[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D307/87

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806482.5

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1418205A

[22] 申请日 2001.3.9 [21] 申请号 01806482.5

[30] 优先权

[32] 2000. 3.14 [33] DK [31] PA200000415

[86] 国际申请 PCT/DK01/00162 2001.3.9

[87] 国际公布 WO01/68630 英 2001.9.20

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.12

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·彼得森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

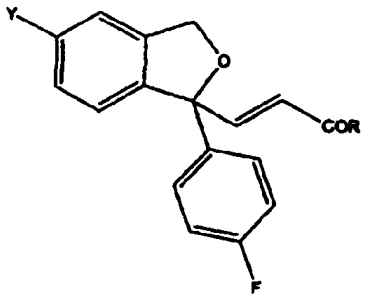
代理人 赵苏林 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 制备西酞普兰的方法

[57] 摘要

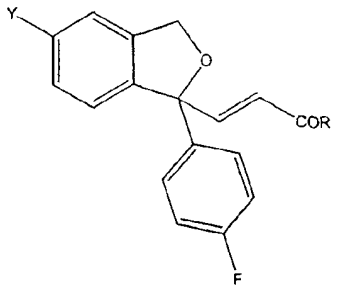
本发明涉及一种制备西酞普兰的方法，包括使如式(III)的化合物，其中 Y 为氰基或可以转化为氰基的基团，R 为氢、 $-OR^1$、NH_2、$NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$，其中 R^1 选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基；以任一顺序进行如下的反应：i) 还原侧链—CH = CH—COR 中的双键；和 ii) 使基团—COR 或其还原形式转化为二甲基氨甲基；和 iii) 如果 Y 不是氰基，使基团 Y 转化为氰基；然后分离西酞普兰碱或其药学上可接受的酸加成盐。



(III)

ISSN1008-4274

1. 一种制备西酞普兰的方法，包括使如下式（III）的化合物，



(III)

其中Y为氰基或可以转化为氰基的基团，R为氢、$-OR^1$、NH_2、$NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$，其中R^1选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基；以任一顺序进行如下的反应：

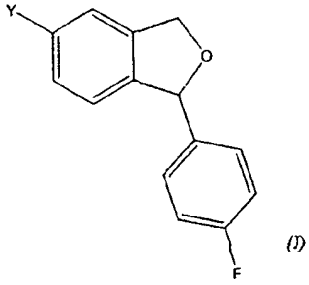
i)还原侧链-CH=CH-COR中的双键；和

ii)使基团-COR或其还原形式转化为二甲基氨甲基；和

iii)如果Y不是氰基，使基团Y转化为氰基；

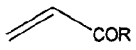
然后分离西酞普兰的碱或其药学上可接受的酸加成盐。

2. 根据权利要求1的方法，其中式(III)的化合物是使式（I）的化合物与式（II）的化合物反应形成式(III)的化合物而制备的，



(I)

在式I中，Y为氰基或可以转化为氰基的基团，



(II)

在式II中，R为氢、$-O-R^1$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，其中R^1选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基。

3. 根据权利要求1的方法，其中-COR为$-CON(CH)_3$，并且通过还原

使这一基团转化为二甲基氨甲基。

4. 根据权利要求1的方法，其中-COR为$-CONHCH_3$或$-CONH_2$，并且通过以任一顺序的还原和甲基化或还原胺化形成二甲基氨甲基来实现这些基团的转化。

5. 权利要求1的方法，其中R为-CHO，且通过用二甲胺或其盐进行还原胺化实现向二甲基氨甲基的转化。

6. 权利要求1的方法，其中R为$-COOR^1$，且通过先转化为相应的酰胺，然后还原，和任选甲基化或还原胺化形成二甲基氨甲基而实现向二甲基氨甲基的转化。

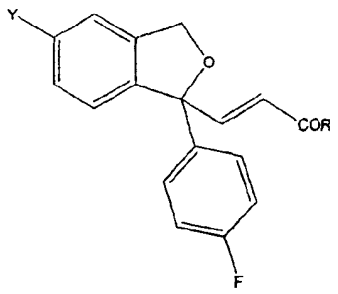
7. 权利要求1的方法，其中R为$-COOR^1$，且通过还原成相应的醇，然后将醇基转化为适宜的离去基团和随后进行如下的反应而将这一基团转化为二甲基氨甲基，所述反应为：

a)与二甲胺或其盐反应，

b)与甲胺反应，然后经甲基化或还原胺化形成二甲基氨基，或

c)与氮化物反应，然后还原形成相应的氨基化合物，之后经甲基化或还原胺化形成二甲基氨基基团。

8. 具有如下式（III）的化合物或其酸加成的盐：



(III)

其中Y为氰基或可以转化为氰基的基团，R为氢、$-OR^1$、NH_2、$NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$，其中R^1选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基。

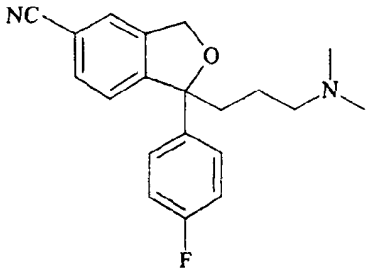
9. 根据权利要求1-7的方法制备的西酞普兰。

制备西酞普兰的方法

本发明涉及制备众所周知的抗抑郁药西酞普兰，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈的方法。

发明背景

西酞普兰是一种已上市有一些年的众所周知的抗抑郁药，其具有以下结构：



它是一种选择性的、集中起作用的血清素（serotonin）(5-羟基色胺;5-HT)再摄取抑制剂，因此具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性已经在几种出版物中报道过，例如J. Hyttel的Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.，1982, 6, 277-295和A. Gravem的Acta Psychiatr. Scand.,1987, 75, 478-486。EP-A-474580还公开了该化合物在治疗痴呆和脑血管疾病方面的效果。

西酞普兰最初公开于DE 2,657,013中，其相当于US 4,136,193。该专利公开描述了一种制备西酞普兰的方法，并简述了另一种可以用于制备西酞普兰的方法。

根据所描述的方法，在存在甲基亚硫酰基甲基化物作为缩合剂的情况下，相应的1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈与3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯化物反应。通过与氰化亚铜反应从相应的5-溴衍生物制备起始物料。

国际专利申请WO 98/019511公开一种制备西酞普兰的方法，其中(4-(氰基、烷氧基羰基或烷氨基羰基)-2-羟甲基苯基-(4-氟苯基)甲醇化合物进行了闭环。所得的5-(烷氧基羰基或烷氨基羰基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃转化为相应的5-氰基衍生物，然后为获得西

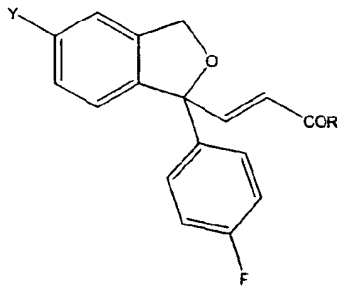
酞普兰，使5-氰基衍生物用(3-二甲基氨基)丙基卤化物进行烷基化。

现在，我们惊奇地发现，可以通过一种新型的便利方法制备西酞普兰，其中用一种可以转化为二甲基氨丙基的化合物使1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃烷基化。

本发明的烷基化过程是特别有利的，因为避免了由烷基化剂聚合形成副产品，从而可能会减少烷基化试剂的使用量。另外，本发明的方法能提供较高的产率。

发明概述

本发明涉及一种制备西酞普兰的方法，包括使如下式（III）的化合物，



(III)

其中Y为氰基或可以转化为氰基的基团，R为氢、$-OR^1$、NH_2、$NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$，其中R^1选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基；

以任一顺序进行如下的反应：

i)还原侧链-CH=CH-COR中的双键；和

ii)使基团-COR或其还原形式转化为二甲基氨甲基；和

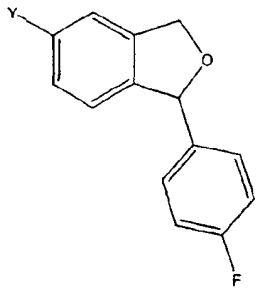
iii)如果Y不是氰基，使基团Y转化为氰基；

然后分离西酞普兰碱或其药学上可接受的酸加成盐。以上提到的i)、ii)和iii)的转化可以以任意的顺序进行。

在本发明一个具体实施方案中，以上i)中提到的双键还原在使基团- COR或其还原形式转化为二甲基氨甲基（如以上ii)中所述）之前进行。

将基团Y转化为氰基可以在反应过程中任何适合的时候进行。在一个具体实施方案中，所使用的式(III)化合物为其中Y为氰基的化合物。

根据本发明的一个优选实施方案，式(III)的化合物由式（I）的化合物与式（II）的化合物反应形成式（III）的化合物而制备:



(I)

在式I中，Y为氰基或可以转化为氰基的基团，



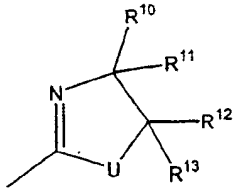
(II)

在式II中，R为氢、-O-R^1、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$，其中R^1选自氢、烷基、链烯基、炔基和任选被烷基取代的芳基或芳烷基。

另一方面，本发明提供具有通式(III)的新型中间体。

再一方面，本发明涉及含有通过本发明方法制备的西酞普兰的抗抑郁药物组合物。

可以转化为氰基的基团Y可以选自卤素、-O-SO_2-$(CF_2)_n$-CF_3（其中n为0-8），-CHO，-COOR′，-CONR′R″或-NHR′′′，其中R′和R′′选自氢、烷基、链烯基、炔基或任选被烷基取代的芳基或芳烷基，R′′′为氢或烷基羰基，或Y为如下式（IV）表示的基团:



(IV)

其中U为O或S;

R^{12}-R^{13}各自独立地选自氢和烷基，或R^{12}和R^{13}一起形成C_{2-5}亚烷基链，从而形成螺环；R^{10}选自氢和烷基，R^{11}选自氢、烷基、羧基或其前体基团，或R^{10}和R^{11}一起形成C_{2-5}亚烷基链，从而形成螺环；Y可以是任意的可以转化为氰基的其它基团。

式(I)化合物与式(II)化合物反应的烷基化步骤适宜通过在非质子有机溶剂中用碱处理式(I)的化合物而进行，所述碱的例子如LDA(二异丙基胺锂)、LiHMDS(六甲基二silasan锂)、NaH、NaHMDS(六甲基二silasan钠)或金属醇盐，如NaOMe、KOMe、LiOMe、叔丁醇钠、叔丁醇钾或叔丁醇锂，非质子有机溶剂的例子如THF (四氢呋喃)，DMF(二甲基甲酰胺)、NMP(N-甲基吡咯烷酮)、醚，如二乙醚或二氧六环(dioxalane)、甲苯、苯、或链烷烃及其混合物。然后，形成的阴离子与式(II)的化合物反应，借此将式-CH=CH-COR的基团引入到异苯并呋喃基环体系的1位上。

可适宜地通过在甲苯中使用Red-Al作为还原剂进行还原而将其中-COR基团为$-CON(CH)_3$的化合物转化为相应的其中这一基团为二甲基氨甲基的化合物。

当-COR是$-CONHCH_3$或$-CONH_2$时，可以通过，以任一顺序，还原形成胺和甲基化或还原胺化形成二甲基氨甲基而将其转化为二甲基氨甲基。

可以在甲苯中使用Red－Al作为还原剂进行酰胺的还原。

可以用甲基化剂，如MeI或Me_2SO_4(其中Me为甲基)进行胺的甲基化。进行甲基化时使用进行这种反应的通用方法。

做为选择，可通过还原胺化进行甲基化来形成二甲基氨甲基。根据这一方法，带有NH_2或$NHCH_3$基团的化合物在还原剂，如$NaBH_4$或$NaBH_3CN$的存在下，与如甲醛、低聚甲醛或三噁烷的化合物反应。进行还原胺化时使用进行这种反应的通用方法。

当R为-CHO时，可以通过用二甲胺或其盐进行还原胺化而将其转化为二甲基氨甲基。适宜通过在还原剂，如$NaBH_4$或$NaBH_3CN$的存在下与二甲胺进行反应。二甲胺可以以二甲基氯化铵盐或二甲胺金属盐的形式加入到反应中。

当R为$-COOR^1$时，可以通过先转化为相应的酰胺，然后还原，和任选甲基化或还原胺化形成二甲基氨甲基而实现向二甲基氨甲基的转化。

酰胺可以通过酯与胺，优选$NH(Me)_2$或其盐反应得以制备。

当R为$-COOR^1$时，也可以通过先还原成相应的醇，然后将醇基转化为适宜的离去基团和随后进行如下的反应而将这一基团转化为二甲基

氨甲基，所述反应为：

a)与二甲胺或其盐反应，

b)与甲胺反应，然后经甲基化或还原胺化形成二甲基氨基，或

c)与氨化物反应，然后还原形成相应的氨基化合物，之后经甲基化或还原胺化形成二甲基氨基。

可通过使用Red-Al作为还原剂进行酯还原而从其中-COR为-$COOR^1$的化合物制备醇。

通过与如亚硫酰氯、甲磺酰氯、甲苯磺酰氯等试剂反应，可将醇基转化为适宜的离去基团，如卤素、或符合式-O-SO_2-R^0的磺酸根，其中R^0为烷基、链烯基、炔基或任选被烷基取代的芳基或芳烷基。

然后，所得带有适宜离去基团的化合物与二甲基胺或其盐，如M^+，$^-N(CH_3)_2$（其中M^+为Li^+或Na^+）反应，反应适宜在非质子有机溶剂，如THF（四氢呋喃）、DMF（二甲基甲酰胺）、NMP（N-甲基吡咯烷酮）、醚，如二乙醚、或二氧六环、甲苯、苯、或链烷烃及其混合物中进行。离去基团也可以通过在碱存在下与二甲基氯化铵反应而被二甲基氨基替换。做为选择，带有适宜离去基团[如式-O-SO_2-R^0（R^0定义如上）的磺酸根]的化合物可以与氨化物，如氨化钠反应，然后使用Pd / C作为催化剂进行还原形成游离氨基，之后经甲基化或还原胺化形成二甲基氨基。

离去基团也可以通过与甲胺反应，然后经甲基化或还原胺化形成二甲胺而被二甲基氨基替换。

可以使用甲基化剂，如MeI和Me_2SO_4（其中Me为甲基）进行甲基化。进行甲基化时使用进行这种反应的通用方法。

做为选择，通过如上所述的还原胺化进行甲基化。

当Y为卤素或CF_3-$(CF_2)_n$-SO_2-O-（其中n为0-8）时，可以通过在钯催化剂和催化量的Cu^+或Zn^{2+}存在下，与氰化物源，例如KCN、NaCN、CuCN、$Zn(CN)_2$或$(R^{15})_4NCN$反应，或在钯催化剂存在下与$Zn(CN)_2$反应而实现向氰基的转化，其中$(R^{15})_4$表示可以相同或不同，选自氢和直链或支链烷基的四个基团。可以按照WO 0013648所述，在钯催化剂存在下将Y为卤素或CF_3-$(CF_2)_n$- SO_2-O-（其中n为0-8）的化合物与氰化物源反应而实现其转化。

当Y为Cl或Br时，也可以通过在镍催化剂存在下与氰化物源，例如

KCN、NaCN、CuCN、$Zn(CN)_2$或$(R^{15})_4NCN$反应实现向氰基的转化，其中$(R^{15})_4$表示可以相同或不同，选自氢和直链或支链烷基的四个基团。可以按照WO 0011926所述，在镍催化剂存在下使Y为卤素或$CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$（其中n为0-8）的化合物与氰化物源反应而将其转化。

当Y为通式(IV)表示的噁唑啉或噻唑啉基时，可以按照WO 0023431所述实现向氰基的转化。

当Y为CHO时，可以通过使甲酰基与反应剂$R^{16}-V-NH_2$反应将其转化为肟或类似的基团，然后用通用的脱水剂，例如亚硫酰氯、乙酸酐/吡啶、吡啶/HCl或五氯化磷脱水而实现向氰基的转化，其中R^{16}为氢、烷基、芳基或杂芳基，V为O、N或S。优选的反应剂$R^{16}-V-NH_2$是羟胺和其中R^{16}为烷基或芳基，V为N或O的化合物。

当Y为-COOH时，向氰基的转化可以经由相应的酰氯、酯或酰胺进行。

酰氯可通过用$POCl_3$、PCl_5或$SOCl_2$本身处理酸或在适合的溶剂，如甲苯或含有催化量的N,N－二甲基甲酰胺的甲苯中对酸进行处理而方便地获得。酯可以通过在酸，优选无机酸或路易斯酸，如HCl、H_2SO_4、$POCl_3$、PCl_5或$SOCl_2$存在下，用醇处理酸而获得。做为选择，酯可以通过将酰氯与醇反应而获得。然后通过用氨或烷基胺，优选叔丁胺进行酰胺化可以将酯或酰氯转化为酰胺。

向酰胺的转化也可能通过在加压和加热条件下使酯与氨或烷基胺反应而实现。

然后通过脱水将酰胺基转化为氰基。脱水剂可以是任意适合的脱水剂，本领域技术人员可以很容易地确定最佳脱水剂。适合的脱水剂的例子为$SOCl_2$、$POCl_3$和PCl_5，优选$SOCl_2$。

在一个特别优选的实施方案中，羧酸与醇，优选乙醇在$POCl_3$存在下反应以得到相应的酯，然后该酯与氨反应从而得到相应的酰胺，随后在含有催化量的N,N-二甲基甲酰胺的甲苯中，使酰胺与$SOCl_2$反应。

做为选择，为了形成腈，其中Y为-COOH的化合物可以与氯磺酰基异氰酸酯反应，或如WO 0044738所述用脱水剂和磺酰胺对其进行处理。

当Y为-NHR"′（其中R"′为氢）时，优选通过重氮化然后与CN^-反应而将其转化为氰基，最优选使用$NaNO_2$和CuCN和/或NaCN。当R"′为烷基

羰基时，首先将化合物进行水解，得到相应的R"′为H的化合物，然后按以上所述方法将其转化，水解可以在酸性或者碱性环境中进行。

其中Y为卤素的式(I)的起始物质可以按GB 1526331中所述的方法制备，其中Y为$-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$的式(I)化合物可以按照类似于WO 99/00640所述化合物的方法进行制备，其中Y为噁唑啉或噻唑啉基团的式(I)化合物可以用类似于WO 00/23431所述化合物的方法进行制备，其中Y为甲醛的化合物可以用类似于WO 99/30548所述化合物的方法进行制备，其中Y为-COOH的化合物，及其酯和酰胺可以以类似于WO 98/19511所述化合物的方法进行制备，其中Y为-NHR′′′的式(I)化合物可以以类似于WO 98/19512所述化合物的方法进行制备。

用于上述反应的反应条件、溶剂等是进行这种反应的通用条件，所属技术领域的专业人员可以很容易对其进行确定。

其中Y为氰基的式(I)的起始物料可以按US 4,136,193或WO 98/19511所述进行制备。

式(II)的化合物是市场上可买到的或可以使用通用的方法用市售的起始物质进行制备。

作为抗抑郁药出售的西酞普兰呈外消旋体形式。但是，在不久的将来，西酞普兰的活性S-对映体也将上市。

S-西酞普兰可以通过用色谱法分离旋光异构体而制备。

在整个说明书和权利要求中，术语“烷基”指的是含有1－6（包括端值）个碳原子的支链或直链的烷基，如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2,2-二甲基-1-乙基和2-甲基-1-丙基。

类似地，链烯基和炔基分别表示含有2－6个碳原子的分别包含一个双键和三键的基团，如乙烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基和丁炔基。

术语“芳基”指的是单或双环碳环的芳基，如苯基和萘基，尤其是苯基。

术语“芳烷基”指的是芳基烷基,其中芳基和烷基如上定义。

“任选被烷基取代的芳基和芳烷基”指的是可任选被一个或多个烷基取代的芳基和芳烷基。

卤素意指氯、溴或碘。

西酞普兰可以以游离碱，尤其是结晶形状的游离碱，或其药学上可接受的酸加成盐的形式使用。作为酸加成盐，可以使用与有机酸或无机酸形成的盐。此类有机盐的例子为与马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双甲撑水杨酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙二醇酸、对-氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸和茶碱乙酸，以及8-卤代茶碱，如8-溴代茶碱形成的那些有机盐。此类无机盐的例子为与盐酸、氢溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸和硝酸形成的那些无机盐。

西酞普兰的酸加成盐可以通过本领域公知的方法制备。碱或者与计算量的酸在水溶性的溶剂，如丙酮或乙醇中反应，随后经浓缩和冷却分离出盐，或与过量的酸在水不混溶的溶剂，如乙醚、乙酸乙酯或者二氯甲烷中反应，自然分离出盐。

本发明的药物组合物可以以任何适宜的方式和任何适宜的形式给药，如以片剂、胶囊、粉末或糖浆口服或以通常的灭菌注射液肠道外给药。

本发明的药物制剂可以通过本领域的通用方法制备。例如，片剂可以通过使活性成分与普通助剂和/或稀释剂混合，随后在通用的压片机中压缩该混合物而制备。助剂或稀释剂的例子包括：玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。可以使用任何其它的助剂或添加剂、着色剂、香料、防腐剂等，条件是它们能与该活性成分相容。

可以通过如下的方法制备注射液：使活性成分和可能的添加剂在用于注射的少量溶剂，优选无菌水中溶解，把溶液调节到所想要的量，对溶液进行无菌处理，和将其装填到适宜的安瓿或小瓶（via1）中。可以加入本领域中通用的任何适宜的添加剂，如肌肉强健剂、防腐剂、抗氧化剂等。

下面还将通过以下实施例举例说明本发明。

实施例1

在-30℃，氮气气氛下，使1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(4.8克，0.02摩尔)的四氢呋喃(50毫升)溶液逐滴加入到LDA(1.6M的丁基锂(15毫升)，2.6克二异丙基胺)溶液中。在-30℃搅拌10分钟

后，逐滴加入式(II)化合物(0.02摩尔)的四氢呋喃(25ml)溶液并使之升温到室温，另外搅拌60分钟。然后用冰猝灭反应，用甲苯(3×50毫升)萃取，用水(50毫升)洗涤，并减压浓缩。残余物经硅胶色谱纯化，使用正庚烷/乙酸乙酯的混合物作为洗脱液。