



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99816751.7

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1140521C

[22] 申请日 1999. 11. 22 [21] 申请号 99816751. 7
[30] 优先权
[32] 1999. 6. 25 [33] DK [31] PA199900920
[86] 国际申请 PCT/DK99/00640 1999. 11. 22
[87] 国际公布 WO00/13648 英 2000. 3. 16
[85] 进入国家阶段日期 2001. 12. 20
[71] 专利权人 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 M·H·罗克
H·斯瓦尼
审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 庞立志 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 9 页

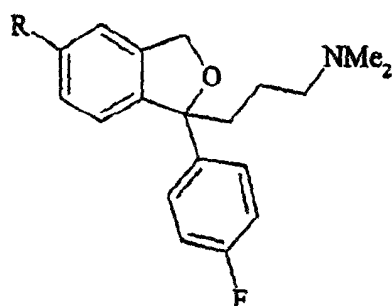
[54] 发明名称 西酞普兰的制备方法

[57] 摘要

一种制备西酞普兰(citalopram)的方法, 包含通式(IV)化合物, 与氰化物源在钯催化剂和催化剂量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下, 或与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催化剂存在下发生反应。其中该通式中的 R 是卤素或 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{SO}_2 -$, n 是 0~8。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备西酞普兰的方法，包含使通式 IV 化合物

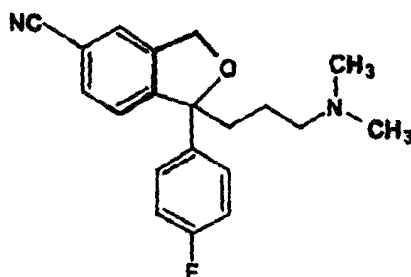


通式 IV

5

其中 R 是卤素或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0-8 的整数，包括端点值 0 和 8，与氰化物源在钯催化剂和催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下进行反应，或与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催化剂存在下进行反应，以及作为碱或其可药用盐的形式分离出相应的 5-氰基化合物，即西酞普兰

10



通式 I

2. 权利要求 1 的方法，其中氰化物源是 KCN 、 NaCN 或 $(\text{R}')_4\text{NCN}$ ，其中 $(\text{R}')_4$ 表示四个基团，其可以相同或不同并选自氢和直链或支链的 C_{1-6} 烷基。

15 3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中 R 是 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0-8 的整数。

4. 权利要求 1 或 2 的方法，其中 R 是溴或碘。

5. 权利要求 1 的方法，其中通式 IV 化合物与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催化剂存在下发生反应。

20 6. 权利要求 1 的方法，其中所用的氰化物是 NaCN 、 KCN 或 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 。

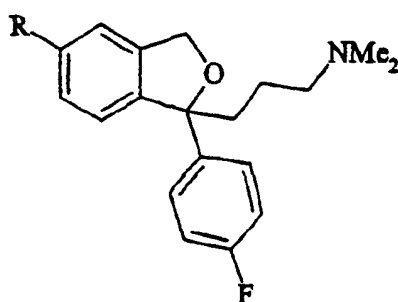
7. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中钯催化剂是 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、
或 $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ 。

8. 权利要求 7 的方法, 其中钯催化剂是 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

9. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中反应在催化量的 Cu^+ 存在下进行。

5 10. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中反应在催化量的 Zn^{2+} 存在下进行。

11. 一种通式 IV 的化合物



通式 IV

10 其中 R 是 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, 其中 n 是 0-8 的整数, 或 R 是碘。

12. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中通式 IV 化合物是 S-对映体。

13. 权利要求 11 的化合物用于制备西酞普兰碱或其可药用盐的用途。

14. 权利要求 11 的化合物用于制备 S-西酞普兰或其可药用盐的
15 用途, 所述化合物是 S-对映体。

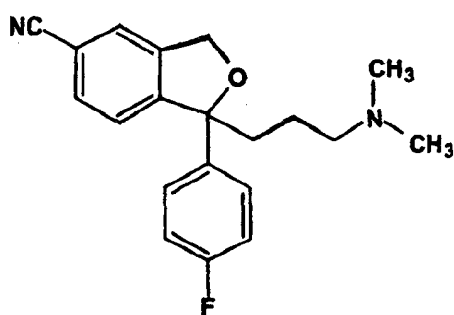
西酞普兰的制备方法

本发明涉及一种制备已知的抗抑郁药物西酞普兰即 (Citalopam)
5 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢化-5-异苯并呋喃腈的方法。

发明背景

西酞普兰是目前已经在市场上出现多年的已知的抗抑郁药物并且
具有如下结构:

10



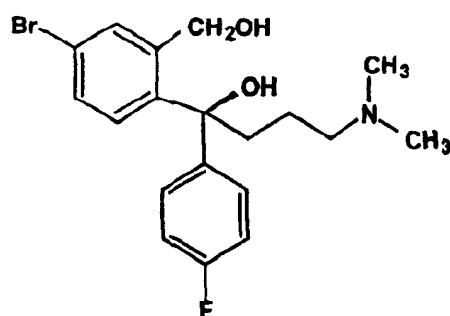
通式 I

它是中枢作用性 (5-羟基色胺; 5-HT) 的一种选择性再摄取抑制
剂, 因此具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性在多个出版物中有
报道, 比如 J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol.
15 Psychiat., 1982, 6, 277-295 和 A. Gravem, Acta Psychiatr.
Scand., 1987, 75, 478-486。该化合物已经进一步公开显示出在治疗
痴呆和脑血管失调方面的效果, EP-A 474580。

西酞普兰首先公开在 DE 2,657,013 中, 对应于美国专利
4,136,193。该专利出版物描述了通过一种方法制备西酞普兰并且概括
20 描述了另一个可用来制备西酞普兰的方法。

根据所描述的方法, 相应的 1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢化-5-异苯
并呋喃腈与 3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯在甲基亚磺酰甲基化物缩合剂
的存在下发生反应。起始物是由相应的 5-溴代衍生物通过与氰化亚铜
反应制备的。

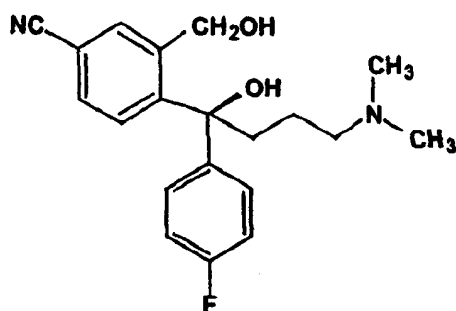
25 根据该方法, 只作了笼统的概括, 西酞普兰可通过以下化合物:



通式 II

在脱水剂存在下进行环合然后采用氰化亚铜将 5-溴代基团与氰基交换的方法而获得。通式 II 的起始物从 5-溴代-2-苯并[c]呋喃酮通过两个连续的格利雅反应，即分别与 4-氟代苯基氯化镁和 N,N-二甲基氨基丙基氯化镁的反应而获得。

一种用于制备西酞普兰的新型和令人惊奇的方法以及中间体见述于美国专利 4,650,884，根据该文，以下通式的中间体



通式 III

10

通过以浓硫酸脱水而进行环合反应以获得西酞普兰。通式 III 的中间体从 5-氰基-2-苯并[c]呋喃酮通过两个连续的格利雅反应，即分别与 4-氟代苯基氯化镁和 N,N-二甲基氨基丙基氯化镁的反应而制备。

另外的方法被公开在国际专利申请 WO 98019511、WO 98019512 和 WO 98019513 中。WO 98019512 和 WO 98019513 涉及以下方法：5-氨基-、5-羧基-或 5-(仲氨基羰基)-2-苯并[c]呋喃酮进行两个连续的格利雅反应、环合反应以及将得到的 1,3-二氢化异苯并呋喃衍生物转化成相应的 5-氰基化合物，即西酞普兰。国际专利申请 WO 98019511 公开了一种制备西酞普兰的方法，其中使 (4-取代的 2-羟基甲基苯基-

(4-氟代苯基) 甲醇化合物发生环合并将所得到的 5-取代的 1-(4-氟代苯基)-1, 3-二氢化异苯并呋喃转化成相应的 5-氟基衍生物, 该衍生物与 (3-二甲基氨基) 丙基卤进行烷基化以获得西酞普兰。

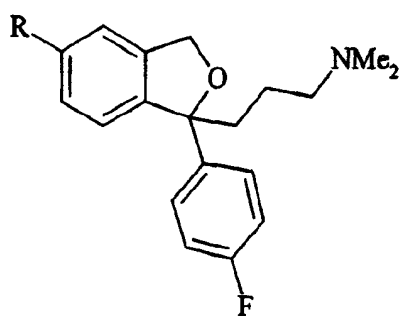
最后, 制备西酞普兰单个对映体的方法被公开在美国专利 4, 943, 590 中, 其中也表明, 通式 III 中间体的环合反应可经由活泼酯与碱来实现。

就上述制备西酞普兰的方法而言, 发现包含 5-溴代基团与氟基交换的方法按工业规模实施时不太方便, 因为产量相当低、产品不纯并且特别是很难将得到的西酞普兰从相应的 5-溴代化合物中分离。

目前已发现可通过新型的催化方法得到高产率的非常纯净的产物西酞普兰, 其中 5-氟基与 1-[3-(二甲基氨基) 丙基]-1-(4-氟代苯基)-1, 3-二氢化-5-异苯并呋喃的 5-卤代或 5-三氟甲磺酸酯基团交换, 因此避免了老的氟化物交换法中大量整理工序。

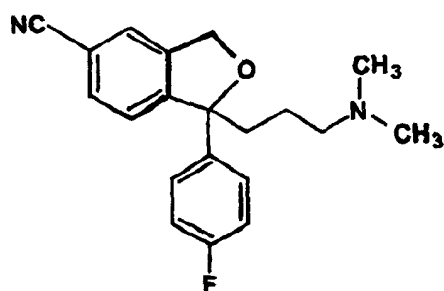
发明概述

因此, 本发明涉及一种制备西酞普兰的新型方法, 包含使通式 IV 化合物



通式 IV

其中 R 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, 其中 n 是 0-8 的整数, 包括端值点 0 和 8, 与氟化物源如 KCN、NaCN 或 $(\text{R}')_4\text{NCN}$, 其中 $(\text{R}')_4$ 表示四个相同或不同并选自氢和直链或支链 C_{1-6} 烷基的基团, 在钯催化剂和催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下进行反应, 或与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催化剂存在下进行反应, 以及作为碱或其可药用盐的形式分离出相应的 5-氟基化合物, 即西酞普兰



通式 I

另一方面，本发明提供了通式 IV 的新型中间体，其中 R 是 CF_3- $(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0-8 范围内的整数，或 R 是碘。

- 5 在另一方面，本发明涉及其中通式 IV 化合物是 S-对映体的上述方法。

还有另一方面，本发明涉及一种抗抑郁药物组合物，包含通过本发明方法制造的西酞普兰。

- 通过本发明方法，可获得高收率纯净产物西酞普兰，因此减少了高成本的纯化步骤。而且，同已知的氰基交换方法相比，反应可在更适宜的溶剂中、在低温下和在低过量 CN^- 的情况下完成。该方法具有环境优势，因为它只采用少量的重金属。最后，该方法给出改善的结晶产品，使得容易转化成所需的盐。已发现通式 IV 中间体，其中 R 是 CF_3- $(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0-8 范围内整数或 R 是碘，显示出药理活性，即对 5-HT 再摄取的抑制效果，因此可用作抗抑郁药物。

所用的氰化物源可以是任何有用的源。优选的源是 KCN、NaCN 或 $(\text{R}')_4\text{NCN}$ ，其中 (R') 如上定义。可使用化学计量或过量的氰化物源，优选每当量的通式 IV 起始物采用 1-2 当量的氰化物源。 $(\text{R}')_4\text{N}^+$ 可以便利地是 $(\text{Bu})_4\text{N}^+$ 。氰化物优选 NaCN 或 KCN 或 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 。

- 20 钯催化剂可以是任何适宜的含有 Pd(0) 或 Pd(II) 的催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ 等。Pd 催化剂适宜用量是 1-10、优选 2-6、最优选约 4-5 摩尔%。

- Cu^+ 和 Zn^{2+} 的催化量，分别表示亚化学计量的量，比如 0.1-5，优选 1-3%。适宜的是，每当量的 Pd 采用约 1/2 当量。任何适宜的 Cu^+ 和 Zn^{2+} 源均可被采用。 Cu^+ 优选采用 CuI 形式而 Zn^{2+} 适宜采用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 盐。

在本发明一个优选的实施方案中，R 是 CF_3- $(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n

是 0-8 范围内的整数或 R 是溴或碘，最优选 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、溴或碘，特别是溴。

在另一个特别优选的实施方案中，通式 IV 化合物与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催化剂、优选 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （四（三苯基膦）钯）存在下反应。

- 5 其中 R 是溴或氯的通式 IV 的中间体可以分别从溴代和氯代 2-苯并[c]呋喃酮制备，在 DE 2,657,013 和相应的美国专利 4,136,193 中有描述。碘代物可以从相应的 2-苯并[c]呋喃酮衍生物被类似地制得而其中 R 是 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ 的化合物可以通过常规的三氟甲磺酸化（triflation）反应由相应的羟基化合物来制备。

- 10 反应可以在任何适宜的溶剂中进行，优选乙腈、丙腈、四氢呋喃（THF）和醋酸乙酯。

其它反应条件、溶剂等是用于这类反应的常规条件并且现有技术人员容易确定之。

- 15 通式 I 的化合物可以作为自由碱或作为其可药用酸加成盐被使用。就酸加成盐而言，与有机或无机酸形成的盐均可被采用。这类有机盐的实例是那些与马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、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-溴代茶碱形成的盐。这类无机盐的实例是那些与盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸形成的盐。

- 25 化合物的酸加成盐可以通过现有技术中已知的方法制备。碱与计算量的酸在水可混溶溶剂如丙酮或乙醇中反应，然后通过浓缩和冷却分离出盐，或者与过量的酸在水不混溶溶剂如乙醚、醋酸乙酯或二氯甲烷中反应，盐自动分离。

本发明的可药用组合物可以以任何适宜的方式给药，并且以任何适宜的形式给药，比如以片剂、胶囊、粉剂或糖浆的形式口服，或者以注射用普通无菌溶液的形式肠外给药。

- 30 本发明的药物制剂可以通过现有技术中的常规方法制备。比如，可以通过将活性成份与普通佐药和/或稀释剂混合并随后在常规的压片机上压制混合物的方法制备片剂。佐药或稀释剂的实例包含：玉米

淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。只要其与活性成份相容，任何其它的佐药或添加剂、着色剂、香味剂、防腐剂等均可被采用。

- 5 可以通过将活性成份和可能的添加剂溶解在一部分注射用溶剂中，优选无菌水中，将溶液调整到所需的体积、溶液消毒并填充入适当的安瓿或小药水瓶中的方法制备注射用溶液。可添加现有技术常用的任何适宜添加剂，比如强健剂、防腐剂、抗氧化剂等。

实施例

通过如下的实施例进一步说明本发明。

10 实施例 1

西酞普兰草酸盐

方法 1

- 15 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.2 克, 0.01 摩尔) 和 1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-溴代 phthalane (6.0 克, 0.016 摩尔) 在 DMF (40 毫升) 中的混合物在室温下在氩气氛围中搅拌 30 分钟。通过向反应混合物中鼓泡氩 10 分钟而除掉溶解的氧气，然后添加四(三苯膦)钯(0) (0.8 克, 0.0007 摩尔, 4.3 摩尔%)。然后将反应混合物在 75℃ 加热 3 小时，倒入水中 (200 毫升) 并用乙醚萃取 (2×100 毫升)、干燥 (MgSO_4)、过滤和减压浓缩。残留物溶解在丙酮中 (10 毫升) 并在搅拌下添加草酸 (0.145 克, 0.016 摩尔) 在丙酮 (10 毫升) 中的溶液。过滤分离出西酞普兰草酸盐，用冷乙醚洗涤并真空干燥，得到纯化的西酞普兰，草酸盐 (6.1 克, 92%)。

方法 2

- 25 1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-溴代 phthalane (2.5 克, 0.007 摩尔)、 NaCN (0.68 克, 0.014 摩尔) 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.014 克, 0.00012 摩尔) 在 THF (40 毫升) 中的混合物在室温下在氩气氛围中搅拌 30 分钟。然后在添加四(三苯膦)钯(0) (0.3 克, 0.0003 摩尔, 3.7 摩尔%) 之前，通过向反应混合物中鼓泡氩而除掉溶解的氧气。然后将反应混合物回流加热过夜、冷却、用乙醚稀释，然后通过塞里塑料过滤。滤液用盐水洗涤、干燥 (MgSO_4) 和减压浓缩。残留物溶解在丙酮中 (50 毫升) 并在搅拌下添加草酸 (0.63 克, 0.007 摩尔) 在丙酮 (10 毫升) 中的溶液。过滤分离出西酞普兰草酸盐、用冷乙醚洗

漆并真空干燥,得到纯化的西酞普兰,草酸盐(2.4克,82%)。

实施例 2

1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-碘代 phthalane, 草酸盐

向 5-碘代-2-苯并[c]呋喃酮 (phthalide) (26.0 克, 0.1 摩尔)

- 5 在干燥 THF (100 毫升) 中的悬浮体中滴加从 4-氟代溴代苯 (19.3 克, 0.11 摩尔) 和镁铰坯 (2.92 克, 0.12 摩尔) 制备的 4-氟代苯基溴化镁在干燥 THF (100 毫升) 中的溶液。温度保持低于 0℃。添加结束之后, 反应混合物在 0℃ 搅拌 3 小时。

- 10 向反应混合物中添加由 3-二甲基氨基丙基氯 (14.6 克, 0.12 摩尔) 和镁铰坯 (3.2 克, 0.13 摩尔) 在干燥的 THF (100 毫升) 中制备的第二格利雅溶液。添加过程中温度保持低于 0℃。添加结束之后, 移除冷却并且反应混合物在室温再搅拌 2 小时。

- 15 然后将反应混合物倒入冰水 (200 毫升) 与 NH₄Cl 饱和溶液 (100 毫升) 的混合物中。在真空下蒸发掉 THF。添加甲苯 (200 毫升), 分离出有机相并以 1M 的 HCl (1×100 毫升) 萃取。然后通过添加 25% 的 NH₄OH (15 毫升) 将水相的 pH 值调整到 9, 并且添加甲苯 (100 毫升)。反应在室温放置过夜。

- 20 分离出有机相并在室温下添加 70% 硫酸 (10 毫升)。反应混合物在室温搅拌 2 小时以使环合反应完全。添加 25% 的 NH₄OH (20 毫升) 并分离有机相、过滤和真空蒸发, 得到自由碱形式的粗标题化合物。粗料样品 (5.0 克, 11.3 毫摩尔) 溶解在醋酸乙酯中并且通过二氧化硅过滤。洗脱液 1: 醋酸乙酯, 丢弃之。洗脱液 2: 比例为 95:5 的醋酸乙酯: 三乙基胺, 收集并真空蒸发之, 得到自由碱形式的标题化合物 (3.5 克, 8.2 毫摩尔)。

- 25 从丙酮中沉淀出草酸盐。

DSC 起始: 82 °C 和 195 °C. ¹H NMR (DMSO d-6, 250 MHz): 1.3 - 1.65 (2H,m), 2.15 (2H,t, J=10 Hz), 2.63 (6H,s), 2.87 (2H,t, J=10 Hz), 5.0-5.2 (2H, 2d, J= 12.5 Hz), 6.5 - 7.05 (2H,s (宽)), 7.16 (2H,t, J=7.5 Hz), 7.35 (1H,d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H,dt, J= 1.2 Hz, J=7.5 Hz), 7.64 (1H,d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H,s).

实施例 3

1-(3-二甲基氨基-1-丙基)-1-(4-氟代苯基)-5-羟基-1,3-二氢化异苯并呋喃, 草酸盐

在温度低于 8℃ 下向 5-羟基-2-苯并[c]呋喃酮 (10.0 克, 0.07 摩尔) 在干燥 THF (100 毫升) 中的悬浮体中滴加从 4-氟代溴代苯 (24.0 克, 0.14 摩尔) 和镁锭 (4.38 克, 0.17 摩尔) 在干燥 THF (80 毫升) 中制备的 4-氟代苯基溴化镁溶液。添加结束之后, 反应混合物在室温搅拌过夜。

在同时温度保持低于 10℃ 下, 向该反应混合物中添加从 3-二甲基氨基丙基氯 (8.50 克, 0.07 摩尔) 和镁锭 (1.93 克, 0.07 摩尔) 在干燥 THF (40 毫升) 中制备的第二格利雅溶液。反应搅拌过夜。

将反应混合物倒入冰水 (200 毫升) 中并且以氯化铵水溶液 (300 毫升) 将 pH 值调整到 7, 最后分为两相。水相用醋酸乙酯 (300 毫升) 萃取, 然后用 25% (w/v) 氢氧化铵调成碱性, pH 值为 8-9。水相用甲苯/醋酸乙酯 (3:2, 3×100 毫升) 萃取。甲苯萃取液以无水硫酸钠干燥并与活性炭搅拌。过滤之后, 真空蒸发溶剂, 获得油状的标题化合物 (10.2 克, 48%)。

5.1 克 (16 毫摩尔) 获得的油溶解在丙酮中 (25 毫升) 并用无水草酸 (1.46 克, 0.016 摩尔) 处理。混合物在冷藏箱中放置过夜并且过滤出沉淀的草酸盐。收率: 4.77 克。

20

DSC 起始 168°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1,36 - 1,58 (2H, m), 2,05 - 2,18 (2H, m), 2,63 (6H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,5 Hz), 6,65 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, dt, J = 7,5 J = 1,2 Hz), 9 - 10 (2H, 宽 s)。

分析计算值 C₂₁H₂₄N₂F₂O₆: C, 62,20; H, 5,98; N, 3,46。

实测值: C, 62,02; H, 5,97; N, 3,42。

实施例 4

1-(3-二甲基氨基-1-丙基)-1-(4-氟代苯基)-5-[(三氟代甲基)磺酰基-氧]-1,3-二氢化异苯并呋喃, 草酸盐

25 1-(3-二甲基氨基-1-丙基)-1-(4-氟代苯基)-5-羟基-1,3-二氢化异苯并呋喃 (1.79 克, 5.7 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (35 毫升) 中并且在冰/水浴中冷却。保持温度低于 5℃, 在氮气下逐滴加入三氟甲

- 磺酰氯 (0.73 毫升, 6.8 毫摩尔)。反应混合物升温到室温过夜。添加水 (40 毫升) 和三乙基胺 (1 毫升) 并且分离各相。水相以二氯甲烷 (25 毫升) 萃取。组合的有机相以硫酸镁干燥并且在真空下蒸发溶剂。残留物 (2.09 克自由碱形式的标题化合物) 溶解在丙酮中 (10 毫升) 并且以无水草酸 (0.51 克, 5.7 毫摩尔) 处理。在室温过夜搅拌之后, 过滤出沉淀物。收率: 0.84 克, 33%。

DSC 起始 144°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1,37 - 1,57 (2H, m), 2,15 - 2,25 (2H, m), 2,61 (6H, s), 2,95 (2H, t, J = 9,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,22 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,17 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,59 (2H, dt, J = 6,3 Hz J = 1,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz).

分析计算值 C₂₂H₂₃N₁F₄O₈S₁: C, 49,16; H, 4,32; N, 2,61.

实测值: C, 49,43; H, 4,36; N, 2,57.

实施例 5

10 西酞普兰, 草酸盐, 方法 3

- 将 1-(3-二甲基氨基-1-丙基)-1-(4-氟代苯基)-5-[(三氟代甲基)磺酰基-氧]-1,3-二氢化异苯并呋喃 (1.02 克, 2.3 毫摩尔)、氟化钠 (0.22 克, 4.6 毫摩尔)、碘化铜 (0.05 克, 0.3 毫摩尔) 和四(三苯膦)钯(0) (0.125 克, 0.1 毫摩尔) 悬浮在乙腈 (10 毫升) 中。悬浮液回流加热 5 小时, 然后在强烈搅拌下冷却到室温过夜。添加醋酸乙酯 (30 毫升) 并且通过塞里塑料过滤混合物。滤液用盐水 (60 毫升) 洗涤并且以硫酸镁干燥, 然后真空除去溶剂。粗产品在二氧化硅上进行洗脱 (洗脱液: 75:25:4 的醋酸乙酯、乙醇、三乙基胺)。收率: 0.22 克, 30%。

- 20 从丙酮中沉淀出草酸盐。