



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103804316 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201210453420. 6

(22) 申请日 2012. 11. 13

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 赵世明 李玲 罗振福

(51) Int. Cl.

C07D 265/32 (2006. 01)

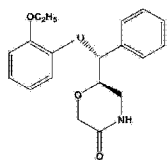
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

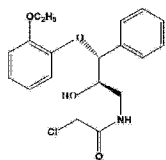
一种(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的制备方法

(57) 摘要

本发明是关于制备瑞波西汀重要中间体(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的方法, 其特征在于以(2RS, 3RS)-1-氯乙酰氨基-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯丙烷(II)为原料, 脂肪族醇为溶剂, 在有机碱的催化作用下进行合环反应, 得到目标产物(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的方法, 本发明的方法较以往的方法, 收率高、纯度好, 显著降低了原料成本, 操作简单, 无需特殊设备, 更有利于工业化生产。

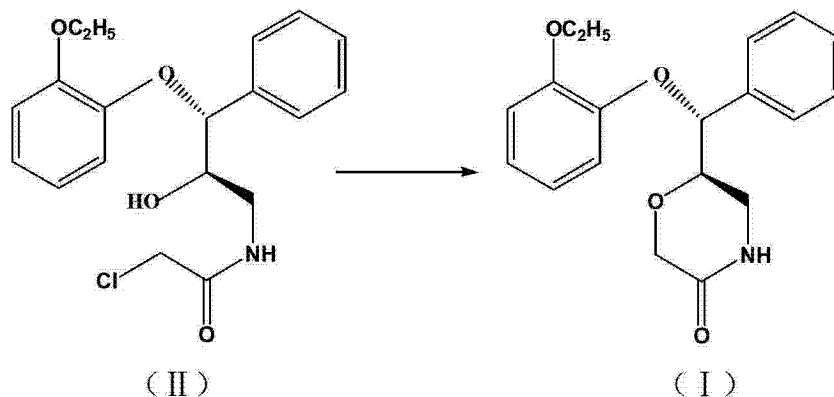


(I)



(II)

1. 一种(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的制备方法, 其特征在于以(2RS, 3RS)-1-氯乙酰氨基-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯丙烷(II)为原料, 以脂肪族醇为溶剂, 在催化剂的催化作用下进行合环反应, 得到目标产物(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I),



2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述催化剂与原料(II)的摩尔比为1~10:1, 优选2~5:1。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 所述的催化剂为有机碱。

4. 根据权利要求3所述的方法, 其特征在于, 所述的有机碱包括为甲醇钠、乙醇钠。

5. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 所述的脂肪族醇甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等, 优选甲醇、乙醇、异丙醇。

6. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 反应的过程优选在无水体系中进行。

7. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 所述反应温度为0~60℃, 优选20~40℃。

8. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 所述反应时间为1~10小时, 优选2~5小时。

一种 (2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的制备方法

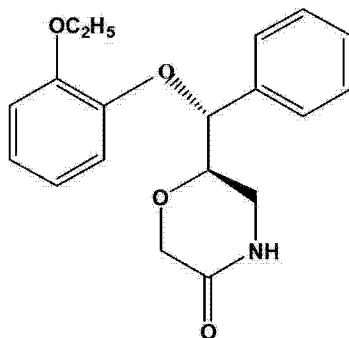
技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体为(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的方法

背景技术

[0002] 甲磺酸瑞波西汀由 Pharmacia&Upjohn 公司开发,于1997年在英国首次上市,目前已在欧盟、美国等世界40多个国家上市,用于抑郁症的治疗。我国也已有该药品上市销售。甲磺酸瑞波西汀是新一代的去甲肾上腺素再摄取抑制剂,在抑郁症的治疗中表现出很好的药效和高耐受性。(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)是合成瑞波西汀的重要中间体。

[0003]



(I)

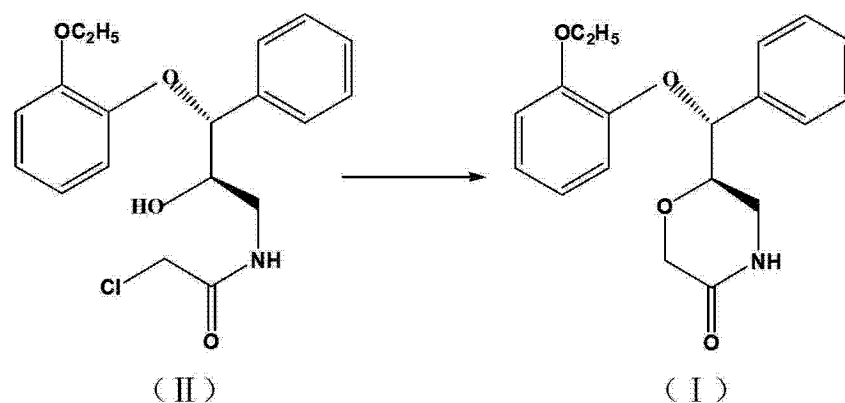
[0004] 在文献 Tetrahedron Vol 41, No. 7, PP1393 ~ 1399 (1985) 中对瑞波西汀中间体 (2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的制备方法进行了描述,其采用(2RS, 3RS)-1-氯乙酰氨基-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯丙烷(II)为原料,叔丁醇为溶剂,催化剂碱是叔丁醇钾。而叔丁醇钾价格昂贵,极易潮解,不易于保存。另外由于叔丁醇的熔点较低(26℃),在秋冬季节低温时为固体,不便于工业化大生产。

发明内容

[0005] 本发明针对上述合成(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的方法中存在的问题,提供了一种原料成本低、操作简单、所得成品纯度好、收率高,更适于工业化生产的制备方法。

[0006] 本方法是以(II)为原料,以脂肪族醇如甲醇、乙醇、异丙醇等为溶剂,以廉价的有机碱甲醇钠或乙醇钠为催化剂进行反应,得到目标产物(2RS, 3RS)-6-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)

[0007]



[0008] 催化剂碱与原料(II)的摩尔比为1~10:1,优选2~5:1。

[0009] 所使用的溶剂为脂肪族醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等。

[0010] 优选甲醇、乙醇、异丙醇。

[0011] 反应温度为0~60℃。优选20~40℃。

[0012] 反应时间为1~10小时,优选2~5小时。

[0013] 本发明以式(II)为原料,以脂肪族醇为溶剂,在催化剂碱的作用下进行合环反应,得到目标产物(2RS, 3RS)-6-[a-(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-3-酮(I)的方法,本发明的方法较以往的方法,显著降低了原料成本,收率高、纯度好,操作简单,无需特殊设备,有利于工业化生产。

[0014] 下面用实例更加详细地说明本发明,当然不能认为本发明仅限于此例。

[0015] 实例1

[0016] 将甲醇钠5.5g(0.096mol)加入60ml甲醇中,搅拌至全溶后,缓慢滴加由(II)18g(0.048mol)溶于40ml甲醇组成的溶液,控制滴加温度小于20℃,在1小时内滴完。于20~30℃反应3小时,TLC监测反应完成。将反应液冷却至10℃以下,用3mol/L盐酸调PH为4~5,减压蒸除溶剂,残留物加30ml水溶解,固体碳酸氢钠调PH为8~9。用120ml乙酸乙酯萃取二次,合并有机相用水洗涤后,无水硫酸钠干燥脱水,减压蒸除溶剂,残留物溶于异丙醚:乙酸乙酯=10:1的混合液中,产物逐渐固化,得到产物(I)14.4g,收率89.6%。
m.p. 100-102℃, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, CH₃), 3.00 (1H, ddd, CHAHB-N), 3.29 (1H, dd, CHAHB-N), 4.02 (2H, q, CH₂-CH₃), 4.10 (1H, m, O-CH-CH-Ph), 4.23 (2H, s, CH₂CO), 5.20 (1H, d, Ph-CH), 6.80 (4H, m, Ar-O), 7.32 (5H, br, s, Ph-C)。IR(KBr)cm⁻¹3200(NH), 1685(CO)1600,1505(arom. C=C),1260(Ar-O-Alk),1220(Alk-O-Alk),750(disubst, atom), 710(monosubst, arom)。

[0017] 实例2

[0018] 将乙醇钠9.75g(0.144mol)加入80ml乙醇中,搅拌至全溶后,缓慢滴加由(II)18g(0.048mol)溶于50ml乙醇组成的溶液,控制滴加温度<20℃,在1小时内滴完。于20~30℃反应5小时,TLC监测反应完成。将反应液冷却至10℃以下,用3mol/L盐酸调PH为4~5,减压蒸除溶剂,残留物加30ml水溶解,固体碳酸氢钠调PH为8~9。用120ml乙酸乙酯萃取二次,合并有机相用水洗涤后,无水硫酸钠干燥脱水,减压蒸除溶剂,残留物溶于异丙醚:乙酸乙酯=10:1的混合液中,产物逐渐固化,得到产物(I)14.0g,收率87.2%。
m.p. 100-102℃, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, CH₃), 3.00 (1H, ddd, CHAHB-N), 3.29 (1H, dd, CHAHB-N), 4.02 (2H, q, CH₂-CH₃), 4.10 (1H, m, O-CH-CH-Ph), 4.23 (2H, s, CH₂CO),

5.20 (1H, d, Ph-CH), 6.80 (4H, m, Ar-O), 7.32 (5H, br, s, Ph-C)。IR(KBr) cm^{-1} 3200 (NH), 1685 (CO) 1600, 1505 (arom. C=C), 1260 (Ar-O-Alk), 1220 (Alk-O-Alk), 750 (disubst, atom), 710 (monosubst, arom)。

[0019] 实例 3

[0020] 将甲醇钠 13.8g (0.24mol) 加入 70ml 异丙醇中, 搅拌至全溶后, 缓慢滴加由 (II) 18g (0.048mol) 溶于 40ml 异丙醇组成的溶液, 控制滴加温度 $<20^{\circ}\text{C}$, 在 1 小时内滴完。于 $30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 反应 3 小时, TLC 监测反应完成。将反应液冷却至 10°C 以下, 用 3mol/L 盐酸调 PH 为 4~5, 减压蒸除溶剂, 残留物加 30ml 水溶解, 固体碳酸氢钠调 PH 为 8~9。用 120ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相用水洗涤后, 无水硫酸钠干燥脱水, 减压蒸除溶剂, 残留物溶于异丙醚: 乙酸乙酯 = 10:1 的混合液中, 产物逐渐固化, 得到产物 (I) 14.3g, 收率 89.0%。m. p. $100\sim 102^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDC $_3$): δ 1.38 (3H, t, CH $_3$), 3.00 (1H, ddd, CHAHB-N), 3.29 (1H, dd, CHAHB-N), 4.02 (2H, q, CH $_2$ -CH $_3$), 4.10 (1H, m, O-CH-CH-Ph), 4.23 (2H, s, CH $_2$ CO), 5.20 (1H, d, Ph-CH), 6.80 (4H, m, Ar-O), 7.32 (5H, br, s, Ph-C)。IR(KBr) cm^{-1} 3200 (NH), 1685 (CO) 1600, 1505 (arom. C=C), 1260 (Ar-O-Alk), 1220 (Alk-O-Alk), 750 (disubst, atom), 710 (monosubst, arom)。

[0021] 实例 4

[0022] 将乙醇钠 32.5g (0.48mol) 加入 80ml 丁醇中, 搅拌至全溶后, 缓慢滴加由 (II) 18g (0.048mol) 溶于 60ml 丁醇组成的溶液, 控制滴加温度 $<20^{\circ}\text{C}$, 在 1 小时内滴完。于 $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应 8 小时, TLC 监测反应完成。将反应液冷却至 10°C 以下, 用 3mol/L 盐酸调 PH 为 4~5, 减压蒸除溶剂, 残留物加 30ml 水溶解, 固体碳酸氢钠调 PH 为 8~9。用 120ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相用水洗涤后, 无水硫酸钠干燥脱水, 减压蒸除溶剂, 残留物溶于异丙醚: 乙酸乙酯 = 10:1 的混合液中, 产物逐渐固化, 得到产物 (I) 13.4g, 收率 83.5%。m. p. $100\sim 102^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDC $_3$): δ 1.38 (3H, t, CH $_3$), 3.00 (1H, ddd, CHAHB-N), 3.29 (1H, dd, CHAHB-N), 4.02 (2H, q, CH $_2$ -CH $_3$), 4.10 (1H, m, O-CH-CH-Ph), 4.23 (2H, s, CH $_2$ CO), 5.20 (1H, d, Ph-CH), 6.80 (4H, m, Ar-O), 7.32 (5H, br, s, Ph-C)。IR(KBr) cm^{-1} 3200 (NH), 1685 (CO) 1600, 1505 (arom. C=C), 1260 (Ar-O-Alk), 1220 (Alk-O-Alk), 750 (disubst, atom), 710 (monosubst, arom)。

[0023] 实例 5

[0024] 将甲醇钠 2.75g (0.048mol) 加入 40ml 甲醇中, 搅拌至全溶后, 缓慢滴加由 (II) 18g (0.048mol) 溶于 40ml 甲醇组成的溶液, 控制滴加温度小于 20°C , 在 1 小时内滴完。于 $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应 10 小时, TLC 监测反应完成。将反应液冷却至 10°C 以下, 用 3mol/L 盐酸调 PH 为 4~5, 减压蒸除溶剂, 残留物加 30ml 水溶解, 固体碳酸氢钠调 PH 为 8~9。用 120ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相用水洗涤后, 无水硫酸钠干燥脱水, 减压蒸除溶剂, 残留物溶于异丙醚: 乙酸乙酯 = 10:1 的混合液中, 产物逐渐固化, 得到产物 (I) 12.1g, 收率 75.4%。m. p. $100\sim 102^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDC $_3$): δ 1.38 (3H, t, CH $_3$), 3.00 (1H, ddd, CHAHB-N), 3.29 (1H, dd, CHAHB-N), 4.02 (2H, q, CH $_2$ -CH $_3$), 4.10 (1H, m, O-CH-CH-Ph), 4.23 (2H, s, CH $_2$ CO), 5.20 (1H, d, Ph-CH), 6.80 (4H, m, Ar-O), 7.32 (5H, br, s, Ph-C)。IR(KBr) cm^{-1} 3200 (NH), 1685 (CO) 1600, 1505 (arom. C=C), 1260 (Ar-O-Alk), 1220 (Alk-O-Alk), 750 (disubst, atom), 710 (monosubst, arom)。