

公告本

申請日期	91-9-31
案 號	091117176
類 別	C07D307/80; C07C25/42

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書			I225055
一、發明 名稱	中 文	5-取代異苯并呋喃類之製法	
	英 文	Process for the preparation of 5-substituted isobenzofurans	
二、發明 創作 人	姓 名	1.里昂達爾艾斯塔(Leone DALL'ASTA) 2.久凡尼寇堤塞利(Giovanni COTTICELLI)	
	國 籍	1.義大利 2.義大利	
	住、居所	1.義大利米蘭 20135 富琉利街 11 號 2.義大利米蘭塞努斯科舒納威格琉 20063 潘納堤街 8 號	
三、申請人	姓 名 (名稱)	英佛辛特股份有限公司 Infosint S.A.	
	國 籍	瑞 士	
	住、居所 (事務所)	瑞士波紹渥 7745 坎頓納爾街 658A 號	
	代 表 人 姓 名	唐納托寇特西及拉法爾柏納斯康尼 (Donato Cortesi and Raffaele Bernasconi)	

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

本案已向：

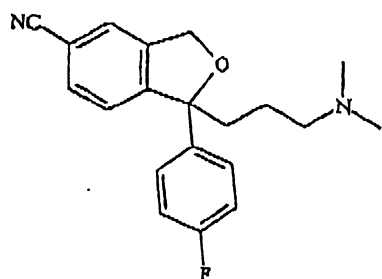
歐洲 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ，☐有 ☒無主張優先權
2001.08.02 01830517.7

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

本發明係有關西塔羅普(citalopram)之一種製法，較特別的是，其係由 5-甲醯基酞起始的一種製法。

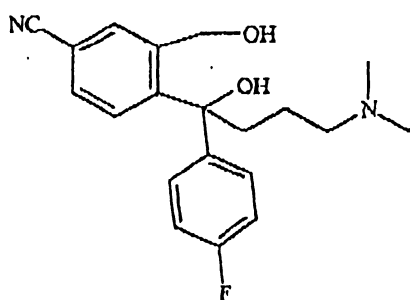
西塔羅普，或 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰基肼如下式所示，係一種活性物質以溴化氫形式，用於作為憂鬱症治療藥劑成份之製備。



(A)

西塔羅普係於比利時專利案 850401 中第一次被提及，之後，其各種製備方法亦被提出。

例如，於 EP171943 中述及雙醇之製備，其為西塔羅普的前驅物，式如下



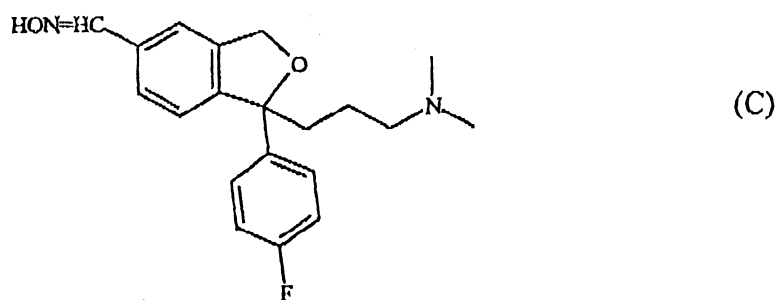
(B)

其由 5-氰基酞起始，經二次格任亞反應(Grignard reaction)可得，其一為與 4-氟苯基鎂溴化物反應，其二為於所得之鎂衍生物與 [3-(二甲胺基)丙基]鎂溴化物反應。然而氰基未與鹵化鎂反應物反應，反而與較難分離之副產物反應。

專利申請案 WO 01/02383 述及一種西塔羅普的製法，包

五、發明說明 (2)

括將 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-5-溴-1,3-二氫異苯并呋喃於 5-位置轉換為鎂衍生物，將所得格任亞反應物與甲醯胺反應，可得 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰基醛，將此最後化合物與羥胺反應，因此所得下式化合物



與醋酸酐作用後，可得西塔羅普。依此資料，起始之溴衍生物可如於 GB 1,526,331 所述製得(相當於比利時專利 850,401)，將 5-溴酞導入二次格任亞反應，5-溴酞與一般反應物不同，其可與副產物反應。

文獻上載有多種製備西塔羅普之合成途徑，其不是複製上述方法就是包括首次格任亞反應，還原反應及中間物酮類環狀化，最後進行烷基反應(WO 98/19511)產出 3-二甲胺基丙基鏈。

一般已知的合成反應使用之起始物質為被氰基(EP 171943)、鹵基(WO 00/11926)、胺基(WO 98/19512)、胺基羰基或烷氧基羰基(WO 98/19513)、嘔啉基或噻啉基(WO 00/23431)等如西塔羅普之氰基前驅物取代。

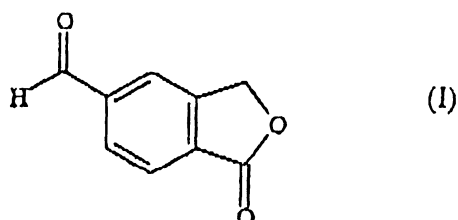
目前已發現一種新的、實用的、替代的途徑，由不同的前驅物合成西塔羅普，由 1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃

五、發明說明 (3)

羰基醛，以下即稱為 5-甲醯基酞，經由一種惰性製法，於格任亞反應條件下，將 O-經取代之肟進行 2 次格任亞反應及環狀化，產出 O-經取代之 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟，其可輕易製得如第 1 圖所示之西塔羅普。

因此依本發明之具體例之一，其提供一種製備西塔羅普之方法，其特徵為：

(a)將下式之 5-甲醯基酞

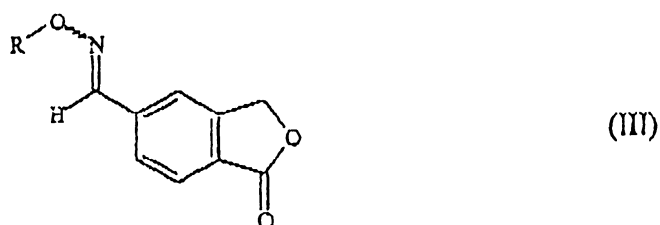


與下式羥胺反應，



其中 R 代表氫原子 (IIa) 或於格任亞反應 (IIb) 條件下為惰性之取代基 R'；

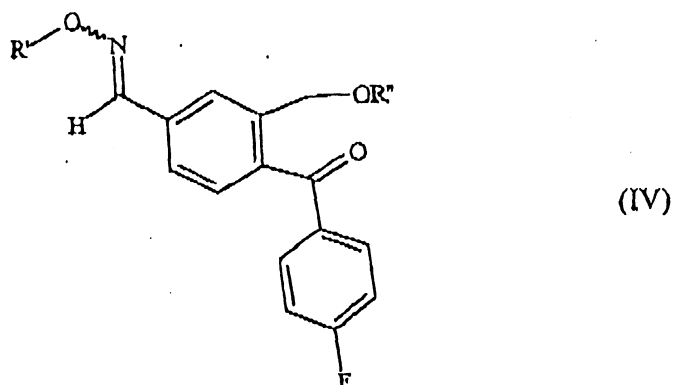
(b)當 $\text{R}=\text{R}'$ (IIIb) 時，或當 $\text{R}=\text{H}$ (IIIa) 時，R 為 R' 取代後，將所得之下式肟



其中 R 如上定義，直接與 4-氟苯基鎂鹵化物反應；

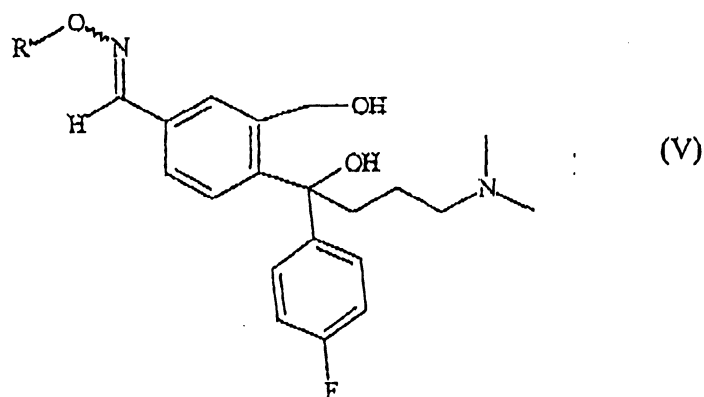
(c)將下式之中間物酮類

五、發明說明 (4)



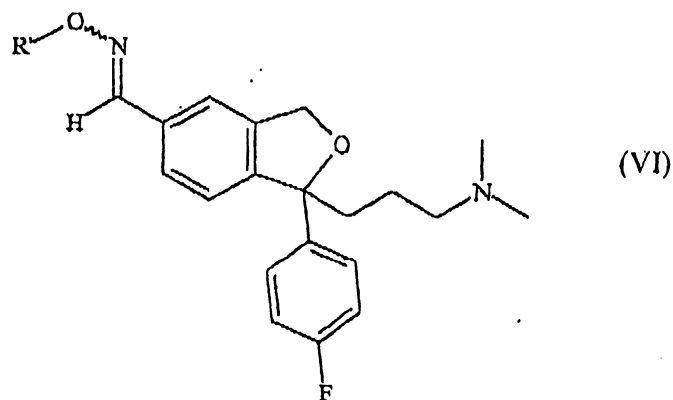
(其中 R'如上之定義，R"為 MgHal(IVa)，其中 Hal 為鹵素或氫(IVb))，與 [3-(二甲基胺)丙基]鎂鹵化物反應；

(d)將下式之雙醇中間物環化，



其中 R'如上之定義；

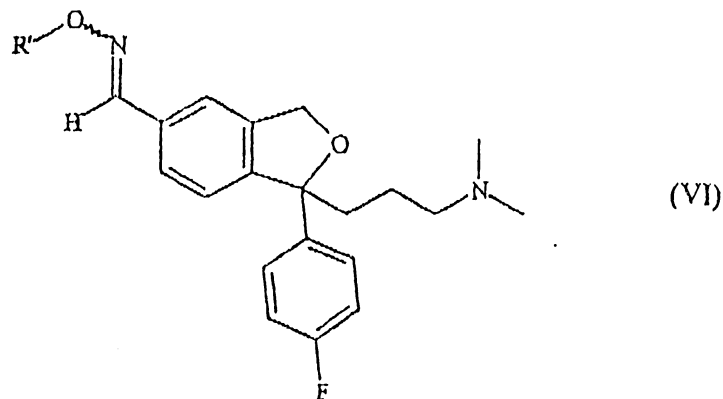
(e)移去下式經取代之呋之 R'基，



五、發明說明 (5)

其中 R'如上之定義；及

(f)將下式肟之未取代之氧亞胺基



轉換為脒基，產生西塔羅普或其醫藥上可接受之一種鹽類；或

(e')或者是，當 R'為三苯基甲基或二苯基甲基時，以下式之無水混合物處理，



(其中 R''''為 C₁-C₆ 烷基、芳烷基或芳基)直接將式 VI 化合物之經取代氧化亞胺基轉換為脒基可得西塔羅普(A)或其醫藥上可接受之一種鹽類。依本發明，於步驟(a)中，式 I 之 5-甲醯基酞與式 II 之羥胺(hydroxylamine)反應。

起始之 5-甲醯基酞為已知之化合物，其製備如化學協會雜誌(J. Chem. Soc.,)1925, 2279-2290 所述，或如本發明實驗部分所述將 5-氯羰基酞氫化可得。

依本發明，羥胺 II 可為 O-經取代(IIb, R=R')或未取代(IIa, R=H)。

依傳統文獻記載方法，式 IIb(R=R')之 O-經取代之羥胺

五、發明說明 (6)

可輕易製備。以 O-三苯基甲氧基胺為最常見之商品化產品。

O-經取代羥胺之取代基 R'，於格任亞反應條件下為惰性，可任意取代，例如其中(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)醇氧基(C₂-C₄)烷基，或以苯甲基、二苯基甲基或三苯基甲基、未被取代之苯基、於經獨立地選自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)醇氧基與硝基中之一個或數個基或經 2,3-或 3,4-二氧基甲烷取代之苯環。

以 R'為選擇性經取代之三苯基甲基或二苯基甲基較佳。

於步驟(a)中，5-甲醯基酞 I 與 O-經取代之羥胺 IIb 反應(或如其氯化氫或溴化氫等鹽類)於有機溶劑(例如環己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷等之碳氫類，或例如甲基-t-丁基醚、四氫呋喃、或二噁烷等醚類，或例如二甲基乙醯胺之偶極溶劑)中進行反應。式 II 之羥胺之使用，一般以 1:1 與 2:1 間之莫耳比率，考量 5-甲醯基酞，以 1.1:1 較佳。

當羥胺以鹽類形式存在時，其適於在有機鹼基(例如三甲基胺或三乙胺)存在下反應，考量使用之羥胺，以超過 5 ~ 10% 莫耳量較佳。

一般當 R=R'時，於 20℃ 至迴流反應溫度間，將反應混合物經攪拌後，O-經取代之 1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟(IIIb)可以傳統技術分離之，例如蒸發部分之溶劑、用水稀釋反應混合物及將可能轉換為氯化氫或溴化氫鹽類之沉澱物產出物分離出來。

反之，於步驟(a)當 5-甲醯基酞與未取代之鹽類型式羥

五、發明說明 (7)

胺 (IIa, $R=H$) 反應時, 可得未取代之肟 IIIa($R=H$)。於此狀況中, 於進行格任亞反應前, 宜將羥基先以 R' 保護, 如此可得已保護的肟 IIIb($R=R'$)。

一般羥胺以鹽型式與 5-甲醯基酞於室溫下莫耳比介於 2:1 與 1:1 之間 (以 1.1:1 較佳), 於二甲基甲醯胺溶劑及三乙胺鹽基存在下反應。然後將化合物 IIIa($R=H$) 以水沉澱分離出, 然後進行後續肟取代反應, 產生 IIIb($R=R'$)。通常於室溫下, 將肟 IIIb 與反應物 $R'-X$ (其中 X 為離去基, 為鹵化物, 以氯化物或磺酸鹽較佳) 於 t -丁基鉀鹽、碳酸鉀、吡啶等鹽基鹽存在下, 溶解於四氫呋喃溶劑中。

依上述步驟 (a) 可製得式 III 之肟, 一般而言, 肟可由式 IV、V、VI 及 VII 以其同源異構物 E 與 Z 之一或混合物型式而得。

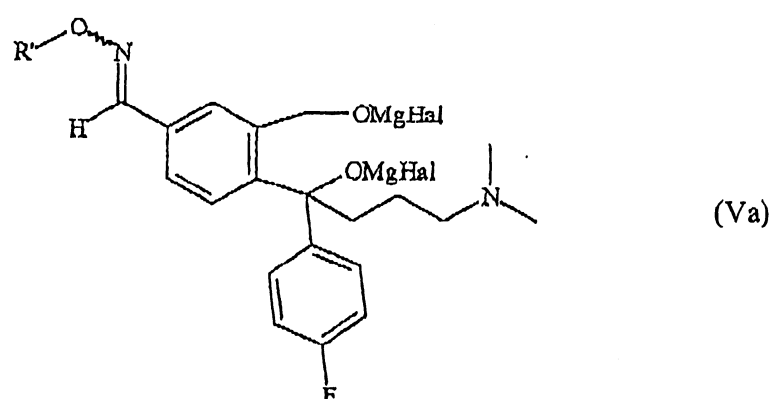
於步驟 (b) 與 (c) 中, 將所得之式 IIIb($R=R'$) 之化合物依序進行二次格任亞反應。特別地, 將式 IIIb 之化合物與 4-氟苯基鎂鹵化物 (以溴化物較佳) 於一般格任亞反應條件下 (於溫度零下 20 至約 20°C, 以約 15°C 較佳), 使用醚類 (以四氫呋喃較佳) 或與甲苯等芳族溶劑之混合物作為溶劑而反應。一般 4-氟苯基鎂鹵化物使用量為莫耳比介於 1.3:1 與 1:1 之間, 考量式 IIIb 之肟, 以 1.2:1 較佳。

當起始物質 IIIb 進行反應時, 於攪拌下約經 10~15 小時, 含有式 IVa 鎂衍生物之反應混合物 (其中 R' 如上述之定義, Hal 為鹵素, 以溴化物較佳) 一般直接以溶於前述格任亞反應所用之相同溶劑中 (以四氫呋喃較佳) 之 [3-(二甲

五、發明說明 (8)

胺基)丙基]鎂鹵化物，於一般格任亞反應條件下(步驟(c))再次反應。[3-(二甲胺基)丙基]鎂鹵化物一般使用量為莫耳介於 1.5:1 與 1:1 之間，考量式 IIIb 之肟，以 1.3:1 與 1.1:1 之間較佳。

如此可得如下式之鎂衍生物



(其中 R'如上所述定義，Hal 為鹵素)，其通常於微酸(以醋酸較佳)下、中度酸或氯化銨水溶液，於原位置(in situ)分解。

如此可得含有式 V(其中 R'如上述之定義)之雙醇之溶液可依傳統技術或依傳統方法，並視 R'特性(R'=H, Vb)，將 R'基移除轉換為肟，而以鹽類型式分離出來。

或可將含有式 V 化合物之溶液，直接進行後續步驟(步驟 d)。

於步驟(d)，一般藉由消去反應可得化合物 V 環化，例如以產生一種雙醇之活性單酯，較有利者為將雙醇與一種烷基或氯化芳基磺醯基反應產生磺酸鹽，例如 p-甲苯磺酸鹽、以甲烷磺酸鹽較佳，其作為離去基而可於鹼性狀態下

五、發明說明 (9)

移除，例如與鹼性氫氧化物或與 3 級鹽基，例如以三甲胺、三乙胺、N-甲基六氫吡啶、或 N-甲基嗎啉處理，可得式 VI 之 O-經取代之 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟，其中 R'如上述定義，其分離後產量一般高於 90%。

磺酸鹽試劑之使用通常為莫耳比率介於 4:1 與 1:1 之間，考量式 V 之雙醇，以 2.5:1 與 1.5:1 之間較佳。考量磺酸鹽試劑，其之使用量通常為過量，以莫耳比約為 2:1 較佳。

於步驟(e)，依傳統方法可將保護基 R'移除，產生式 VII 之 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟，將其與如專利申請案 WO 01/02383 中所述之醋酸酐反應，可輕易轉換為西塔羅普(步驟(f))。

將 R'取代基移除之方法通常為傳統方法，其如 T. Green, P. Wuts, "有機合成之保護基"第 3 版，Wiley Interscience 中所述。

例如，當 R'為一種烷基或一種烷氧烷基，尤其是甲基時，通常於強酸下進行反應。

當 R'為二苯基甲基或三苯基甲基時，移除時以與甲酸作用時較佳。反之，當 R'為苯甲基時，移除時以催化之氫化反應較佳。

然而，較佳之保護基，如三苯基甲基及二苯基甲基，則可直接將式 VI 之中間物轉換為西塔羅普(步驟(e'))。

特別的是，當取代基 R'為三苯基甲基或二苯基甲基時，

五、發明說明 (10)

由 5-甲醯基酞起始，製備西塔羅普可能只需 4 或最多 5 個步驟，即可將西塔羅普分離，且純度與產量均非常好。

因此，本發明一項較佳的目標即為一種製備西塔羅普及其醫藥上可接受的鹽類；其特點為

(i)將 5-甲醯基酞 I 與式 IIB 之 O-三苯基甲基氧化胺(R'為三苯基甲基)反應，或一開始與羥胺(IIa)反應，然後與烷基化物試劑 R'-X 反應，其中 R'為三苯基甲基；

(ii)將式 IIIb(R'為三苯基甲基)所得 O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟進行二次格任亞反應，第一個與 4-氟苯基鎂鹵化物反應，第二個與 [3-(二甲胺基)丙基]鎂鹵化物反應；

(iii)將式 V(R'為三苯基甲基)所得 O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苺基肟連續與烷基或芳基磺酸基氯化物反應，於鹼性環境下作用，可得一個雙醇之活性單酯；

(iv)將式 VI(R'為三苯基甲基)所得之 O-三苯基甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟與式 VIII 之酸酐混合物反應，其中 R'''為(C₁-C₆)烷基、芳烷基或芳基，產生西塔羅普(A)或其醫藥上可接受之鹽類。

步驟(i)及(ii)之反應進行如上述步驟(a)與(b)中所述，由 5-甲醯基酞與式 IIb 之 O-三苯基甲基氧化胺(R'為三苯基甲基)起始，或由 5-甲醯基酞、羥胺起始，接著烷基化物試劑 R'-X(R'為三苯基甲基)及式 IIIb 之產物(R'為三苯基

五、發明說明 (11)

甲基)經分離後可得非常好之產量。

於步驟(iii)，式 V 之雙醇環化作用(R'爲三苯基甲基)，以與氯化甲烷磺醯基反應較佳，轉換爲單酯，然後與碱基反應，將甲烷磺酸消去，並將環圈起成與步驟(d)所述類似。

於離去基爲甲烷磺醯基氧化基之特別情況中發現，式 VI(R'爲三苯基甲基)之環化產物，於加入氯化甲烷磺醯基終點後，其產生量一般不低於 80%。

於此，依步驟(iv)，一般將溶劑蒸發，將 VIII 之無水混合物加入殘留物中，然後將混合物加熱直至反應終止。

一般，式 VIII 之無水物之使用爲過量，以作爲反應溶劑較佳。

式 VIII 之無水混合物可依一般方法製備，例如將甲酸鹽(如鹼性甲酸鹽，以甲酸鈉較佳)，與其他羧酸 $R'''-COCl$ 之鹵化物反應(以氯化物較佳)，分離後可得無水混合物。

或者，VIII 無水混合物亦可由將等分子量甲酸與等分子量其他羧酸($R'''-CO_2$)O 之無水物反應製備，如此可得 VIII 無水混合物與相當之羧酸 $R'''-COOH$ 之混合物。當 $R'''-COOH$ 酸，其無水物或其氯化物爲固體產物時，VIII 無水混合物之製備可於無水有機溶劑，如環己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷等碳氫類，或如甲基-t-丁基醚等醚類、四氫呋喃或二噁烷中反應。

較佳之式 VIII 之無水混合物爲，其 R''' 爲 (C_1-C_4) 烷基、苯甲基或苯基，以 R''' 爲甲基者更佳。

五、發明說明（12）

事實上，依一項特別有利之具體例，甲酸-乙酸酐作為無水混合物其單獨或與醋酸混合、或於合適於之溶劑中使用。轉換為腓，與甲酸-乙酸酐反應可直接、輕易分離得高純度之西塔羅普。於此最後步驟中，亦產生三苯基甲醇與甲酸，其防止不必要的副產物例如醛類生成或相當於不含腓。

實際上，可利用已先製備好的甲酸-乙酸酐，其為將甲酸鈉與氯化乙醯基反應，並將已製備好的甲酸-乙酸酐蒸餾，或將約 1 莫耳甲酸混合物迴流反應，以 1.25 莫耳醋酸酐約 1 小時較佳，可得甲酸-乙酸酐與醋酸之混合物。將所得混合物冷卻至約 60°C，然後將其加入含有其環化中間物 VI(R'為三苯基甲基)之殘留物中，蒸發後靜置。一般，將反應混合物於 80°C 與迴流反應溫度間加熱，以於約 120°C 較佳。

如上述步驟(iii)與(iv)，以依序反應而不將中間化合物分離出來較佳。

典型代表為，將式 V 之雙醇類與氯化甲烷磺醯基於有機溶劑下反應，例如環己烷、甲苯、二甲苯或二氯甲烷等碳氫類，或如甲基-t-丁基醚等醚類、四氫呋喃或二噁烷，於三乙胺存在下，製備氯化甲烷磺醯基溶液(以於相同溶劑中較佳)，將其逐滴滴入預先冷卻至 0 至 5°C 含有雙醇 V 及三乙胺之溶液中，將混合物靜置約 10 至 30 分鐘，將溶劑蒸發，然後將如上所述預先製備之甲酸-乙酸酐混合物加入，將反應混合物迴流加熱 2 至 4 小時，然後冷卻至室

五、發明說明 (13)

溫，並將混合物靜置 2 至 72 小時。

利用蒸發溶劑及將殘留物純化等傳統方法，可分離出步驟 (iv) 中最後所得之西塔羅普，例如與水反應並用有機溶劑將不純物萃取出來。西塔羅普亦可以中和水液層後，以自由碱基型式分離出來，利用一種有機溶劑萃取自由碱基，然後將溶劑蒸發後純化之。將自由碱基轉換並分離為西塔羅普之醫藥上可接受之鹽類型式較佳，以溴化氫較佳，將所得自由碱基以丙酮取出，將溶劑蒸發後其純度已很高，將其加入所要之酸性水溶液中，以 48% 之溴化氫酸較佳，將溶劑蒸發並將殘留物結晶。

依另一項具體例，本發明為一種製備式 VII 之 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟，或製備 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛方法，二者均如 WO 01/02383 所述。

此種方法包括將 5-甲醯基酞 I 進行上述步驟 (a) 至 (e) 反應，然後將所得產物或以其鹽類型式分離出來。

本發明之另一項目的為，製備西塔羅普為單一鏡像異構物之一種方法。事實上，將式 V 或 VI 化合物之鏡像異構物分離可得西塔羅普鏡像異構物，以將光學活性酸類分解為較佳，例如與式 V 及 VI 之消旋混合物相當之酒石酸或樟腦酸或樟腦磺酸。

依據另一考量，本發明包括於西塔羅普合成中，特別有用的式 III、IV、V 及 VI 之新的中間物。

更特別的是，本發明包括式 III 之新肟類，其中 R 為氫

五、發明說明 (14)

或一種如上所定義之取代基 R' ，及其鹽類。式 III 之化合物，其中 R 為特別自三乙基甲基及二苯基甲基中選一種較佳取代基 R' 。

式 IIIb 之肟類不僅用於依本發明直接合成為西塔羅普，且用為 WO 01/02383 所述之式 VII 之 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟合成。依本發明，該合成方法為目前已知較佳者。事實上，依 WO 01/02383，1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟係作為西塔羅普之前驅者，由溴衍生物起始製備可得，惟依反應其產生難以消除之副產物。

本發明之另一考量為式 IV 之酮類，其中 R' 為於格任亞反應情況下之一種惰性基或氫，而 R'' 為氫或鹵化鎂 ($MgHal$)，其中 Hal 為鹵素。

式 IV 之化合物，其中 R'' 為氫，其可由步驟 (b) 之反應混合物分離出來，例如將中間物鎂簡易地與酸水溶液反應即可，惟以直接將其進行後續格任亞反應較佳。

式 IV 之化合物，其中 R' 為氫，可輕易由移除 R' 而得，其中 R' 依上述傳統去保護方法，於格任亞反應情況下為一種惰性取代基。式 IV 之化合物，其中 R' 以三苯基甲基或二苯基甲基較佳。

本發明之進一步目的為包括式 V 之雙醇中間物及其鹽類，其中 R' 於格任亞反應情況下，為一惰性基或氫。同式 IV 之化合物，式 V 之雙醇，其中 R' 為氫，可輕易依傳統去保護方法移除 R' 製備之。

五、發明說明 (15)

式 V 之較佳之雙醇中間物為 R' 為二苯基甲基或三苯基甲基。

本發明之最終目的為包括式 VI 之新肟類，其中 R' 為如於上述定義之格任亞反應情況下，一種除甲基以外之惰性基。式 VI 之化合物，其中 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基較佳。式 VI 之新肟類可輕易轉為西塔羅普，以單一步驟較佳，其中 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基。

此外，式 VI 之肟為於 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟(VII)合成中或為 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛合成中 useful 之中間物，二者如 WO 01/02383 中所述。

依本發明一種較佳的方法，步驟(a)由 5-甲醯基酞及式 IIb 之 O-經取代的羥胺或其一種鹽類，以莫耳比約 1.1:1，於二氯甲烷及二甲基乙醯胺二者擇一或如三乙胺有機基等之溶劑存在下，於室溫下開始進行反應。

或者，IIIb 肟之製備可將未取代的羥胺，於此作為一種鹽類，三乙胺及 5-甲醯基酞以莫耳比 1.1:1，於二甲基甲醯胺中，於室溫下反應，將未取代的 IIIa 肟(R 為 H)以水沈澱後分離出來，然後將肟與氯化三苯基甲基，考量 IIIa 化合物，以莫耳比約 1.15:1，於吡啶，80°C 下，進行烷化反應，可得 IIIb(R=R' 為三苯基甲基)產物。

步驟(b)，稱為第一個格任亞反應，以將溴化 4-氟苯基鎂慢慢加入於四氫呋喃中之式 IIIb 之 O-經取代化合物，考量 IIIb 化合物，以莫耳比為 1.2:1，15°C，惰性大氣下，

五、發明說明 (16)

進行反應較佳。

步驟(c)，稱為第二個格任亞反應，以直接由鎂中間物開始至步驟(b)所得式 IV 之酮類較佳，將 1-[3-(二甲胺基)丙基]氯化鎂加入，溶解於四氫呋喃中，考量化合物 IIIb，以莫耳比介於 1.3:1 與 1.1:1 之間，於 5 至 10℃，惰性大氣環境下反應較佳。

步驟(d)，稱為環化反應，以由式 V 雙醇開始進行較佳，將其與氯化銨水溶液反應後分離出來，然後與氯化甲烷磺醯基，考量雙醇 V，以莫耳比約 2:1 反應，於三乙胺存在下，於二氯甲烷，莫耳比 4:1，約 5 至 7℃ 下反應。

步驟(e')，稱為式 VI 之中間物直接轉換反應，其中 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基，轉換為西塔羅普，以將步驟(d)蒸發後，所得殘留原物質與過量甲酸-乙酸酐反應，於 120℃ 下加熱至反應完全較佳。

下列實施例，明述本發明並無限制。

NMR 光譜已由 Varian 300MHz 光譜儀於 DMSO-d₆ 或 CDCl₃ 溶液登錄之。

5-甲醯基酞之製備

於氫化器中，置入 23 升 N,N-二甲基乙醯胺，1.65 公斤 (8.39 莫耳) 5-氯羰基酞 (如化學協會雜誌，1931，867-871 所述製備之) 及 200 克 5% 鈀/硫酸鋇 (Pd/BaSO₄)，然後於 3 巴爾壓力通入氫氣，將混合物於 60±3℃ 溫度下加熱 48 小時。將混合物冷卻，過濾去除觸媒後，於 75℃，真空下濃縮成固體殘留物。將產物加入 8 升去離子水，於 5 至

五、發明說明 (17)

10℃ 下攪拌加入 2.3 升 10% 氫氧化銨溶液，使混合物 pH 值調整至 7.0 至 7.5 間。攪拌 30 分鐘後，將產物過濾、以去離子水洗滌，然後於 50℃ 真空下乾燥，可得 885 克 (65%)，熔點為 163~165℃ 所欲之產物 (於化學協會雜誌，1925 年，2290 頁記載熔點為 159~160℃)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta\text{ppm}$: 5.51(s, 2H, CH_2O), 8.00-8.12(m, 2H, arom), 8.18(s, 1H, arom), 10.17(s, 1H, CHO)。

實施例 1

O-苯甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟 (IIIb, R' 為苯甲基)

將 95.78 克 (0.6 莫耳) 苯甲氧基胺氯化氫及 61.5 克 (0.7 莫耳) 醋酸鈉加入如上所述製備好之 81.07 克 (0.5 莫耳) 5-甲醯基酞，於 250 毫升 80% 乙醇中。將混合物於攪拌下靜置 30 分鐘，然後將 100 毫升乙醇蒸餾掉。冷卻後，反應混合物以 100 毫升水稀釋，過濾並於 50℃，真空下乾燥。如此，可得 125 克 (產率 93.5%) O-苯甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta\text{ppm}$: 5.15(s, 2H, $\text{PhCH}_2\text{-O}$), 5.34(s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$ 內酯), 7.23-7.25(m, 5H, arom.), 7.71-7.81(m, 3H, 酞), 8.41(s, 1H, CH=N)。

實施例 2

O-苯甲基-3-羥甲基-4-(4-氟苯甲基)亞苺基肟 (IV, R' 為苯甲基)

將溶於 450 毫升無水四氫呋喃之 70.8 克 (0.265 莫耳) O-

五、發明說明 (18)

苯甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟溶液於氮氣中冷卻至 10℃，然後將 81 克 14.5%之 4-氟苯基溴化鎂 (0.46 莫耳)溶液慢慢加入其中，溫度維持於 5 至 10℃ 之間，然後將溶液溫度上升至 5℃，並將混合物於此溫度下靜置 1 小時。將混合物加熱至 20℃，於此溫度下持續攪拌 15 小時。經 HPLC 確認 O-苯甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟消失後，將混合物直接進行下一個步驟。

實施例 3

O-苯甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苄基肟(V, R'爲苯甲基)

將含有中間物酮類(式 IV, R'爲苯甲基)之鎂衍生物溶液冷卻至零下 5℃，並與溶於無水四氫呋喃之 210 克 30%[3-(二甲胺基)丙基]鎂氯化物(1.44 莫耳)慢慢反應。將溶液溫度升高至 5℃，經攪拌 1 小時後，使用 HPLC 確認中間物酮類已消失。將所得含有鎂衍生物(式 V, R'爲苯甲基)之溶液溫度提升至 10 至 15℃，加入 1500 克 15%氯化銨水溶液，經攪拌 30 分鐘後，靜置二液層分層。將水液層用 500 毫升甲苯萃取 2 次，將含有四氫呋喃溶液之上層液，用 500 毫升之去離子水稀釋，然後加入醋酸，使混合物 pH 值調至 6，並將四氫呋喃蒸發掉。將前甲苯萃取液加入殘留水液層中，將混合物持續攪拌，加入 28%氫氧化銨溶液，使其 pH 值調至 9。俟溶液分層，將水液層用 150 毫升甲苯萃取 2 次，有機層收集後，將所得溶液用醋酸稀釋液洗滌後，再用水洗滌。將少量之有機層蒸發後，進行

五、發明說明 (19)

NMR，將溶液直接用於後續步驟。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 1.45-1.60 及 1.60-1.75(2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-N}$); 2.20(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.25-2.55(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-N}$); 4.15 及 4.40(2d, 2H, CH_2OH); 5.20(s, 2H, CH_2Ph); 6.93(pseudo t, 2H, H in ortho to F); 7.25-7.60(m, 10H, arom.), 8.11(s, 1H, CH=N)。

實施例 4

O-苯甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟(VI, R'為苯甲基)

將所得含有 O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苄基肟(式 V, R'為苯甲基)之甲苯溶液於真空下濃縮成殘留物，將殘留物用 1300 毫升二氯甲烷取出。將 110 毫升三乙胺加入所得溶液中，將混合物冷卻至 5°C ，並與溶於 220 毫升二氯甲烷之 21.9 毫升氯化甲烷磺醯基溶液反應。將反應混合物溫度提升至 25°C ，然後將混合物於此溫度下持續攪拌 2 小時，將其冷卻至 5°C 並加入 0.1N 氫氧化鈉溶液，使其 pH 值調至 8 至 9 之間。溶液分層後，將有機層用去離子水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥後於真空下濃縮。可得 75.37 克(產率 78.2%)油狀物之 O-苯甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟。

實施例 5

O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟(IIIb, R'為三苯基甲基)

五、發明說明 (20)

將溶於 350 毫升二氯甲烷之 65.4 克三苯基甲氧基胺 (0.25 莫耳) 溶液於 45 分鐘內加入溶於 800 毫升二氯甲烷之 35 克 5-甲醯基酞 (0.216 莫耳) 之懸浮液中。於 25 至 27°C 之間靜置 2 小時後，於 50°C 真空下將溶液濃縮至約 100 毫升，此時結晶開始形成。將 200 毫升甲醇加入混合物中，將混合物再次濃縮，然後將另外 300 毫升甲醇加入溶液中，於 20 至 25°C 下讓結晶長成。經 2 小時後，將另外 400 毫升甲醇加入，將濃稠物用 300 毫升甲醇稀釋，並於 20 至 25°C 攪拌 1 小時。將沉澱物過濾，用 100 毫升甲醇洗滌並於真空下乾燥。可得 98 克純度為 90% 之白色含有 O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟產物。將此產物溶於 1 升甲苯中，並將懸浮液迴流加熱 1 小時，然後將不溶解部分於溫熱狀態下過濾去除，將溶液先冷卻至室溫，然後繼續冷卻至 0 至 5°C，並於此溫度下靜置 1 小時。將另外 200 毫升甲苯加入溶液中，將沉澱物濾出並用 100 毫升甲苯洗滌。如此可得 72.5 克，純度 95.1% (HPLC) 之 O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟。將母液濃縮至小量，可得另外 10.9 克，純度 98.2% 之產物，總量 86.1 克 (產率為 90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 5.23(s, 2H, CH_2O), 7.22-7.40(m, 15H, arom.三苯基甲基), 7.58(m, 1H, arom., 酞), 7.83(d, 1H, arom., 酞), 8.38(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)。

依上述操作，使用二苯基甲氧基胺取代三苯基甲氧基胺，可得 O-二苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛

五、發明說明 (21)

脲。

實施例 6

1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛脲(IIIa, R 爲 H)

將 17 毫升(0.126 莫耳)三乙胺於 20 至 22℃ 間, 20 分鐘內加入溶於 100 毫升 N,N-二甲基甲醯胺之 20 克(0.123 莫耳)5-甲醯基酞及 9.4 克(0.135 莫耳)脛胺氯化氫。將混合物攪拌 1 小時, 然後將所得懸浮液倒入 700 毫升去離子水中。攪拌 15 分鐘後過濾, 將產物用水洗滌, 然後於 60℃ 真空下乾燥, 可得 18.85 克(產率 86%)熔點爲 208~212℃ 之所要產物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta\text{ppm}$: 5.40(s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.70-7.90(m, 3H, arom.), 8.30(s, 1H, CH=N), 11.70(s, 1H, OH)。

實施例 7

O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛脲(IIIb, R'爲三苯基甲基)

將溶於 40 毫升吡啶之 2 克(0.011 莫耳)1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛脲及 4.72 克(0.017 莫耳)三苯基氯甲烷於 80℃ 加熱 5 小時, 然後於 60℃ 真空下濃縮。將殘留物與 100 毫升去離子水作用, 然後將混合物再次濃縮, 並將 200 毫升甲醇加入殘留物中。於室溫攪拌 15 小時後, 將產物過濾, 用甲醇洗滌, 並於 60℃ 真空下乾燥, 可得 4.42 克(產率 89%)O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛脲。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 5.23(s, 2H, CH_2O), 7.22-7.40(m,

五、發明說明 (22)

15H, arom.三苯基甲基), 7.58(m, 1H, arom., 酞), 7.83(d, 1H, arom., 酞), 8.38(s, 1H, CH=N)。

實施例 8

O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟 (IIIb, R'爲三苯基甲基)

將溶於 40 毫升乙腈之 2 克 (0.011 莫耳) 1-羧基化-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟, 4.72 (0.017 莫耳) 三苯基氯甲烷, 3.90 克 (0.028 莫耳) 微粒子化碳酸鉀及四丁基銨溴化物 (觸媒的量) 之混合物迴流加熱 5 小時, 然後冷卻至室溫, 與 100 毫升乙酸乙酯及 100 毫升水作用。將溶液分層, 然後將有機層用 100 毫升水再次洗滌。將有機層收集後於 60 °C 下濃縮成殘留物, 用甲醇將其取出, 將溶劑蒸發數次, 最後將產物溶於甲醇中, 於室溫下攪拌靜置 2 小時。將產物過濾, 用甲醇洗滌, 置入烘箱於 60 °C 乾燥。如此可得 3.07 克 (產率 61%), 純度 95% (HPLC) O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟白色固體。

實施例 9

O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-(4-氟苯甲醯基)亞苄基肟 (IVb, R'爲三苯基甲基)

將溶於四氫呋喃之 92.8 毫升 14.5% 4-氟苯基鎂溴化物溶液於 15 °C, 氮氣環境下, 3.5 小時內慢慢加入溶於 125 毫升四氫呋喃之 25 克 (0.06 莫耳) O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟溶液中。經 HPLC 控制確認起始物質殘留量少於 2% (面積) 後, 將 15% 氯化銨水溶液加入

五、發明說明 (23)

混合物中；將有機層分離，並用去離子水洗滌，pH 值調至 5.5。將混合物於真空下蒸餾，以去除四氫呋喃，將甲苯加入殘留物中，並加入 15% 氫氧化銨水溶液，調整 pH 值至 9.5。溶液分層後，將水液層用甲苯萃取 2 次，並將甲苯層收集於真空下濃縮。重 51 克之殘留物含有 O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-(4-氟苯甲醯基)亞苄基肼(約 33 克，產率 65%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 4.56 與 4.66(2brs, 2H, CH_2OH); 3.54(brs, 1H, OH)。

實施例 10

西塔羅普 (A)

將 2.2 毫升 (0.016 毫耳) 三乙胺加入溶於 22 毫升二氯甲烷之 2 克 (0.0033 莫耳) O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苄基肼溶液中。將所得溶液冷卻至 0 至 5°C，於 20 分鐘內，將溶於 40 毫升二氯甲烷之 0.6 毫升氯化甲烷磺醯基 (0.007 莫耳) 加入。於 20°C 攪拌 1 小時後，利用 HPLC 確認反應終了，然後將溶劑於 40°C 真空下蒸發，可得相當於 O-三苯基甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肼之油狀殘留物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 1.15-1.55(2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-N}$), 2.15(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.15-2.35(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 5.08(2d, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.93(pseudo t, 2H, H in ortho to F); 7.20-7.50(m, 20H, arom.), 8.23(s, 1H, CH=N)。

五、發明說明 (24)

58 毫升醋酸酐與 20 毫升 95%甲酸之混合物分別以迴流加熱 1 小時製備之，然後冷卻至約 60℃。將此含有甲酸-乙酸酐之溶液與上述油狀殘留物反應。將混合物迴流加熱 3 小時，然後利用一種 HPLC 控制確認於一段時間後，反應確實結束。將混合物冷卻至約 60℃，並將溶劑於真空下蒸發，所得油狀殘留物用 150 毫升去離子水取出。將混合物用 3 次 100 毫升乙酸乙酯萃取，然後將溶液分層，將有機層棄置，並將水液層收集後，其 pH 值為 3.45，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，使其 pH 值達 7.5。將混合物用 3 次 200 毫升乙酸乙酯萃取，將有機層收集後，於約 60℃ 真空下濃縮，可得 0.95 克(產率 86%)，純度 95.6%(HPLC) 之西塔羅普鹽基。

實施例 11

西塔羅普(A)

(a)將溶於 350 毫升二氯甲烷之 65.4 克三苯基甲氧基胺(0.25 莫耳)溶液 800 毫升於 45 分鐘內加入溶於 800 毫升二氯甲烷之 35 克 5-甲醯基酐(0.216 莫耳)之懸浮液中。於 25 至 27℃ 間靜置約 2 小時後，將所得溶液於約 50℃ 真空下濃縮至約 100 毫升，此時產物開始結晶。將 200 毫升甲醇加入混合物中，將其再次濃縮至少量，然後用另外 300 毫升甲醇稀釋，並於 20 至 25℃ 靜置 2 小時，使結晶作用完全。將另外 700 毫升甲醇加入濃稠懸浮液中，將混合物於 20 至 25℃ 攪拌 1 小時，將產物過濾，用 100 毫升甲醇洗滌，於 40℃ 真空下乾燥，可得 75.2 克，熔點為 203~

五、發明說明 (25)

206℃，純度 95.1%(HPLC)之 O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛肟。將母液濃縮至少量，可得另外 10.9 克，純度 98.2%(HPLC)產物。總產量為 86.1 克(90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 5.23(s, 2H, CH_2O), 7.22-7.40(m, 15H, arom.三苯基甲基), 7.58(m, 1H, arom., 酐), 7.83(d, 1H, arom., 酐), 8.38(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)。

(b)將溶於四氫呋喃之 92.8 毫升 14.5% 4-氟苯基鎂溴化物溶液於 15℃，氮氣環境下，3.5 小時內慢慢加入溶於 125 毫升四氫呋喃之 25 克(0.06 莫耳)O-三苯基甲基-1-酮基-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛肟溶液中。經 HPLC 控制確認起始物質殘留量少於 2%(面積)後，將混合物慢慢冷卻至 10℃，然後將溶於四氫呋喃之 65 毫升 30%(0.135 莫耳)[3-(二甲基胺)丙基]鎂氯化物於 5 至 10℃ 間慢慢加入混合物中。經 HPLC 控制顯示於雙醇內容物為 23.1 克後，1400 克 15%氯化銨水溶液於 5 至 10℃ 間，攪拌加入混合物中。將混合物攪拌 30 分鐘，然後將溶液分層。將水液層用 150 毫升+130 毫升甲苯萃取，將有機層濃縮後用 200 毫升甲苯取出。將甲苯層收集後，與去離子水作用，並加入醋酸，調整 pH 值至 3。溶液分層後，將有機層用 120 毫升醋酸與 190 毫升去離子水之混合物萃取。將含有雙醇鹽類之水液層收集後，將 300 毫升甲苯於攪拌下加入此水液層中，然後加入 30%氫氧化銨水溶液，將 pH 值調至約 10。溶液分層後，將有機層收集，將水液層用 2 次 60 毫升甲苯萃取。將收集之甲苯層用 3 次 60 毫升去離子

五、發明說明 (26)

水洗滌。將有機層於 50℃ 真空下濃縮，可得 27.2 克 (75%)，純度 94.5% (HPLC) O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苄基脲白色產物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 1.45-1.75(2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 4.07 與 4.31(2d, 2H, CH_2O); 6.92(pseudo t, 2H, H in ortho to F), 7.20-7.40(m, 20H, arom.), 8.22(s, 1H, CH=CN)。

(c)將 25.5 毫升 (0.18 莫耳)三乙胺加入溶於 260 毫升二氯甲烷之 23.3 克 (0.039 莫耳)O-三苯基甲基-3-羥甲基-4-[α -羥- α -[3-(二甲胺基)丙基]-4-氟苯甲基]亞苄基脲溶液中。將混合物冷卻至 5℃，將溶於 300 毫升二氯甲烷之 6 毫升氯化甲烷磺醯基於溫度維持在 5 至 7℃ 之間，慢慢 (3 小時內)加入其中。經 HPLC 控制顯示於雙醇內容物少於 2%後，將 230 毫升 0.1N 氫氧化鈉，於溫度 0 至 5℃ 之間，加入反應混合物中。溶液分層後，將有機層用 200 毫升去離子水與 25 毫升 20%氯化銨水溶液之混合物洗滌 3 次。將水液層棄置，將有機層收集後於真空下濃縮成固體殘留物。如此可得 22.3 克 (97%)，純度 90.8% (HPLC)之 O-三苯基甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羰醛脲淺黃色產物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}$: 1.15-1.55(2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 2.15(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.15-2.35(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 5.08(2d, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.93(pseudo t, 2H, H in ortho to F), 7.20-7.50(m, 20H, arom.), 8.23(s, 1H, CH=N)。

(d)將 640 毫升醋酸酐與 220 毫升 98%甲酸混合物於 110℃

五、發明說明 (27)

加熱 1 小時，然後將其冷卻至 60℃，並將 17.6 克 (0.03 莫耳) O-三苯基甲基-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃羧醛肟加入其中。將所得混合物於 120℃ 加熱 5 小時。經 HPLC 控制顯示 88.2%(面積)已轉換為西塔羅普後，將混合物於 60℃ 真空下濃縮成一種油狀物，然後用 170 毫升乙酸乙酯與 350 毫升去離子水 (pH 值約 4) 將其取出。將 10 毫升 10% 氯化氫加入，使其 pH 值至 2.1。溶液分層後，將水液層用 170 毫升乙酸乙酯萃取。將 45 毫升 10% 氫氧化銨水溶液加入水液層中，使其 pH 值達 8.5；然後將 90 毫升甲苯加入該溶液中，並將混合物攪拌 2 小時。溶液分層後，將水液層用甲苯萃取 3 次。將甲苯層收集後於 50℃ 真空下濃縮成一種固體殘留物，然後用 35 毫升二氯甲烷將其取出，並置於二氧化矽管柱中，用二氯甲烷/甲醇為 9/1 之混合物將其析出，可得 7.1 克 (73%) 純度 (HPLC) 為 98.2% 之西塔羅普鹽基。

(e) 將溶於 25 毫升去離子水之 7 克偏二亞硫酸氫鈉溶液加入溶於 35 毫升二氯甲烷之 7.1 克西塔羅普鹽基溶液中。將 5% 氫氧化銨水溶液加入混合物中，使其 pH 值達 6.0，然後將有機層棄置，將重碳酸鈉加入水液層中，使其 pH 值達 7.0，然後用 10 毫升甲苯萃取 2 次。將有機層於 50℃ 真空下濃縮可得 6.9 克，純度 (HPLC) 為 99.8% (面積) 之西塔羅普鹽基。將此 6.9 克西塔羅普鹽基於 30 毫升丙酮中，然後將 48% 溴化氫加入溶液中使其 pH 值約為 4 至 5。將所得溶液於真空下蒸發，然後將殘留物用丙酮結晶，

五、發明說明 (28)

可得 5.6 克，純度(HPLC)為 99.4%(面積)，熔點為 185～187℃ 之西塔羅普溴化氫。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta\text{ppm}$: 1.30-1.60(m, 2H, C-CH₂-C-N); 2.21(t, 2H, CH₂-C-C-N); 2.66(s, 6H, N(CH₃)₂); 3.01(t, 2H, CH₂-N); 5.20(2d, 2H, CH₃O); 7.18(pseudo t, 2H, H in ortho to F), 7.55-7.62(dd, 2H, H in meta to F); 7.27-7.83(m, 3H, H arom., 酞); 9.22(brs, 1H, NH)。

圖式簡單說明

第 1 圖顯示本發明之西塔羅普之製法流程圖。

四、中文發明摘要（發明之名稱： 5-取代異苯并呋喃類之類法)

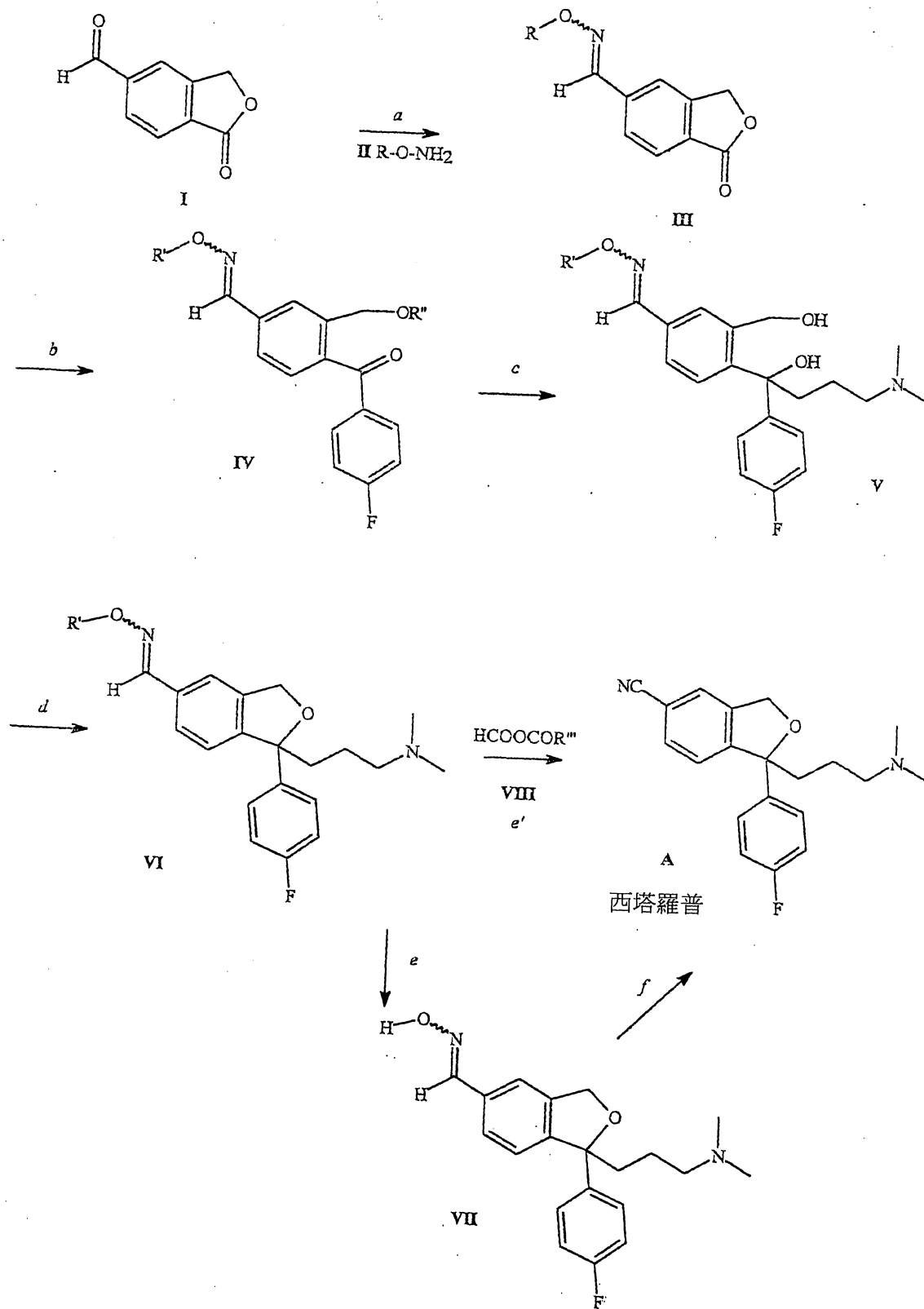
本發明為西塔羅普(citalopram)及其醫藥上可接受之鹽類之一種製法，包括 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃碳醛肟與甲酸-醋酸酐反應，其中 o-經取代以二苯基甲基或三苯基甲基較佳。再者，作為自由碱基或醫藥上可接受之鹽類型式，西塔羅普之整體合成由 5-甲醯基酞開始。

英文發明摘要（發明之名稱： Process for the preparation of 5-substituted isobenzofurans)

There is described a process for the preparation of citalopram and of its pharmaceutically acceptable salts, which comprises treating a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbaldoxime, O-substituted preferably with a diphenylmethyl or triphenylmethyl group, with formic-acetic anhydride. Furthermore, the total synthesis of citalopram, as free base or in form of its pharmaceutically acceptable salt, starting from 5-formylphthalide is described.

公告本

第 1 圖



公告本

93年5月21日修正
補充

六、申請專利範圍

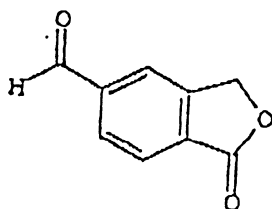
第 91117176 號「5-取代異苯并呋喃類之製法」專利案

(93 年 5 月修正)

六申請專利範圍

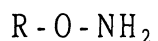
1. 一種西塔羅普(citalopram)之製法，包括：

(a) 將下式之 5-甲醯基酞



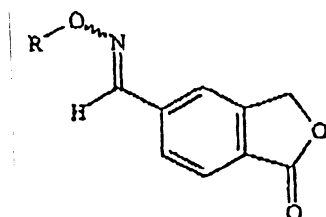
(I)

與下式脛胺反應



(II)

其中 R 為氫原子(IIa)或於格任亞反應(Grignard reaction)(IIb)條件下為惰性之取代基 R'；

(b) 當 $R=R'$ (IIIb) 時，直接 將所得之下式肟

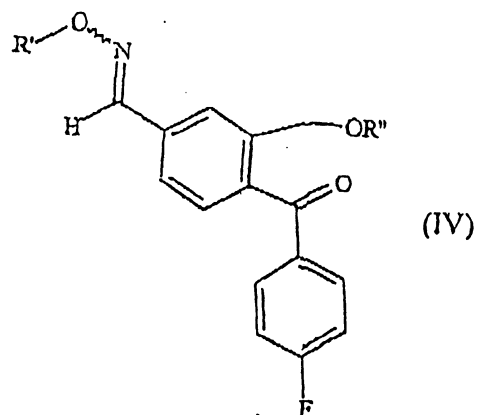
(III)

(其中 R 為如上定義)與 4-氟苯基鎂鹵化物反應；或當 $R=H$ (IIIa) 時，於 R 被 R' 取代後才反應；

(c) 將下式中間物酮

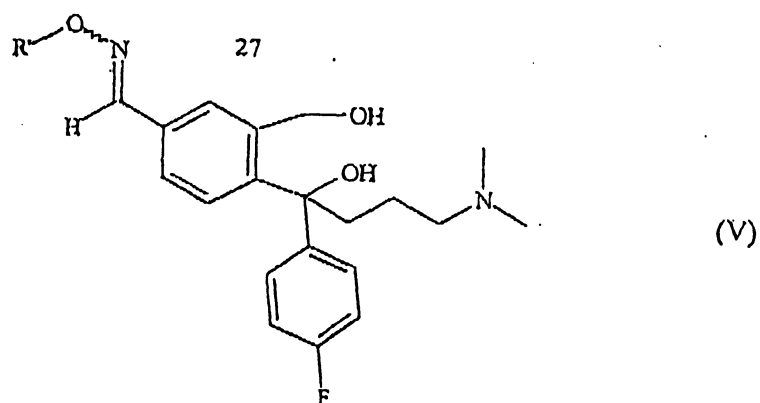
97年5月>日 修正
補充

六、申請專利範圍



(其中 R' 如上定義，R'' 為 MgHal(IVa)，其中 Hal 為鹵素或氫(IVb))，與 [3-(二甲基胺)丙基] 鎂鹵化物反應；

(d) 將下式中間物雙醇環化，

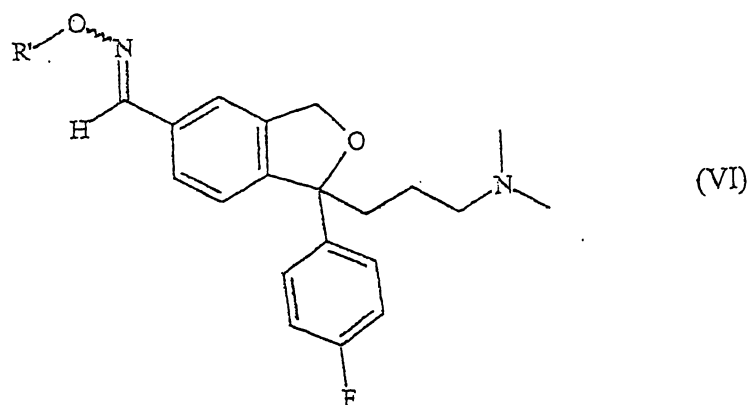


其中 R' 如上定義；

(e) 將下式經取代肟之 R' 基移除

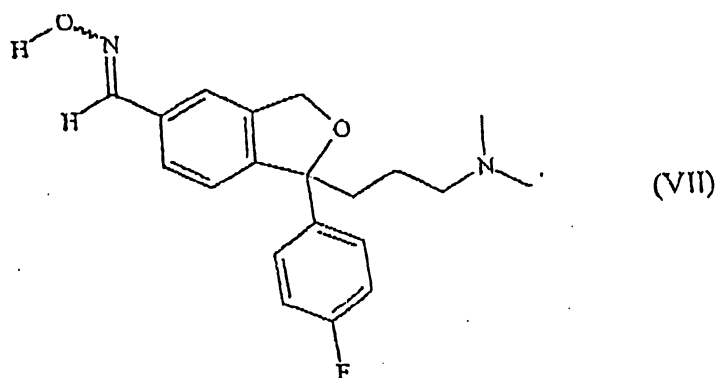
93年5月1日 修正
補充

六、申請專利範圍



其中 R' 如上定義；及

(f) 將下式 𧄀 之未取代之氧亞胺基轉換為脒以產生西塔羅普 (A) 或其醫藥上可接受之鹽類；



或

(e') 當 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基時，可以下式之混合酸酐處理，直接將式 VI 𧄀 之經取代氧化亞胺基轉換為脒，



其中 R'' 為 C₁-C₆ 烷基、芳烷基、或芳基以產生西塔羅普 (A) 或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中 R' 為 (C₁-C₆) 烷基

修正
補充
97年5月1日

六、申請專利範圍

- 、 (C_1-C_3) 醇氧基 (C_2-C_4) 烷基、苯甲基、二苯基甲基或三苯基甲基，未被取代之苯環或經一或多個獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 醇氧基及硝基或經2,3-或3,4-二氧甲烷基取代之苯環。
- 3.如申請專利範圍第2項之製法，其中 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基。
 - 4.如申請專利範圍第1項之製法，其中4-氟苯基鎂鹵化物係指溴化物。
 - 5.如申請專利範圍第1項之製法，其中[3-(二甲基胺)丙基]鎂鹵化物係指氯化物。
 - 6.如申請專利範圍第1項之製法，其中步驟(d)係於烷基之鹵化物或芳基磺酸存在下進行。
 - 7.如申請專利範圍第6項之製法，其中烷基之鹵化物或芳基磺酸係指氯化甲烷磺酸。
 - 8.如申請專利範圍第1項之製法，其中 R' 為三苯基甲基或二苯基甲基，且式VI中間物依步驟(e)直接轉換為西塔羅普。
 - 9.如申請專利範圍第8項之製法，其中在式VIII酐之 R'' 係指 (C_1-C_4) 烷基、苯甲基或苯基。
 - 10.如申請專利範圍第9項之製法，其中 R'' 為甲基。
 - 11.如申請專利範圍第10項之製法，其中式VIII酐係與醋酸混合使用。
 - 12.如申請專利範圍第11項之製法，其中混合物係由甲酸

修正
97年5月1日
補充

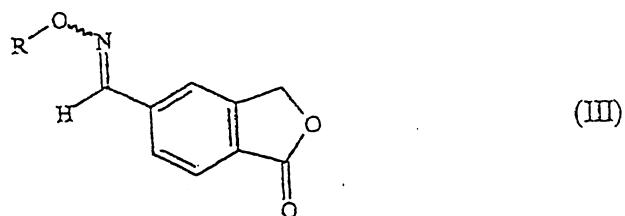
六、申請專利範圍

與醋酸酐以莫耳比 1:1.25 製備之。

13. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中式 VIII 化合物係以 1.25 莫耳 / 莫耳之式 VI 化合物使用。

14. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中西塔羅普係以溴化氫形式被分離出來。

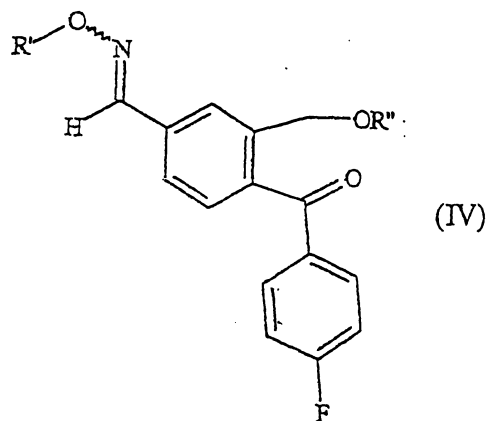
15. 一種式 III 之化合物，



其中 R 為氫或選自苯甲基或三苯基甲基之於格任亞反應 (Grignard reaction) 條件下為惰性之取代基。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其係用於作為製備西塔羅普 (citalopram) 之中間物。

17. 一種式 IV 之化合物，



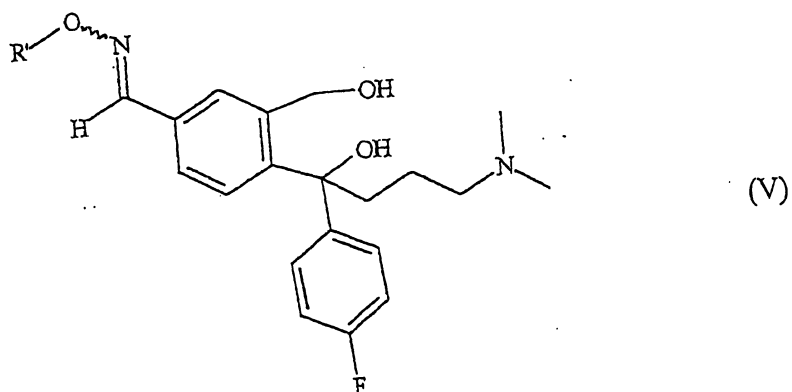
93年5月21日 修正
補充

六、申請專利範圍

其中 R' 為選自苯甲基或三苯基甲基之於格任亞反應 (Grignard reaction) 條件下為惰性之取代基，以及 R'' 為氫。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其係用於作為製備西塔羅普 (citalopram) 之中間物。

19. 一種式 V 之化合物，



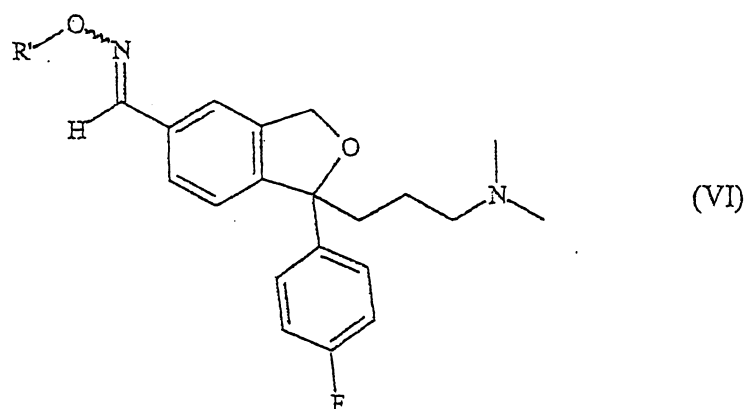
其中 R' 為苯甲基，其為於格任亞反應 (Grignard reaction) 條件下為惰性之取代基。

20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其係用於作為製備西塔羅普 (citalopram) 之中間物。

21. 一種式 VI 之化合物，

93年5月1日 修正
補充

六、申請專利範圍



其中 R' 為三苯基甲基，其為於格任亞反應 (Grignard reaction) 條件下為惰性之取代基。

22. 如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係用於作為製備西塔羅普 (citalopram) 之中間物。