як  $\text{Zn}$ , у присутності  $\text{PPh}_3$ .

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, 4 або 9, який відрізняється тим, що 5-бром- або 5-йодізобензофуран-1-он піддають реакції з  $\text{KCN}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  або  $\text{CuCN}$ , або з їх комбінаціями в присутності  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

10 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U  
A  
7  
3  
3  
3  
6  
C  
2

U  
A  
7  
3  
3  
3  
6  
C  
2