

(19)



(10) **LT 5167 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5167** (51) Int. Cl. ⁷: **C07D307/87**
- (21) Paraiškos numeris: **2003 086**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2003 09 30**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 07 26**
- (45) Patento paskelbimo data: **2004 10 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/GB02/01054**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 03 07**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 09 30**
- (30) Prioritetas: **0105627.4, 2001 03 07, GB**
- (72) Išradėjas:
Yusuf Khwaja HAMIED, IN
Rajendra Narayanrao KANKAN, IN
Dharmaraj Ramachandra RAO, IN
- (73) Patento savininkas:
CIPLA LTD., 289, Bellasis Road. Mumbai Central, Mumbai 400 008, IN
- (74) Patentinis patikėtinis:
Ramunė GARŠVIENĖ, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:

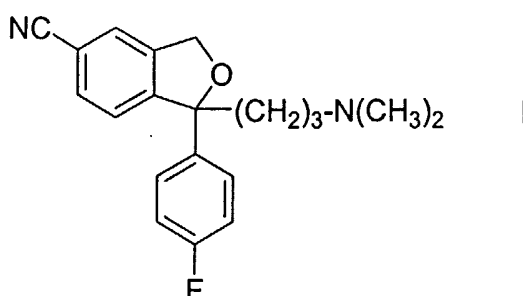
Ftalanų gavimas

- (57) Referatas:

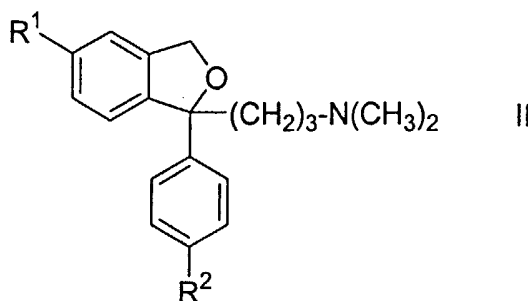
Citalopramas ir kiti ftalanai gaunami reaguojant junginio, turinčio formulę (II), kur R^1 yra halogenas ir R^2 yra halogenas, trifluorometilo grupė, ciano grupė arba $R-CO$, kur R yra C_{1-4} alkilo grupė, druskai su vario (I) cianidu.

Šis išradimas skirtas tam tikrų ftalanų, ypač, bet ne vien tikrai, citalopramo gavimo būdui.

Antidepresanto citalopramo, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-izobenzofurankarbonitrilo formulė yra



Patentas GB 1526331 aprašo citalopramą ir kitus labai panašius ftalanus, turinčius formulę



kur R^1 ir R^2 yra halogenas, trifluormetilo grupė, ciano grupė arba $R-CO$, kur R yra alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir šių prisijungimo druskas su farmaciniu požiūriu priimtinais rūgštimis.

Patentas GB 1526331 aprašo daugelį citalopramo gavimo būdų, tarp kurių yra būdas, kuriame junginys, turintis II formulę, kurioje R^1 yra bromas ir R^2 yra fluoras, reaguoja su vario (I) cianidu inertiniame organiniame tirpiklyje, kad gautų junginį, turintį II formulę, kurioje R^1 yra ciano grupė, t.y., gautų citalopramą. Šis būdas konkrečiai aprašytas patento GB 1526331 trečiame pavyzdyje, kuriame geltonos spalvos alyvą 1-(4'-fluorfenil)-5-bromftalaną (laisva bazę) ir vario (I) cianidą virino su grįžtamuoju šaldytuvu dimetilformamide. Dimetilformamidas ištirpina bromftalaną. Taip susidaręs citalopramas išsikristalizavo išpylus reakcijos mišinį į vandeninį natrio cianido tirpalą.

Mes ištyrėme šį būdą (procesą) ir nustatėme, kad jį sunku realizuoti ir apskritai gaunamos tik labai mažos išeigos. Mes išbandėme tą patį būdą, tik nenaudojom tirpiklio, ir nors ši reakcija vyksta gerai, bet labai sunku išskirti gryną baltos spalvos citalopramo produktą.

Dabar mes suradome būdą, kuriame šie sunkumai gali būti sumažinti arba įveikti.

Pagal vieną šio išradimo variantų pateikiamas būdas gauti ftalaną, turintį II formulę, kurioje R^1 yra ciano grupė ir R^2 yra kaip anksčiau apibrėžta II formulės atveju, kur druska junginio, turinčio II formulę, kurioje R^1 yra halogenas, reaguoja su vario (I) cianidu.

Būdas yra ypač tinka gaminti citalopramą, šiuo atveju junginyje, turinčiame II formulę, R^1 pradinėje stadijoje yra bromas, chloras ar jodas ir R^2 yra fluoras. Kiti ftalanai gali būti gauti tokiu pat būdu.

Būde pagal išradimą mes dažniausiai naudojame oksalo rūgšties druskas, bet lygiai taip pat galima naudoti ir kitas druskas. Pavyzdžiui, fumaratą, acetatą, maleatą, metansulfonatą, citratą, laktatą, tartratą, bezilatą, metilbensensulfonatą, migdolų rūgšties druską, benzoatą arba salicilatą ir kitų organinių rūgščių druskas.

Pagal išradimo kitą pranašesnę požymį druska reaguoja su vario (I) cianidu suspensijos pavidalu organiniame tirpiklyje. Yra labai daug tokių tirpiklių, kas aišku šios srities specialistams. Mes dažniausia naudojame dilimą, kiti galimi organiniai tirpikliai apima sulfolaną, dimetilsulfoksidą, N-metilpirolidoną, tetraglimą, etilenglikolį.

Reakcija vykdoma kaitinant reakcijos mišinį tam tikrą laiką. Tikslios sąlygos priklausys nuo organinio tirpiklio ir mažiau nuo naudojamos druskos. Reakciją geriau vykdyti inertinėje atmosferoje, pavyzdžiui, azoto atmosferoje. Pavyzdžiui, mes nustatėme, kad oksalo rūgšties druskos atveju ir naudojant diglimą kaip organinį tirpiklį, suspensiją geriau kaitinti 150 – 155 °C temperatūroje apie 3 valandas. Apskritai kaitinimo trukmė yra nuo 1 iki 5 val. organinio tirpiklio virimo temperatūroje arba žemiau jos.

Pasibaigus reakcijai, citalopramas iš reakcijos mišinio išskiriamas bet koku tinkamu būdu. Mes nustatėme, kad organinio sluoksnio plovimas vandeniniu bazės tirpalu ir po to ekstrahavimas vandeniniu bazės tirpalu yra pakankami. Po rūgštinio tirpalo neutralizavimo citalopramas nusėda ir, jei reikia, gali būti perkristalintas. Kadangi citalopramas naudojamas paprastai jo vandenilio bromido druskos pavidalu, tai jis paverčiamas druska įprastais būdais.

Anksčiau paminėtame išskyrimo būde mes dažniausia naudojame etilendiamino, kaip bazės, vandeninį tirpalą, bet gali būti naudojamos ir kitos bazės, kaip antai, amoniakas, monometilaminas, dimetilaminas, kiti aminorai arba šarminių metalų hidroksidai. Geriau tinkamas vandeninis rūgšties tirpalas yra organinės rūgšties tirpalas. Mes dažniausiai naudojame acto rūgštį, bet gali būti naudojamos ir kitos rūgštys, tokios kaip vandenilio chlorido rūgštis, sulfato rūgštis, fosfato rūgštis ir kitos organinės ir neorganinės rūgštys.

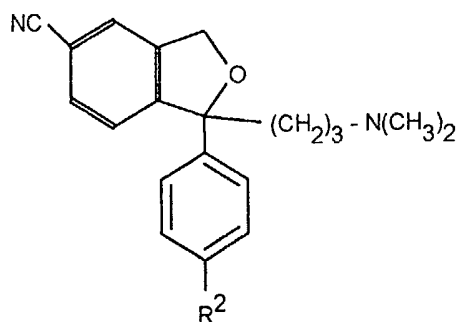
Kad išradimas galėtų būti pilniau suprastas, šis pavyzdys pateikiamas tik jo iliustravimui.

Pavyzdys

Suspenduojama 100 g bromftalano oksalato ir 35 g vario (I) cianido 500 ml diglimo ir kaitinama azoto atmosferoje 150 – 155 °C temperatūroje apie 3 valandas. Po to reakcijos masė atšaldoma iki 50 °C temperatūros ir pripilama 100 ml 50% vandeninio etilendiamino tirpalo. Apatinis vandeninis sluoksnis pašalinamas. Organinis sluoksnis praskiedžiamas 500 ml tolueno ir praplovus 5% EDTA tirpalu po to plaunama etilendiamino tirpalu. Produktas ekstrahuojamas 150 ml 10% acto rūgšties tirpalu. Po to stipriai maišant į acto rūgšties ekstraktą pilamas 25% vandeninis amoniako tirpalas pilnam rūgšties neutralizavimui. Produktas, kuris nusėda, nufiltruojamas. Po to nevalytas produktas perkristalinamas iš n-heksano. Išgryninta citalopramo bazė įberiama į etilacetatą ar izopropilo alkoholį, vandenį ir įpilama vandeninio vandenilio bromido tirpalo. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas vakuumo krosnyje ir gaunama 35 g citalopramo rūgščiojo bromido.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

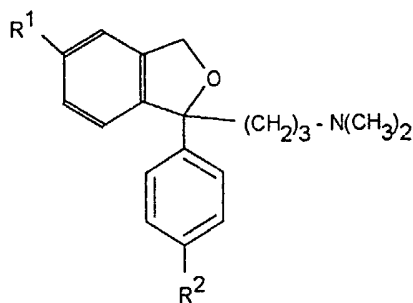
1. Ftalano, turinčio formulę



III

kurioje R^2 yra halogenas, trifluormetilo grupė, ciano grupė arba $R-CO$, kur R yra alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų,

ir jo rūgšties prisijungimo druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima junginio druskos, turinčios formulę



kurioje R^1 yra halogenas ir R^2 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, reakciją su vario (I) cianidu.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^2 yra fluoras.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoji druska yra organinės rūgšties druska.

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulę II turinti druska yra oksalatas.
5. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulę II turinti druska yra fumaratas, acetatas, maleatas, metansulfonatas, citratos, laktatas, tartratas, bezilatas, metilbensulfonatas, migdolų rūgšties druska, benzoatas ar salicilatas.
6. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulę II turinti druskareaguoja su vario (I) cianidu organiniame tirpiklyje.
7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad organinis tirpiklis yra dilimas.
8. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad organinis tirpiklis yra sulfolanas, dimetilsulfoksidas, N-metilpirolidonas, tetraglimas arba etilenglikolis.
9. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija vykdoma kaitinant inertinėje atmosferoje.
10. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvykus reakcijai reakcijos mišinys plaunamas vandeniu bazės tirpalu ir ftalanas ekstrahuojamas iš perplovimo skysčio vandeniniu rūgšties tirpalu.
11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bazė yra amoniakas, aminas arba šarminio metalo hidroksidas ir rūgštis yra organinė rūgštis.
12. Būdas pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandeninio rūgšties tirpalo ekstraktas neutralizuojamas, kad nusėstų ftalanas.
13. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulę III turintis ftalanas yra citalopramas.

14. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 13 punkta, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulę III turintis ftalanas paverčiamas jo druska.