

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3892667号

(P3892667)

(45) 発行日 平成19年3月14日(2007.3.14)

(24) 登録日 平成18年12月15日(2006.12.15)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 307/87 (2006.01) C O 7 D 307/87
C O 7 D 413/04 (2006.01) C O 7 D 413/04
A 6 1 K 31/343 (2006.01) A 6 1 K 31/343
A 6 1 P 25/24 (2006.01) A 6 1 P 25/24

請求項の数 13 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2000-577159 (P2000-577159)	(73) 特許権者	591143065
(86) (22) 出願日	平成11年10月19日 (1999.10.19)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(65) 公表番号	特表2002-527511 (P2002-527511A)		デンマーク国、2500 バルビーーコペ ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
(43) 公表日	平成14年8月27日 (2002.8.27)	(74) 代理人	100069556
(86) 国際出願番号	PCT/DK1999/000576		弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開番号	W02000/023431	(74) 代理人	100092244
(87) 国際公開日	平成12年4月27日 (2000.4.27)		弁理士 三原 恒男
審査請求日	平成13年7月30日 (2001.7.30)	(74) 代理人	100093919
(31) 優先権主張番号	M198A002242		弁理士 奥村 義道
(32) 優先日	平成10年10月20日 (1998.10.20)	(74) 代理人	100111486
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		弁理士 鍛冶澤 實
(31) 優先権主張番号	M199A001152		
(32) 優先日	平成11年5月25日 (1999.5.25)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

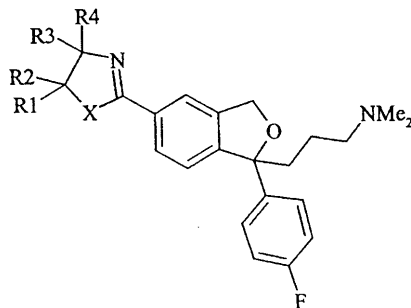
(54) 【発明の名称】 シタロプラムの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I V

【化1】



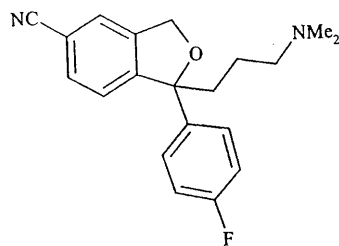
式 I V

(式中、XはOであり、

R¹ - R² は相互に独立して水素及びC₁₋₆ アルキルから選ばれるか又はR¹ 及びR² は一緒になってC₂₋₅ アルキレン鎖を形成し、それによってスピロ環を形成し、R³ は水素及びC₁₋₆ アルキルから選ばれ、R⁴ は水素、C₁₋₆ アルキル、カルボキシ基又はそのための前駆体基から選ばれるか又はR³ 及びR⁴ は一緒になってC₂₋₅ アルキレン鎖を形成し、それによってスピロ環を形成する。)

で表わされる化合物を脱水剤で処理して、式 I

【化2】



式 I

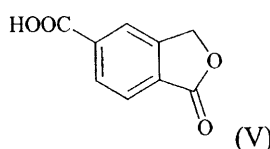
で表わされるシタロプラムとし、その後得られたその遊離塩基又はその酸付加塩を場合に
よりその薬学的に容認された塩に変えることを特徴とする、シタロプラム又はそのすべての
対掌体又はその酸付加塩の製造方法。

10

【請求項2】

(a) 式 V

【化3】

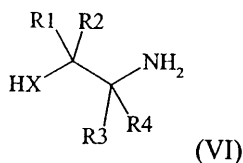


(V)

で表わされる5-カルボキシフタリドの官能誘導体を式 V I

20

【化4】



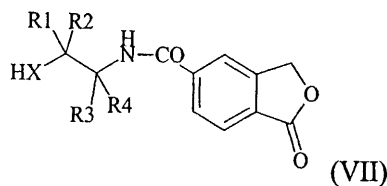
(VI)

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)

で表わされる 2-ヒドロキシエタンアミン と反応させ、

(b) 得られた式 V I I

【化5】



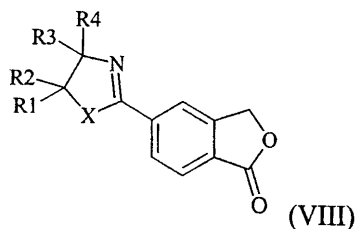
(VII)

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)

で表わされるアミドを脱水によって閉環し、

(c) 得られた式 V I I I

【化6】



(VIII)

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)

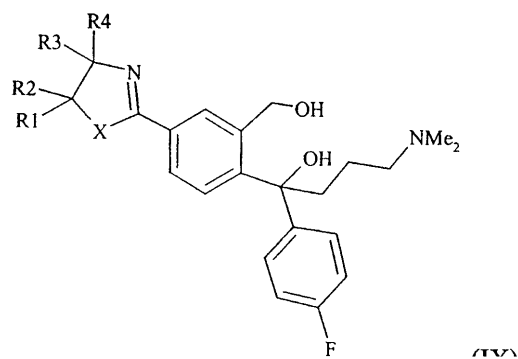
で表される 2 - (1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) オキサゾ
リン を 2 つ の 連 続 グ リ ニ ヤ ー ル 反 応 に 、 す な わ ち 第 一 反 応 と し て フ ル オ ロ フェ ニ ル マ グ ネ
シウムハライドと、そして第二反応としてその場で [3 - (ジメチルアミノ) プロピル]
マグネシウムハライドと反応させ、(d) 得られた式 I X

30

40

50

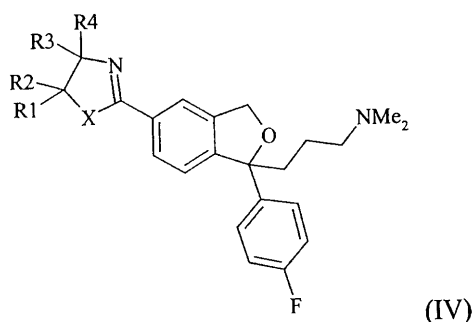
【化7】



(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。) 10
 で表わされる 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - [(1-(4-フルオロフェニル)-1 - ヒドロキシ - [4 - (ジメチルアミノ) プロピル] フェニル] オキサゾリン] を脱水によって閉環し、

(e) 式 I V

【化8】



(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。) 20
 で表される 2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] オキサゾリン を脱水剤と反応させ、得られたシタロプラムをその遊離塩基又はその塩の形で単離し、ついで
 (f) 得られた化合物を場合によりその薬学的に容認された塩に変える 30
 ことを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

式 I V で表わされる化合物をオキシ三塩化リン、塩化チオニル、五塩化リン、P P A (ポリリン酸) 及び P₄ O₁₀ 又はビルスマイヤー試薬から選ばれた脱水剤で処理する、請求項 1 又は 2 記載のシタロプラムの製造方法。

【請求項 4】

ビルスマイヤー試薬が塩素化剤と第三アミドとの反応によって生成される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

塩素化剤がホスゲン、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン及びクロロギ酸トリクロロメチルから選ばれ、そして第三アミドが N, N - ジメチルホルムアミド又は N, N - ジメチルアセトアミドから選ばれる、請求項 4 記載の方法。 40

【請求項 6】

ビルスマイヤー試薬が、塩素化剤を式 I V で表わされる出発オキサゾリン誘導体及び第三アミドを有する混合物に添加することによってその場で製造される、請求項 3 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

工程 (b) が式 V I I で表わされるアミドを脱水によって、-10 ~ 10 の温度で、塩化チオニルを用いて処理して閉環反応させ、その後温度を 20 に上昇させ、そして上記閉環反応を 20 ~ 40 の温度で終了させることによって行われる、請求項 2 記載の方 50

法。

【請求項 8】

式 I V で表わされる化合物が S - 対掌体の形にある、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

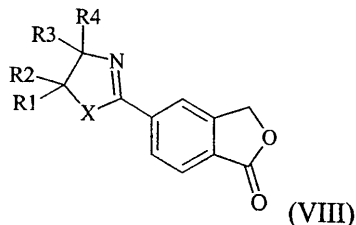
【請求項 9】

式 I X で表わされる化合物が S - 対掌体の形にある、請求項 2 記載の方法。

【請求項 10】

式 V I I I

【化 9】



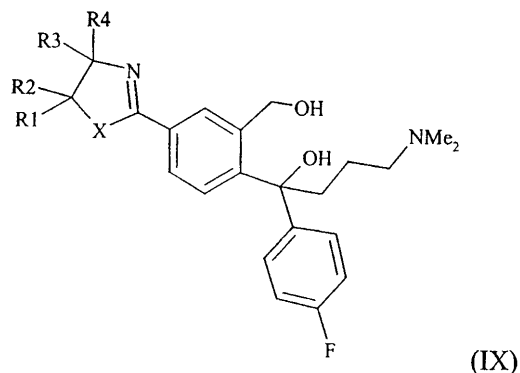
10

(式中、X、R¹ - R⁴ は請求項 1 に定義した通りである。) で表わされる化合物又はそのすべての対掌体又はその酸付加塩。

【請求項 11】

式 I X

【化 10】



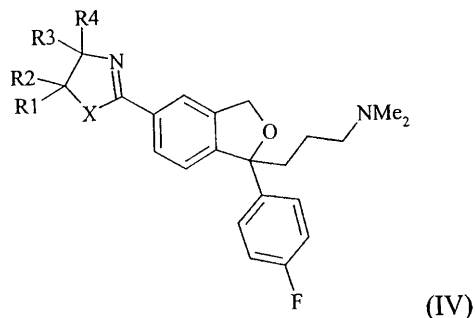
20

(式中、X、R¹ - R⁴ は請求項 1 に定義した通りである。) で表わされる化合物又はそのすべての対掌体又はその酸付加塩。

【請求項 12】

式 I V

【化 11】



30

40

(式中、X、R¹ - R⁴ は請求項 1 に定義した通りである。) で表わされる化合物又はそのすべての対掌体又はその酸付加塩。

【請求項 13】

工程 (a) 及び (b) がワンポット法として行われる、請求項 2 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、よく知られた抗うつ薬シタロプラム(citalopram)、即ち1-[3-(ジメチルアミ

50

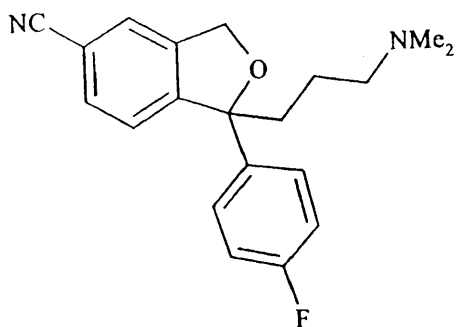
ノ) プロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリルの製造方法に関する。

発明の背景

シタロプラムは周知の抗うつ薬であって、数年来市場で入手されてきており、次式 I の構造を有する：

【0001】

【化12】



式 I

10

【0002】

これは抗うつ活性を有する選択性の、中枢活性なセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン ; 5-HT) 再取り込み阻害剤である。この化合物の抗うつ活性は、いくつかの文献、たとえば J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295 及び A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486 に報告されている。更にこの化合物は、痴呆症及び脳血管障害の治療に効果を示すことがヨーロッパ特許公開 (EP-A) 第 4,74,580号公報に開示されている。

20

【0003】

シタロプラムは最初ドイツ特許第2,657,271号明細書 (米国特許第4,136,193号明細書に対応) に開示された。この特許明細書には、ある方法によるシタロプラムの製造が開示され、そしてシタロプラムの製造に使用される別の方法の概要が述べられている。

【0004】

これに記載された方法によれば、対応する1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリルを、縮合剤としてメチルスルフィニルメチドの存在下に3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル-クロライドと反応させる。出発化合物を、シアン化第一銅との反応によって対応する5-プロモ誘導体から製造する。

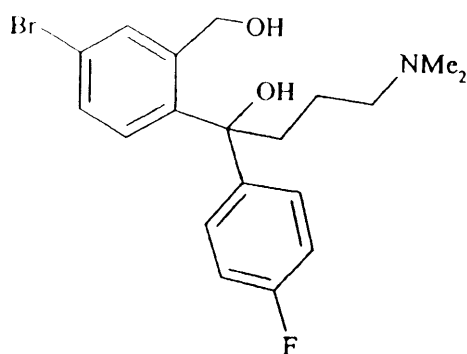
30

【0005】

一般的にしか概要が述べられていない第二方法によれば、シタロプラムは下記式 I I で表わされる化合物：

【0006】

【化13】



式 I I

40

【0007】

50

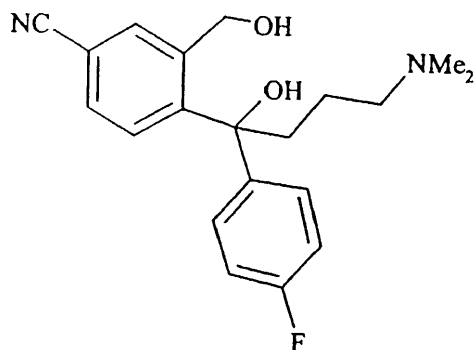
を脱水剤の存在下に閉環し、次いで5-ブロモ基をシアン化第一銅を用いてシアンと交換することによって得られる。式IIで表される出発化合物は、2つの連続グリニヤール反応、すなわち夫々4-フルオロフェニルマグネシウムクロライド及びN,N-ジメチルアミノプロピルマグネシウムクロライドとの反応によって5-ブロモフタリドから得られる。

【0008】

シタロプラムの新規で、驚くべき製造方法及びシクロプラムの製造に使用される中間体は、米国特許第4,650,884号明細書に記載されている。その方法によれば、式III

【0009】

【化14】



式 III

【0010】

で表される中間体を、シタロプラムを得るために強硫酸で脱水することによって閉環反応させる。式IIIで表される中間体は、2つの連続グリニヤール反応、すなわち夫々4-フルオロフェニルマグネシウムハロゲニド及びN,N-ジメチルアミノプロピルマグネシウムハロゲニドとの反応によって5-シアノフタリドから製造される。

【0011】

別の処理は国際特許出願第(WO)98/019511号、第(WO)98/019512号及び第(WO)98/019513号明細書に記載されている。国際特許出願第(WO)98/019512号及び第(WO)98/019513号明細書に記載された発明は、5-アミノ-、5-カルボキシ-、5-(s-アミノカルボニル)フタリドを2つの連続グリニヤール反応させて、得られた1,3-ジヒドロイソベンゾフラン誘導体を閉環して、対応する5-シアノ化合物、すなわちシタロプラムに変える方法に関する。国際特許出願第(WO)98/019511号明細書には、(4-置換された-2-ヒドロキシメチルフェニル-(4-フルオロフェニル)メタノール化合物を閉環させ、得られた5-置換された1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフランを対応する5-シアノ誘導体に変え、ついでシタロプラムを得るために(3-ジメチルアミノ)プロピルハロゲニドでアルキル化することを特徴とする、シタロプラムの製造方法が開示されている。

【0012】

最後に、シタロプラムの個々の対掌体を製造する方法は、米国特許第4,943,590号明細書に記載され、この特許から、式IIIで表される中間体の閉環が塩基を用いて不安定なエステルを介して行われることも明らかである。

【0013】

本発明者は、場合により置換された2-[1-[3-ジメチルアミノ)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキサゾリン又は-チアゾリンを実質上望ましくない副反応の発生がなく一工程でシタロプラムに変える新規の方法によれば、シタロプラムを極めて純粋な生成物として高収率で得ることができることを見出した。

【0014】

また、本発明者は、場合により置換された2-[1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル

10

20

30

40

50

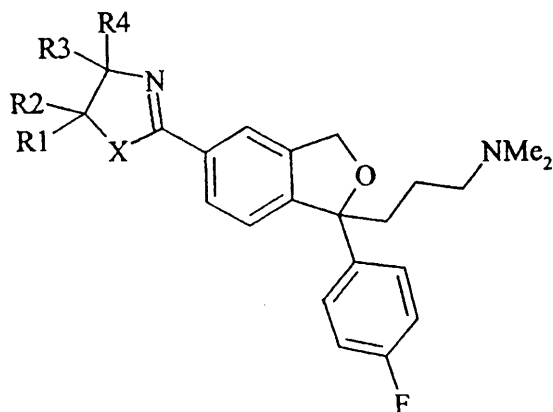
]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキサゾリン又は-チアゾリン中間体を5-カルボキシフタリドから直接出発して、これと場合により置換された2-ヒドロキシ-エチルアミン又は2-メルカプト-エチルアミンとのアミドを形成させ、ついで閉環させることによって製造することができることを見出した。中間体オキサゾリン及びチアゾリンは、グリニャール反応条件下で安定である。

発明の要旨

したがって、本発明は、式IV

【0015】

【化15】



式IV

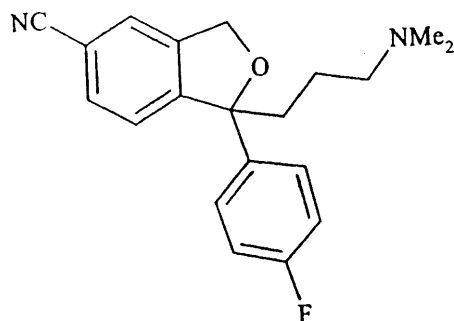
【0016】

(式中、XはO又はSであり、
R¹ - R² は相互に独立して水素及びC₁₋₆アルキルから選ばれるか又はR¹及びR²は一緒になってC₂₋₅アルキレン鎖を形成し、それによってスピロ環を形成し、R³は水素及びC₁₋₆アルキルから選られ、R⁴は水素、C₁₋₆アルキル、カルボキシ基又はそのための前駆体基から選ばれるか又はR³及びR⁴は一緒になってC₂₋₅アルキレン鎖を形成し、それによってスピロ環を形成する。)

で表わされる化合物を脱水剤で処理するか、又はその代わりにXがSである上記式IVで表わされる化合物の場合、チアゾリン環を熱開裂させるか、又はラジカル開始剤、たとえば過酸化物又は光線を用いて処理して、その塩基又はその酸付加塩として式I

【0017】

【化16】



式I

【0018】

で表わされるシタロプラムとし、その後得られたその遊離塩基又はその酸付加塩を場合によりその薬学的に容認された塩に変えることを特徴とする、シタロプラム又はその対掌体及びその酸付加塩の新規製造方法に関する。

【0019】

脱水剤は、慣用的に技術上使用される適当なすべての脱水剤、たとえばオキシ三塩化リン、塩化チオニル、五塩化リン、PPA(ポリリン酸)及びP₄O₁₀であることができる。

反応は有機塩基、たとえばピリジンの存在下で行うことができる。

【0020】

あるいは脱水剤はビルスマイヤー試薬 (Vilsmeier agent), すなわち塩素化剤、好ましくは酸クロライド、たとえばホスゲン、塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン及びクロロギ酸トリクロロメチル (“ジホスゲン”とも略称される)、又はビス(トリクロロメチル)炭酸塩 (“トリホスゲン”とも略称される)と第三アミド、たとえば、たとえばN, N - ジメチルホルムアミド又はN, N - ジアルキルアルカンアミド、たとえばN, N - ジメチルアセトアミドとの反応によって生成される化合物であることができる。このビルスマイヤー試薬は、塩素化剤を式IVで表わされる出発オキサゾリン - 又はチアゾリン誘導體及び第三アミドを有する混合物に添加することによってその場で製造されるのが好ましい。

10

【0021】

XがSであり、チアゾリン基のシアノ基への変換を熱変換によって行う場合、化合物IVの熱分解を無水有機溶剤、更に好ましくは非プロトン性溶剤、たとえばN, N - ジメチルホルムアミド又はN, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド又はアセトニトリル中で実施するのが好ましい。熱分解が2 - チアゾリル基をシアノ基へ変換する温度は60 ~ 140 である。熱分解は適当な溶剤、好ましくはアセトニトリル中で還流によって慣用的に実施されてよい。熱開裂は、酸素又は酸化剤の存在下に慣用的に実施されてよい。式IVで表わされる化合物(式中、XはSであり、R⁴はカルボキシ基又はカルボキシ基の前駆体基である。)は、ラジカル開始剤、たとえば光線又は過酸化物を用いて処理することによってシタロプラムに変えることもできる。

20

【0022】

別の観点において、本発明は式IVで表わされる化合物がS - 対掌体の形である上記方法に関する。

【0023】

もう一つの観点において、本発明は本発明の方法によって製造されたシタロプラム又はS - シタロプラム及び本発明の方法によって製造されたシタロプラム又はS - シタロプラムを含有する抗うつ性薬学的調合物に関する。

【0024】

本発明によれば、驚くべきことにオキサゾリン基又はチアゾリン基をフタリドの5 - 位に導入することができ、かつ続いて起こる反応の間安定を維持することができることを見出された。

30

【0025】

更に、本発明者は、式IVで表わされる中間体中の1, 1 - 置換されたイソベンゾフランカルボニル基が驚異的に安定であり、そして2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4-フルオロフェニル)-1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル]オキサゾリン又は - チアゾリンと脱水剤、特にビルスマイヤー試薬とを反応させて対応するニトリル、すなわちシタロプラムを生じさせることが、文献にこのような脱水反応に関連して記載された温度よりも高い温度で行うことができることを見出した。

【0026】

本発明者はまた、場合により置換された2 - オキサゾリニル - 又は2 - チアゾリニル基と1, 1 - ジ置換されたイソベンゾフランニル基との組み合わせ安定性の故に、2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4-フルオロフェニル)-1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル]オキサゾリン又は - チアゾリン中間体IVを製造することができ、したがって5 - カルボキシフタリドから直ちに出発して純粋な形でシタロプラム及びその塩を製造することができることを見出した。

40

【0027】

本発明の方法によって、良好な収率で純粋な生成物としてシタロプラムが得られ、それによって精製処理が費用の面で節約される。

【0028】

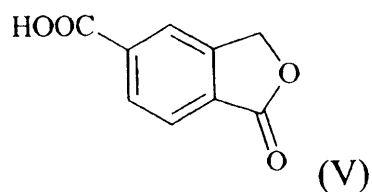
50

本発明によれば、

(a) 式 V

【0029】

【化17】



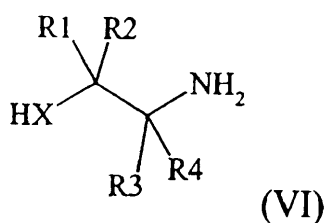
10

【0030】

で表わされる 5 - カルボキシフタリドの官能誘導体を式 V I

【0031】

【化18】



20

【0032】

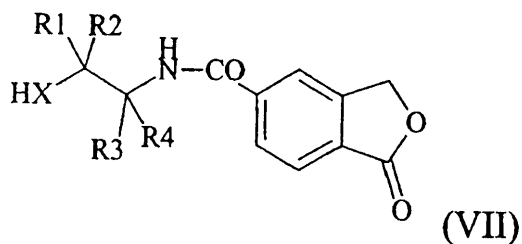
(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)

で表わされる 2 - ヒドロキシ - 又は 2 - メルカプトエタンアミンと反応させ、

(b) 得られた式 V I I

【0033】

【化19】



30

【0034】

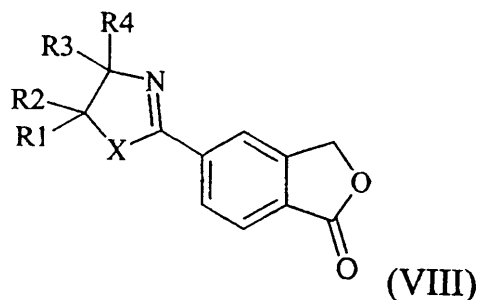
(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)

で表わされるアミドを脱水によって閉環し、

(c) 得られた式 V I I I

【0035】

【化20】



40

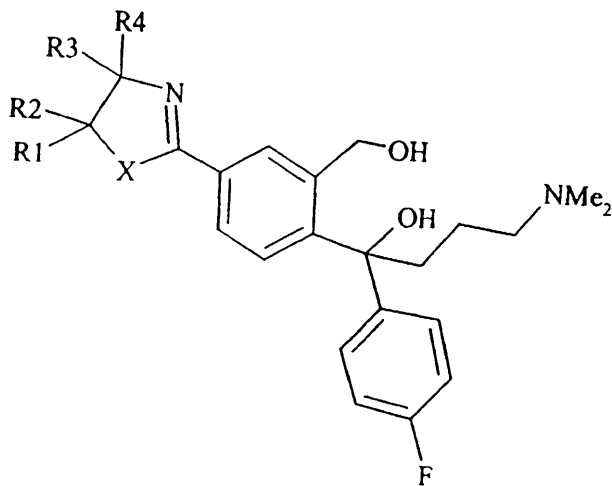
【0036】

50

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)
 で表される 2 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) オキサゾリン又は - チアゾリンを 2 つの連続グリニャール反応に、すなわち第一反応としてフルオロフェニルマグネシウムハライドと、そして第二反応として [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] マグネシウムハライドとその場で反応させ、
 (d) 得られた式 I X

【0037】

【化21】



(IX)

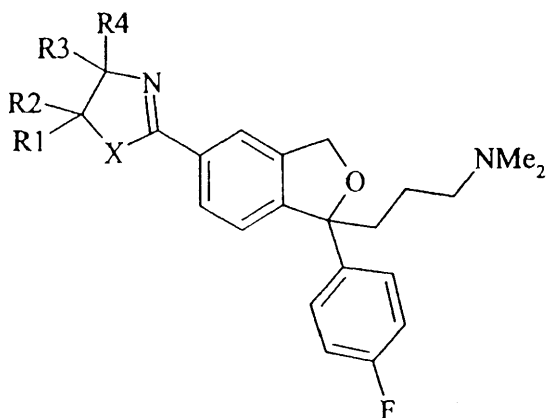
【0038】

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)
 で表わされる 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - [(1-(4-フルオロフェニル)-1 - ヒドロキシ - [4 - (ジメチルアミノ) ブチル] フェニル] オキサゾリン又は - チアゾリンを脱水によって閉環し、

(e) 式 I V

【0039】

【化22】



(IV)

【0040】

(式中、X、R¹ - R⁴ は上記に定義した通りである。)
 で表される 2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (4-フルオロフェニル)-1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] オキサゾリン又は - チアゾリンを脱水剤と反応させるか、あるいは X が S である上記式 I V の化合物の場合、式 I V の化合物を熱分解反応させるか、又はラジカル開始剤で処理して、得られたシタロプラムをその遊離塩基又はその酸付加塩の形で単離し、ついで (f) 場合によりその遊離塩基又はその酸付加塩をその薬学的に容認された塩に変える、

10

20

30

40

50

ことからなる方法によって、式IVで表わされる化合物を5-カルボキシフタリドから製造し、ついでシタロプラム及びその塩に変換することができる。

【0041】

上記に概略を述べたように、シタロプラムの全合成は5-カルボキシフタリドを場合により置換されたエタノールアミン又はメルカプトエチルアミンと反応させ、ついで得られたアミドを閉環することによる中間体のオキサゾリン又はチアゾリンの製造に新規中間体を使用することから成る。

【0042】

工程(a)で使用される5-カルボキシフタリドの官能誘導体はその酸ハライド、無水物、混合無水物、活性エステル、たとえばその4-ニトロフェニルエステル、又は遊離塩基、好ましくはたとえばジシクロヘキシルカルボジイミドで活性化されたものである。好ましい官能誘導体はその酸ハライドであって、これは遊離酸とチオニルクロライドとの反応によって得ることができ、ついで直接式VIで表わされる2-ヒドロキシ-エチルアミン又は2-メルカプトエチルアミンとその場で反応させることができる。この5-カルボキシフタリドは5-シアノフタリドから製造することができる。

10

【0043】

その他の官能誘導体は炭酸のモノエステル、好ましくは炭酸モノエチルエステルとの混合無水物であって、これは5-カルボキシフタリドとクロロギ酸エチルから得ることができ、ついで式VIで表わされる2-ヒドロキシ-エチルアミン又は2-メルカプトエチルアミンとその場で直接反応させることができる。

20

【0044】

式VIで表わされる出発化合物において、 $R^1 - R^4$ はメチル又はエチル又はハロゲンから選ばれるかあるいは R^1 及び R^2 又は R^3 及び R^4 の対の1つがそれぞれは1, 4-ブチレン基又は1, 5-ブチレン基を形成するために連結する。最も好ましくは R^1 及び R^2 及び R^3 及び R^4 は同一である。好ましい試剤は2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパンジオール、2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピオン酸(R, S-セリン、R-セリン及びS-セリン)及びR, S-システイン、R-システイン及びS-システインである。式VIで表わされる化合物は市場で入手できるか又は常法を用いて市場で入手できる化合物から製造することができる。

【0045】

5-カルボキシフタリドの官能誘導体(V)とエタノールアミン又はメルカプトエチルアミン(VI)との反応は10~40、好ましくは15から25で非プロトン性有機溶剤、たとえばエーテル、たとえばメチルt-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、ケトン、たとえばアセトン又はメチルイソブチルケトン、炭化水素、たとえばトルエン、又は塩素化された溶剤、たとえばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン中で行われる。官能誘導体が塩化物である場合、炭化水素、有利にはトルエンを使用するのが好ましいが、官能誘導体が混合無水物である場合、ケトン、有利にはアセトンを使用するのが好ましい。反応はアミド形成の通常の方法で行われる。しかし活性化された酸誘導体が5-カルボキシフタリド塩化物である場合、反応を無機塩基、たとえば炭酸ナトリウム又はカリウムの存在下に行うのが好都合であるが、たとえば炭酸モノエチルエステルとの混合無水物を官能誘導体として使用する場合、有機塩基、たとえばトリエチルアミンを使用することができる。

30

40

【0046】

工程(b)で、式VIIで表わされるアミドを脱水によって、好ましくは塩化チオニルで処理して閉環反応させる。式Vで表わされるアミドを低温度で、すなわち10より低い、好ましくは5より低い、最も好ましくは-10~3で脱水剤に添加する。塩化チオニルを使用する場合、温度は0より低いのが有利であり、好ましくは約-10である。ついで温度を20に上げ、反応を20~40、好ましくは25~35、最も好ましくは28~30の温度で完了させる。

【0047】

50

塩化チオニルを脱水剤として使用する場合、式ⅤⅠⅠⅠで表わされる2-(1-オキソ-1,3-ジイドロイソベンゾフラン-5-イル)オキサゾリン又は-チアゾリンが塩酸塩の形で得られ、これをエーテル性溶剤、好ましくはテトラヒドロフランを用いて希釈して単離することができる。対応する塩基をこの塩酸塩のアルカリ性水溶液から沈殿させて単離することができる。

【0048】

上記工程(a)及び(b)は、ワンポット(one-pot)処理として、すなわち式ⅤⅠⅠⅠで表わされるアミドを単離せずに行うことができる。

【0049】

工程(c)で、得られら式ⅤⅠⅠⅠで表わされる化合物に2つの連続グリニヤール反応を行う。特に上記化合物を通常の条件下で4-フルオロフェニルマグネシウムハライド、有利にはその塩化物又はその臭化物、好ましくは臭化物と好ましくは溶剤としてテトラヒドロフランを用いて反応させる。ついで反応混合物を前のグリニヤール反応に使用された同一の溶剤、好ましくはテトラヒドロフランに溶解された[3-(ジメチルアミノ)プロピル]マグネシウムハライド、有利にはその塩化物又はその臭化物、好ましくは塩化物でグリニヤール反応の通常の条件下に処理する。

10

【0050】

得られた式ⅠⅩで表わされる2-[3-ヒドロキシメチル-4-[(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]フェニル)オキサゾリン又は-チアゾリンを従来技術にしたがって単離することができる。

20

【0051】

工程(d)で、化合物ⅠⅩの閉環を水分子の離脱によって行う。この離脱は酸によって又は不安定なエステルを介して塩基を用いて行うことができる。酸性閉環は、無機酸、たとえば硫酸又はリン酸、あるいは有機酸、たとえばメチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸によって行われる。塩基性閉環は、不安定なエステル、たとえばメタンスルホニル-、p-トルエンスルホニル-、10-シヨウノウスルホニル-、トリフルオロアセチル-又はトリフルオロメタンスルホニル-エステルを介して塩基、たとえばトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン等々の添加によって行われる。反応を不活性溶剤中で、好ましくは冷却しながら、特に約0°Cに冷却しながら行い、ワンポット処理によって、すなわち塩基の存在下でエステル化と同時に行うのが好ましい。

30

【0052】

工程(e)で、化合物ⅠⅤの脱水剤での処理は上述のように行われる。その遊離塩基として又はその塩としての式ⅠⅤの化合物とビルスマイヤー試薬との反応は無水有機溶剤中で行われる。無水有機溶剤は、無極性溶剤、たとえば炭化水素、たとえばトルエン又はキシレン、又は極性溶剤であってよいか、あるいはビルスマイヤー試薬を生成するN,N-ジメチルホルムアミド又はN,N-ジメチルアセトアミドであってよく、この際第三アミドが酸クロライドに対して少なくとも化学量論量で、好ましくはその過剰で、たとえば化学量論量の2倍の量で存在する。塩素化剤の添加は一般に低温で行われるが、反応それ自体は80~150、好ましくは90~130又は更に好ましくは100~120で行われる。これらの温度範囲は、4時間以内、好ましくは30~60分以内で反応を完了させることができる。

40

【0053】

工程(d)における閉環及び工程(e)におけるオキサゾリン又はチアゾリンをCNに変換するための引く続きの脱水は、式ⅠⅤで表わされる中間体を単離せずに、たとえば脱水剤として塩化チオニルを用いて好ましい実施態様で一工程で行うことができる。

【0054】

上述のように、得られたシタロプラムをその遊離塩基又はその塩の形で単離し、ついで選択された最終生成物、好ましくはシタロプラム臭化水素酸塩に変換することができる。

【0055】

本発明の方法によれば、グリニヤール反応の条件下で安定である、有益かつ直接のシアノ

50

基の前駆体を示すオキサゾリン基又はチアゾリン基を有する化合物から出発してシタロプラム及びその塩を製造することができる。式I Vで表わされる化合物中のオキサゾリン基又はチアゾリン基の熱分解は極めて簡単かつ有利である。

【0056】

更に、本発明の方法は式I Vで表わされる化合物の対応する対掌体から出発するか、又は5 - カルボキシフタリドから出発する全合成を使用した場合、式I Xで表わされる化合物の分割によって、シタロプラム及びその塩の2つの対掌体を製造することができる。式I V又はI Xで表わされる化合物(式中、 R^3 及び R^4 はメチルを示し、 R^1 及び R^2 は水素である。)が特に注目される。

【0057】

対掌体の形で式I V及びI Xで表わされる化合物の中間体は、通常分離技術を用いて又は米国特許第4943590号明細書に記載されているようにして得ることができる。

【0058】

ラセミ化合物として式I Xで表わされる化合物を、ジアステレオマー塩混合物を分離し、そして式I Xで表わされる光学的に活性な化合物をその遊離塩基として又はその塩として単離するために、光学的に活性な酸、たとえば(-) - 又は(+)-酒石酸又は(-) - 又は(+)-ショウノウ-10-スルホン酸で処理するのが有利である。

【0059】

5 - カルボキシフタリドから直接シタロプラム及びその塩を製造する全工程は、好ましい実施態様を表わし、そして本発明のもう一つの目的である一連の中間体を含む。

【0060】

したがってその目的のもう一つによれば、本発明は工程(d)により得られる式I Vで表わされる化合物及び工程(b)及び(c)により得られた式V I I I及びI Xで表わされる化合物に関する。

【0061】

化合物I V、V I I I及びI Xの塩は薬学的に容認された酸付加塩を含むすべての酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、水素であってよい。

【0062】

その他の反応条件、溶剤等はこのような反応に通常条件であり、当業者によって容易に決定されることができる。

【0063】

一般式Iの化合物は、その遊離塩基として又はその薬学的に容認された酸付加塩として使用することができる。このような酸付加塩として有機酸又は無機酸で生成される塩を使用することができる。この様な有機塩の例は、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルピン酸、コハク酸、シュウ酸、ビス-メチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデルリン酸、ケイヒ酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ-安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸及びテオファイリン酢酸、並びに8-ハロテオファイリン、たとえば8-プロモ-テオファイリンとの塩である。この様な無機塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸との塩である。

【0064】

この化合物の酸付加塩は当該技術において公知の方法で製造することができる。その塩基を水と混和しうる溶剤、たとえばアセトン又はエタノール中で計算量の酸と反応させ、ついで濃縮させ、冷却して塩を単離させるか又は水と混和し得ない溶剤、たとえばエチルエーテル、酢酸エチル又はジクロロメタン中で過剰の酸と反応させ、塩を自発的に単離させる。

【0065】

本発明の薬学的調製物は、すべての適する方法及びすべての適する形で、たとえば錠剤、カプセル、粉末、シロップの形で経口で又は通常注射用滅菌溶液の形で腸管外に投与

10

20

30

40

50

することができる。

【0066】

本発明の薬学的調製物を、当該技術において慣用の方法によって製造することができる。たとえば錠剤を有効物質と通常の佐剤(adjuvants)及び(又は)希釈剤とを混合し、次いでこの混合物を慣用の打錠機で圧縮することによって製造することができる。佐剤又は希釈剤の例として次のものがあげられる：コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖、ゴム等々。他のすべての佐剤又は添加物、たとえば着色料、芳香剤、保存剤等々をこれらが有効成分と相容であるならば使用してもよい。

【0067】

注射用溶液は、有効成分と使用可能な添加物とを一部の注射用溶剤、好ましくは滅菌水に溶解し、この溶液を所望の容量に調整し、この溶液を滅菌し、適当なアンプル又は小瓶に詰めることによって、製造することができる。当該技術において通常使用されるすべての適当な添加物を、たとえば張度剤(tonicity agent)、保存剤、酸化防止剤等々を添加することができる。

実施例

更に、本発明を次の例によって説明する。

例 1

シタロプラム臭化水素酸塩の製造

N, N - ジメチルホルムアミド(50 ml)中に4, 4 - ジメチル - 2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル]オキサゾリン(19 g、0.0479モル)を有する、-20 に冷却された混合物に、温度を-10 以上に上昇させずにPOCl₃ 8.93 ml(0.0958モル)を添加する。添加の終了時に、温度を10~15 に上げ、ついで混合物を45~60分間110~115 で加熱し、その後直ちに20~25 に冷却する。混合物を脱イオン水80 mlで処理し、pHを濃水酸化アンモニウム溶液の添加によって9に調整する。生成物をトルエンで、すなわち4回、それぞれトルエン80 ml、60 ml、50 ml、ついで40 mlで操作を行うことによって十分に抽出し、ついで有機相を集め、30分間木炭で処理して脱色する。この木炭を濾過し、溶剤を蒸発させて油状物13.5 gが残存する。油状残留物をアセトン80 mlに取り、得られた溶液を48% HBr(4 ml)溶液で処理する。得られた混合物を減圧で濃縮し、油状残留物をアセトン(40 ml)に取り、この溶液を4~5 で一晩放置する。固体を濾過し、最初トルエンで、ついでアセトンで洗浄し、乾燥する。このようにしてシタロプラム臭化水素酸塩9.4 gが得られる。

【0068】

母液を濃縮乾固し、残留物をアセトン20 mlに取り、この溶液を4~5 で4時間保ち、ついで濾過し、少量のアセトンで洗浄し、ついで乾燥する。このようにして別のシタロプラム臭化水素酸塩1.44 gが得られる。

例 2

5 - カルボキシフタリドから出発するシタロプラム臭化水素酸塩の合成

(a) 2 - [[(1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 イル) カルボニル]アミノ] - 2 - メチル - 1 - プロパノール

塩化チオニル(1850 ml)とN, N - ジメチルホルムアミド(5.5 ml)との攪拌された混合物に、5 - カルボキシフタリド(525 g、2.95モル)を添加する。攪拌された混合物を6時間還流加熱する。塩化チオニルを減圧下に蒸留し、残留物として酸クロライドを生じる。残留物をトルエン(750 ml)中に取り、減圧下で濃縮する。残留物をトルエン(2 x 450 ml)中に取り、減圧下で濃縮し、ついでテトラヒドロフラン(2500 ml)中に取り取る。

【0069】

5 でテトラヒドロフラン(1300 ml)中に2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノ

10

20

30

40

50

ール(800g、8.97モル)を有する溶液に、酸クロライドの溶液を滴加し、温度を5~10に保つ。ついで混合物を約20で2時間攪拌する。混合物はアルカリ性であるように調節され、ついで溶剤を50で減圧蒸発させる。残留物を脱イオン水(2400ml)中に取り、1時間攪拌する。固体生成物を濾過によって単離し、脱イオン水で洗浄する。生成物を50で減圧乾燥する。収量:570g(77%)。これは融点156-158及び純度(HPLC、ピーク面積)90%を有する。

(b) 4,4-ジメチル-2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキサゾリン

0で攪拌された塩化チオニル(800ml)に、10以下に温度を保ちながら、2-[[(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5イル)カルボニル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール(560g、2.25モル)を滴加する。温度を上昇させ、ついで混合物を28~30で5時間加熱する。塩化チオニルを60で減圧下に蒸留する。残留物をトルエン(2x700ml)中に取り、60で減圧下に濃縮する。固体を濾過し、トルエン(2x100ml)で洗浄し、減圧で乾燥する。生成物を脱イオン水(3000ml)に懸濁させる。懸濁液を冷却し、pHを28%アンモニア水(1000ml)の添加によって塩基性pHに調整する。生成物を濾過し、脱イオン水で洗浄し、50で減圧乾燥する。収量:407g(78%)。これは融点109-111及び純度(HPLC、ピーク面積)95%を有する。

(c) 4,4-ジメチル-2-[3-ヒドロキシメチル-4-(4-フルオロ-ヒドロキシ-(ジメチルアミノ)プロピル)ベンジル]フェニル]オキサゾリン

窒素雰囲気下に、テトラヒドロフラン(900ml)中に4,4-ジメチル-2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキサゾリン(135g、0.58モル)(工程(b)で得られた)を有する溶液を-15で攪拌する。ついでテトラヒドロフラン(1130g)中の20%p-フルオロフェニルマグネシウムプロマイド溶液を-15~-10に温度を保ちながら徐々に添加する。温度を5~10に上げ、1時間5~10で保つ。HPLCによるコントロールは、出発化合物の量が1%(面積)より少ないことを証明する。ついで攪拌された溶液を-5に冷却し、テトラヒドロフラン(430g)中の30%(3-(ジメチルアミノ)プロピル)マグネシウムクロライド溶液を-5~-2に温度を保ちながら徐々に添加する。温度を5~10に上げ、1時間5~10で保つ。HPLCによるコントロールの後、反応中間体の残留物は5%より少ない(面積)を示し、15%塩化アンモニウム溶液(約1000g)を徐々に添加し、混合物を30分間攪拌する。相を分離し、下相をトルエン(1000+700ml)で抽出する。ついで脱イオン水(1050ml)を上相に添加し、pHを酢酸の添加で5~6に調整する。溶剤を50で減圧蒸発させて、残留水相にトルエン抽出物を添加する。冷却後、混合物のpHを30%アンモニア水で9~10に調整する。相を分離し、水相をトルエン(300ml)で抽出する。有機相を一緒にし、酢酸(660ml)と脱イオン水(1050ml)の混合物をこれに添加する(最終pH約4.2)。相を分離し、水相を回収し、脱色する木炭を用いて処理し、濾過する。この濾過されたトルエン溶液(1200ml)を10~15に冷却し、懸濁液のpHを30%アンモニア水の添加によってpH10に調整する。相を分離し、水相をトルエン(300ml)で抽出する。トルエン相と一緒にし、脱イオン水(150ml)で洗浄する。生成物を3時間環境温度で、その後5で15時間結晶化させる。生成物を濾過し、無水トルエンで洗浄する。収量:154g

生成物の別の量18gが母液から回収される。

【0070】

全収量:154+18g(71%)。これは純度(HPLC、ピーク面積)95%を有する。

(d) 4,4-ジメチル-2-[1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキサゾリン

塩化メチレン(2200ml)中に4,4-ジメチル-2-[3-ヒドロキシメチル-4

10

20

30

40

50

- 「4 - フルオロ - - ヒドロキシ - - (ジメチルアミノ) プロピル] ベンジル] フェニル] オキサゾリン (1 4 1 g , 0 . 3 4 モル) (工程 (c) の最後に得られた) を有する攪拌された溶液に、トリエチルアミン (2 0 0 m l) を添加する。攪拌された混合物を 5 に冷却し、5 ~ 7 の温度を保ちながら塩化メチレン (4 0 0 m l) 中にメタンスルホニルクロライド (4 0 m l , 0 . 5 1 5 モル) を有する溶液を添加する。温度を 2 5 にし、混合物を 2 時間この条件下で維持する。混合物を冷却し、0 . 1 N N a O H 溶液 (1 0 0 0 m l) を添加する。相を分離し、有機相を脱イオン水 (3 × 1 0 0 0 m l) で洗浄する。有機相を 5 0 で減圧下に濃縮して、油状残留物が生じる。収量 : 1 3 0 g (9 6 %) 。これは純度 (H P L C 、ピーク面積) 8 5 % を有する。

(e) シタロプラム臭化水素酸塩

5 でピリジン (1 0 0 0 m l) 中に 4 , 4 - ジメチル - 2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] オキサゾリン (2 8 7 g , 0 . 7 2 4 モル) を有する攪拌された溶液に、オキシ塩化リン (1 3 5 m l , 1 . 4 7 4 モル) を温度を 5 ~ 1 0 で保ちながら徐々に添加する。混合物を 3 ~ 4 時間還流加熱 (1 1 5 ~ 1 1 6) する。混合物を約 1 0 に冷却し、脱イオン水 (3 2 0 0 m l) で処理し、pH を 2 8 % アンモニア水 (8 0 0 m l) の添加によって pH 約 9 に調整する。生成物をトルエン (1 5 0 0 + 1 0 0 0 + 5 0 0 + 5 0 0 m l) で抽出し、一緒にされた有機相を木炭で脱色する。有機相を 6 0 ~ 7 0 で減圧下に濃縮して、油状残留物を生じさせ、これにアセトン (3 0 0 0 m l) を添加する。アセトン溶液を 1 0 に冷却し、4 8 % H B r 6 0 m l で処理し、pH 値 4 ~ 5 にする。溶剤を減圧下に蒸発させて、残留物をアセトン (8 0 0 m l) 中に取り。混合物を 4 0 ~ 5 0 に加熱し、その後 5 に冷却する。5 で 1 5 時間後、生成物を濾過し、冷アセトン (5 0 0 m l) で洗浄し、5 0 で減圧乾燥させる。純度 (H P L C 、ピーク面積) 9 0 % を有するシタロプラム臭化水素酸塩 1 7 5 ~ 1 8 0 g が得られる。

【 0 0 7 1 】

純度 (H P L C 、ピーク面積) 9 0 % を有する生成物の別の量 1 5 g が母液から回収される。

【 0 0 7 2 】

収量 : 1 9 0 ~ 1 9 5 g (6 5 ~ 6 7 %) 。これは純度 (H P L C 、ピーク面積) 9 0 % を有する。

(f) シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化

シタロプラム臭化水素酸塩 (1 9 0 g) と脱イオン水 (3 8 0 m l) の混合物を、すべての固体が溶解されるまで 5 0 ~ 6 0 で加熱する。溶液を木炭 (1 2 g) で処理し、濾過し、脱イオン水 (5 0 m l) で洗浄する。濾過された溶液を 2 0 に冷却し、5 時間環境温度で、ついで 5 で 1 5 時間攪拌する。結晶を濾過し、冷水 (2 0 0 m l) で洗浄し、4 時間 6 0 で減圧乾燥する。

例 3

シュウ酸シタロプラムの製造

塩化チオニル (2 0 m l) 中に 4 , 4 - ジメチル - 2 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] オキサゾリン (2 . 3 g , 0 . 0 0 5 8 モル) を有する攪拌された溶液を 3 時間還流加熱する。有機相を減圧下に濃縮し、残留物をトルエン (2 0 m l) 及び脱イオン水 (2 0 m l) に取り、混合物の pH を N a O H (2 N) 水溶液の添加によって約 9 に調整する。相を分離し、有機相を集め、脱イオン水 (2 × 1 0 m l) で洗浄する。

【 0 0 7 3 】

有機相を減圧下に濃縮し、油状残留物が残存する。1 . 8 g 。そのシュウ酸塩をアセトンから沈殿させる。

例 4

4 , 4 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) オキサゾリン (ワンポット法)

10

20

30

40

50

塩化チオニル (2.5 ml, 0.344 mol) と N, N - ジメチルアセトアミド (0.2 ml) の混合物に、5 - カルボキシフタリド (5 g, 0.028 mol) を添加する。攪拌された混合物を 30 分間 60 で加熱し、ついで還流させ (約 80)、6 時間この条件で維持する。塩化チオニルを減圧で蒸留して、約 90 の内部温度にする。濃縮された混合物をトルエン (2.5 ml) に取り、減圧で蒸留し、残留物が残存する。これを再度トルエン (1.0 ml) で 2 回取り、溶液を濃縮する。残留する酸クロライドをテトラヒドロフラン (2.5 ml) に取り、完全な溶解が得られるまで混合物を 60 で加熱する。テトラヒドロフラン中に酸クロライドを有する溶液を微粒子化された無水炭酸カリウム (5 g, 0.036 mol)、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (3.06 ml, 0.032 mol) 及び約 0 に冷却されたテトラヒドロフラン (1.5 ml) の混合物に温度を 5 ~ 10 に保ちながら滴加する。この条件下で約 30 分間後、完全なアミド形成を証明するために HPLC によるコントロールが行われる。混合物を 0 ~ 3 に冷却し、塩化チオニル (2 ml, 0.027 mol) を混合物に滴加する。添加の終了後、HPLC によるコントロールはアミドの閉環が完了したのを確認する。この混合物に脱イオン化水 50 ml を 5 ~ 10 で徐々に添加する。有機溶剤を減圧で蒸留し、pH を 2.5% アンモニアで 5 に調整する。混合物を 1 時間 50 で加熱し、ついでこの温度を約 20 に下げ、2 時間この値で保ち、10 ~ 15 に下げ、混合物をこの条件下で 1 時間維持する。混合物を攪拌によって分散させ、ついで濾過し、水洗し、40 で減圧乾燥する。収量：生成物 3.87 g。総収率：59.8%。

10

例 5

20

4, 4 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) オキサゾリン (ワンポット法)

アセトン (4.0 ml) を攪拌し、5 - カルボキシフタリド (2 g, 0.011 mol) を約 20 で添加する。混合物を - 10 に冷却し、クロロギ酸エチル (1.18 g, 0.012 mol) を添加する。添加の終了時に、アセトン (3.50 ml) 中にトリエチルアミン (1.56 ml, 0.011 mol) を有する溶液を混合物の温度を - 10 又はそれ以下に維持しながら添加する。混合物の温度を 10 ~ 13 に上げ、30 分後 - 10 にし、アセトン (5 ml) 中に 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (3.0 g, 0.043 mol) を有する溶液を混合物に迅速に添加する。温度を 15 ~ 20 に上げ、これによって HPLC によって確認しながら反応が終了する。- 5 に冷却され、得られた混合物に塩化チオニル (2.5 ml, 0.034 mol) を添加し、温度を約 20 に上げ、30 分後閉環が終了する。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物が残存し、これを水 (2.0 ml) で処理する。混合物を再度濃縮し、別の量の水 (1.0 ml) を残留物に添加し、pH を 2.5% アンモニアの添加によって塩基性にし、混合物を 5 に冷却する。生成物を濾過し、水洗し、減圧で乾燥する。収量：1.70 g。総収率：66.8%。

30

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 MI99A001724

(32)優先日 平成11年8月2日(1999.8.2)

(33)優先権主張国 イタリア(IT)

(72)発明者 ダルアスタ・レオーネ

イタリア国、I - 27100 パヴィア、ヴィアレ・ダミアーノ・キエサ、26

(72)発明者 カサツツァ・ウムベルト

イタリア国、I - 22070 ツラーテ、ヴィア・マッチーニ、7

(72)発明者 ペテルセン・ハンス

デンマーク国、DK - 2720 ヴァンレーゼ、グルダーガルヴェイ、11

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特開平02 - 036177(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D307/87

C07D413/04

CAOLD(STN)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)