

P03 3467

03605

AZ

FTALÁNOK ELŐÁLLÍTÁSA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

Kivonat

A találmány tárgya eljárás egy (III) általános képletű ftalán – ahol a képletben

10 R^2 jelentése halogénatom, trifluor-metil-, ciano- vagy R-CO-csoport, ahol a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport –

és annak savaddíciós sója előállítására, amely szerint egy (II) általános képletű só (ahol a képletben R^1 jelentése halogénatom és

15 R^2 jelentése a fentiekben meghatározott) réz-cianiddal reagáltatnak.

2003.11.14. 14:02
2003.11.14. 14:02
2003.11.14. 14:02
2003.11.14. 14:02

FTALÁNOK ELŐÁLLÍTÁSA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 A találmány tárgya eljárás bizonyos ftalánok, konkrétan – de nem kizárólag – a citalopram előállítására.

Az antidepresszáns hatóanyag citalopram, az 1-[3-dimetil-amino)-propil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurán-karbonitril a (I) szerkezeti képletű vegyület.

10 A GB 152 6331 számú angol szabadalmi leírás ismerteti a citalopramot és más igen hasonló, (II) általános képletű ftalánokat – ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egyaránt halogénatom, trifluor-metil-csoport, cianocsoport vagy R-CO-csoport, ahol a képletben

15 R jelentése egy 1-4 szénatomos alkilcsoport – és azok gyógyászatilag elfogadható savakkal képzett savaddíciós sóit.

A GB 152 6331 számú angol szabadalmi leírás számos eljárást ismertet citalopram előállítására, ezek között azt az eljárást, amelyben egy (II) általános képletű vegyületet (ahol a képletben R^1 jelentése brómatom és R^2 jelentése fluoratom) réz-cianiddal egy közömbös szerves oldószerben reagáltatunk, így azon (II) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol a képletben R^1 jelentése cianocsoport, azaz citalopramot kapunk. Ezt az eljárást konkrétan a GB 152 6331 számú angol szabadalmi leírás 3. példájában ismertetik, ahol a sárga olaj 1-(4'-fluor-fenil)-5-bróm-ftalánt (szabad bázis) és réz-cianidot dimetil-formamidban visszafolyatják. A dimetil-formamid feloldja a bróm-ftalánt. Az így képződött citalopram a reakcióelegynek nátrium-cianid vizes oldatába történő öntésével kristályosodik.

30 Megvizsgáltuk ezt az eljárást, és azt találtuk, hogy az nehezen végrehajtható, és általában kis hozamot eredményez. Kipró-

báltuk ugyanezen eljárást oldószer nélkül, és bár a reakciókonverzió jó, nagyon nehéz a tiszta fehér citalopram terméket izolálni.

Találtunk egy eljárást, amelyben ezen nehézségek csökkenthetők vagy kiküszöbölhetők.

5 Találmányunk egy vonatkozása szerint eljárást ismertetünk egy (II) általános képletű ftalán előállítására, ahol a képletben R^1 jelentése cianocsoport és R^2 jelentése fentebb a (II) általános képletű vegyületekre ismertetett, ahol a (II) általános képletű vegyület egy sóját (ahol a képletben R^1 jelentése halogénatom) réz-

10 cianiddal reagáltatjuk.

Az eljárás különösen hasznos citalopram előállítására, amely esetben R^1 jelentése a (II) általános képletű vegyületben kezdetben bróm-, klór- vagy jódatom, és R^2 jelentése fluoratom. Ily módon más ftalánok is előállíthatók.

15 A találmány szerinti eljárásban előnyösnek tartjuk az oxalát-só alkalmazását, de más sók egyenértékűen alkalmazhatók. Például a fumarát-, az acetát-, a maleát-, a mezilát-, a citrát-, a laktát-, a tartarát-, a bezilát-, a tozilát-, a mandelát-, a benzoát-, a szalicilát- és más szerves sav-sók említhetők.

20 A találmány egy további előnyös megvalósítása szerint a sót a réz-cianiddal egy szerves folyadékban képzett szuszpenzió formájában reagáltatjuk. Sok ilyen lehetséges folyadék van, amint az a szakember számára nyilvánvaló. Előnyösnek tartjuk diglim alkalmazását, de más lehetséges szerves folyadékok körébe tartoz-

25 nak a szulfolán, a dimetil-szulfoxid, az N-metil-pirrolidon, a tetraglim és az etilén-glikol.

A reakciót meghatározott ideig történő melegítéssel hajtjuk végre. A pontos reakciókörülmények az alkalmazott szerves folyadéktól és – kisebb mértékben – az alkalmazott sótól függenek. A reakciót előnyösen közömbös atmoszférában, például nitrogéngáz-

30 atmoszférában hajtjuk végre. Például úgy találtuk, hogy az oxalát-só esetében és szerves folyadékként diglim alkalmazásával a szuszpenziót előnyösen 150-155 °C hőmérsékleten körülbelül 3

óráig melegítjük. Általánosabban, a melegítés ideje 1-5 óra, a szerves folyadék visszafolyási hőmérsékletén vagy az alatt.

A reakció végén a citalopramot a reakcióelegyből bármely megfelelő eszközzel kinyerhetjük. Úgy találtuk, hogy kielégítő a
5 szerves folyadéknak egy vizes bázissal történő mosása, majd a citalopram vizes sav-oldatba történő extrahálása. A sav-oldat semlegesítése után a citalopram kicsapódik és kívánt esetben át-
kristályosítható. Mivel a citalopramot normálisan annak hidro-
bromid sója formájában alkalmazzák, az említett sóvá történő át-
10 alakítást előnyösen szokásos módon hajtjuk végre.

A fenti kinyerési eljárásban előnyösnek tartjuk etilén-diamin vizes oldatának bázisként történő alkalmazását, de más bázisok, így például ammónia, monometil-amin, dimetil-amin, más aminok és alkálifém-hidroxidok is alkalmazhatók. Az előnyös vizes sav ol-
15 dat egy szerves sav oldat. Előnyösnek tartjuk ecetsav alkalmazását, de más savak, így például sósav, kénsav, foszforsav, hangya-sav és más szerves és ásványi savak is alkalmazhatók. Találmányunk teljes megértése érdekében – szemléltetés céljából – a következő példát adjuk meg.

20

PÉLDA

100 g bróm-ftalán-oxalátot és 35 g réz-cianidot 500 ml diglimben szuszpendálunk, nitrogéngáz atmoszférában 150-155 °C hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 3 óráig tartjuk.
25 A reakcióelegyet 50 °C hőmérsékletre hűtjük és 100 ml etilén-diamin 50%-os vizes oldatát adjuk hozzá. Az alsó vizes fázist elvezetjük. A szerves fázist 500 ml toluollal hígítjuk és etilén-diamin oldattal, majd 5%-os EDTA-oldattal tovább mossuk. A terméket 150 ml ecetsav 10%-os vizes oldatába extraháljuk. Élénk keverés
30 mellett 25%-os vizes ammónia-oldatot adunk az ecetsav-extraktumhoz, így elősegítjük a sav teljes semlegesítését. A kicsapódó terméket szűrjük. A nyers terméket ezután n-hexánból át-kristályosítjuk. A tisztított citalopram-bázist ezután etil-acetátba

vagy izopropil-alkoholba visszük és vizet és vizes hidrogén-bromidot adunk hozzá. A terméket szűrjük és vákuum-szárítóban szárítjuk, így 35 g citalopram-hidrobromidot kapunk.

5

10

15

20

25

30

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy (III) általános képletű ftalán – ahol a képletben R^2 jelentése halogénatom, trifluor-metil-, ciano- vagy R-CO-csoport, ahol a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport –

és annak savaddíciós sója előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű só – ahol a képletben R^1 jelentése halogénatom és R^2 jelentése a fentiekben meghatározott – réz-cianiddal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy R^2 jelentése fluoratom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a só egy szerves sav-só.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletű só az oxalát-só.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletű só a fumarát-, az acetát-, a maleát-, a mezilát-, a citrát-, a laktát-, a tartarát-, a bezilát-, a tozilát-, a mandelát-, a benzoát- vagy a szalicilát-só.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletű só réz-cianiddal szerves folyadékban reagáltatjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szerves folyadék diglim.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szerves folyadék szulfolán, dimetil-szulfoxid, N-metil-pirrolidon, tetraglim vagy etilén-glikol.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a reakciót közömbös atmoszférában történő melegítés mellett hajtjuk végre.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a reakció végén a reakcióelegyet egy vizes bá-

zissal mossuk és a ftalánt a mosófolyadékból egy vizes sav-
oldatba extraháljuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy
bázisként ammóniát, egy amint vagy egy alkálifém-hidroxidot, sav-
5 ként pedig egy szerves savat alkalmazunk.

12. A 9. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemez-
ve**, hogy a vizes sav oldat extraktumot semlegesítjük, így a ftalánt
kicsapjuk.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal
10 jellemezve**, hogy a (III) általános képletű ftalán citalopram.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal
jellemezve**, hogy a (III) általános képletű ftalánt annak sójává ala-
kítjuk.

15

Handwritten signature and date: 2007 NOV 04

20

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivőjelölt

P03 3467

03508

1/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

