

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820305.7

[51] Int. Cl.

C07C 225/12 (2006.01)

C07C 221/00 (2006.01)

C07D 333/22 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 100368384C

[22] 申请日 2003.8.1 [21] 申请号 03820305.7

[30] 优先权

[32] 2002.8.27 [33] DE [31] 10240026.1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008514 2003.8.1

[87] 国际公布 WO2004/020391 德 2004.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.25

[73] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 K·法比安 C-P·尼瑟特

J·柯拉里克 K-H·格鲁森卡姆

[56] 参考文献

US5075339A 1991.12.24

CN1217327A 1999.4.30

CN1665773A 2005.9.7

CN1049660A 1991.3.6

审查员 王加松

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 张 敏

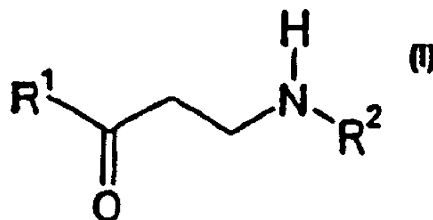
权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

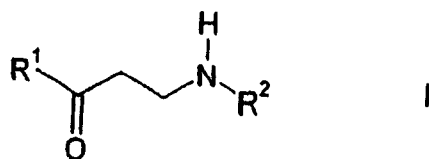
制备单烷基氨基酮的方法

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的单烷基氨基酮化合物,其中
R¹和 R²具有指定含义。



1. 制备式 I 单烷基氨基酮的方法:



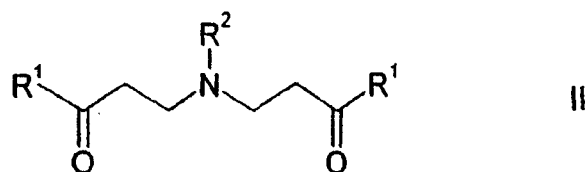
其中

R^1 代表苯基或 2-噻吩基, 并且是未取代的或被 R^3 和/或 R^4 单-或多取代,

R^2 代表具有 1-20 个碳原子的烷基,

R^3 , R^4 彼此独立地代表 H, 具有 1-20 个碳原子的烷基或烷氧基, 芳基, 芳氧基或 COOR^2 , F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 或 NHCOR_2 ,

该方法在其中 R^2 如上定义的式 R^2NH_2 烷基胺的存在下, 通过式 II 化合物进行反应:



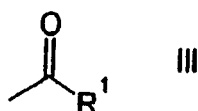
其中

R^1 和 R^2 的定义同上所述。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R^1 代表苯基或 2-噻吩基。3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中 R^2 代表甲基、乙基、正丙基或异丙基。4. 根据权利要求 1 的制备式 I 化合物的方法, 其特征在于通过加入式 R^2NH_2 烷基胺, 将式 II 化合物转变为式 I 化合物的转化反应的 pH 调节到 2-7.5。

5. 根据权利要求1的制备式 I 化合物的方法, 其特征在于式 II 化合物转变成式 I 化合物的转化反应是在 0℃-200℃ 进行。

6. 根据权利要求1的制备式 I 化合物的方法, 其特征在于首先通过甲醛源与相应的烷基铵盐和式 III 酮的混合物在强酸存在下反应制备式 II 化合物,



其中 R¹ 的定义同权利要求1中所述,

以及在无需进一步分离的情形下将如此获得的式 II 化合物用于式 I 化合物的制备。

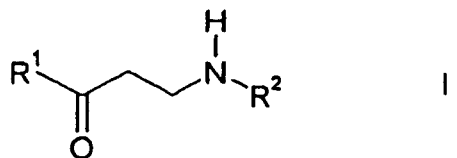
7. 根据权利要求6的制备式 I 化合物的方法, 其特征在于在无需进一步分离式 II 化合物的情形下, 通过加入式 R²NH₂ 烷基胺使包含式 II 化合物的强酸性反应混合物的 pH 升高到 pH 2-7.5, 随后温热所述混合物。

8. 根据权利要求7的制备式 I 化合物的方法, 其特征在于在加入相应烷基胺后将包含式 II 化合物的反应混合物温热到 0℃-200℃。

9. 根据权利要求1的方法, 其特征在于使用式 II 化合物的酸加成盐, 以及得到式 I 化合物的酸加成盐。

制备单烷基氨基酮的方法

本发明涉及式 I 的单烷基氨基酮、其盐和溶剂化物：



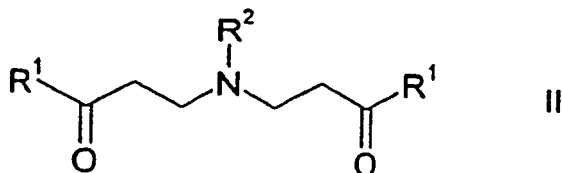
其中

R^1 代表饱和、不饱和或芳香性的碳环或杂环基团，并且是未取代的或被 R^3 和/或 R^4 单-或多取代，

R^2 代表具有 1-20 个碳原子的烷基，

R^3 , R^4 彼此独立地代表 H, 具有 1-20 个碳原子的烷基或烷氧基, 芳基, 芳氧基或 COOR^2 , F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 或 NHCOR_2 。

本发明也涉及在式 R^2NH_2 烷基胺 (其中 R^2 的定义同上所述) 的存在下由式 II 化合物反应制备上述化合物的方法：



其中

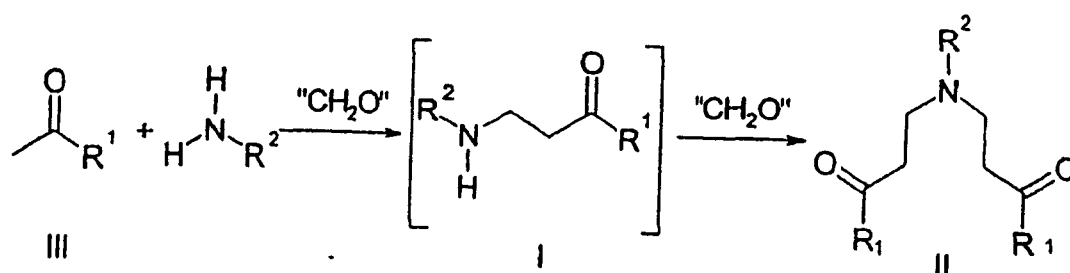
R^1 和 R^2 的定义同上所述。

式 II 化合物优选以酸加成盐的形式使用，其中特别适合的是强酸 (例如氢卤酸，甲基-、对-甲苯-或苯磺酸，高氯酸、硫酸或磷酸) 的酸加成盐。尤其优选式 II 化合物的盐酸盐。使用式 II 化合物的酸加成盐时，则相应地获得式 I 化合物的酸加成盐，通过加入强碱如碱金属碳酸盐或氢氧化物，能够从中释出游离碱。

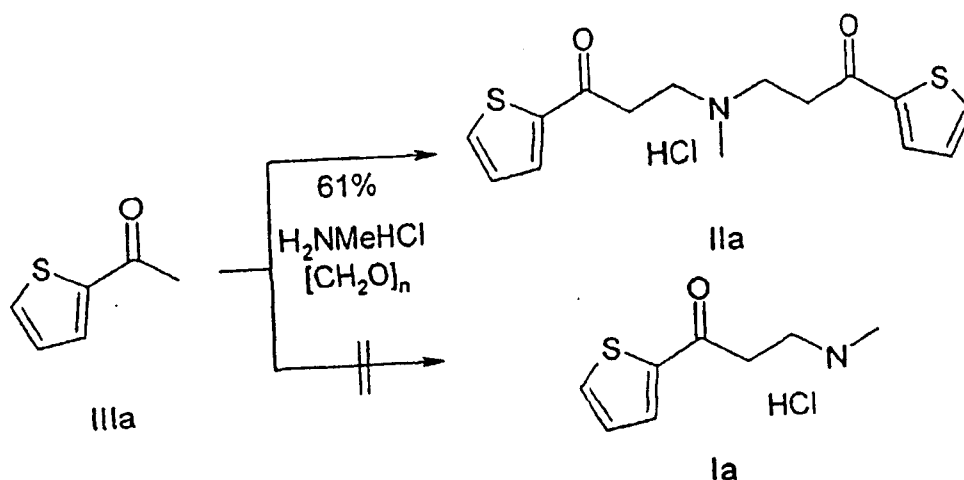
本发明特别便于合成旋光活性 3-单烷基氨基丙醇的前体，它们适合在药物例如抗抑郁剂的制备中用作起始化合物。

具体讲, 本发明开创了以简单方式制得 3-甲基氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮的可能性, 该化合物可用于制备 (S)-3-甲基氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙醇。同样也可以制得 3-甲基氨基-1-苯基-1-丙酮, 再由此可得到 (S)-3-甲基氨基-1-苯基-1-丙醇。这些丙醇尤其能够进一步转化为例如氟苯氧丙胺、托莫西汀 (tomoxetine) 和 LY227942 (W. J. Wheeler, F. Kuo, J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213-223)。

一般来说, 在曼尼希反应的条件下 (C. Mannich, G. Heilner, Chem. Ber. 1922, 55, 362-365), 由式 III 化合物和式 R^2NH_2 烷基胺在醛源如多聚甲醛、缩醛 (如醛缩一甲醇或醛缩一乙醇) 或三氧杂环己烷的存在下合成式 I 的仲氨基酮是困难的, 因为生成的式 I 仲氨基酮大多直接作为起始原料进行后面发生的再次氨甲基化反应, 结果得到的主产物为式 II 化合物:



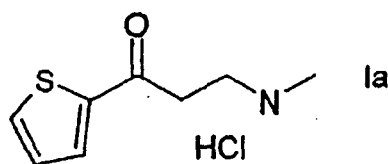
这种情形特别适用于乙酰噻吩 IIIa 与甲基氯化铵在多聚甲醛存在下进行的反应, 结果只生成二聚物 IIa, 没有需要的单体 Ia (F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 451-454):



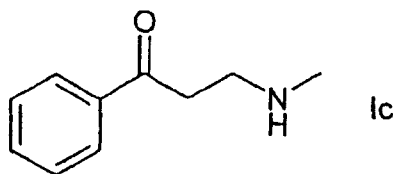
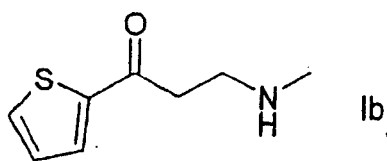
因此,本发明的目的在于寻找一种无上述缺点的制备式 I 化合物或其盐(特别是式 Ia 化合物或其盐)的方法,这些化合物特别适合作为中间体用于药物的合成。

业已发现,作为制备药物(特别是对中枢神经系统起作用的药物)用的重要中间体式 I 化合物及其盐,可以由式 II 化合物或其盐(尤其是式 IIa 化合物或其盐)在式 R^2NH_2 烷基胺存在下反应得到。

本申请优选涉及式 Ia 化合物:



同样优选可通过例如用碱处理而释出的碱 Ib 和 Ic:



以及它们与酸反应可得到的盐和与溶剂反应可得到溶剂化物。

上下文中,除非另有特别说明,基团 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 的定义同式 I-II 所述。

在上述各式中,烷基具有 1-20 个碳原子,优选 1-6 个碳原子,尤其是 1、2、3 或 4 个碳原子。烷基优选代表甲基或乙基,此外还代表丙基、异丙基、以及丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

R^1 优选为未取代的或被 R^3 和/或 R^4 取代的芳香性碳环或杂环基团。该基团可以是单环或多环,优选单环或二环,尤其是单环。

R^1 特别优选为未取代的。

如果 R^1 代表碳环基, 则该基团优选为例如苯基、邻-、间-或对-甲苯基, 邻-、间-或对-羟基苯基, 邻-、间-或对-甲氧基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基。

如果 R^1 代表杂环基, 特别适宜的基团例如有 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 1-、3-、4-或 5-吡唑基, 2-、4-或 5-噁唑基, 3-、4-或 5-异噁唑基, 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 此外还优选 1, 2, 3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1, 2, 4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或 5-四唑基, 1, 2, 3-噁二唑-4-或-5-基, 1, 2, 4-噁二唑-3-或-5-基, 1, 3, 4-噻二唑-2-或-5-基, 1, 2, 4-噻二唑-3-或-5-基, 1, 2, 3-噻二唑-4-或-5-基, 3-或 4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吡啶基, 4-或 5-异吡啶基, 1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或 7-苯并-2, 1, 3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基, 5-或 6-喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或 8-2H-苯并[1, 4]噁嗪基, 还优选 1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基, 1, 4-苯并二噁烷-6-基, 2, 1, 3-苯并噻二唑-4-或-5-基或 2, 1, 3-苯并噁二唑-5-基。同样可以使用金属茂, 例如二茂铁类, 尤其是乙酰基二茂铁。

杂环基也可以是部分或全部氢化的。因此, 所用杂环基例如可以是 2, 3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基, 2, 5-二氢-2-、-3-、-4-或 5-呋喃基, 四氢-2-或-3-呋喃基, 1, 3-二氧戊环-4-基, 四氢-2-或-3-噻吩基, 2, 3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 2, 5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 1-、2-或 3-吡咯烷基, 四氢-1-、-2-或-4-咪唑基, 2, 3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基, 四氢-1-、-3-或-4-吡唑基, 1, 4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基, 1, 2, 3, 4-四氢

-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基, 1-、2-、3-或4-哌啶基, 2-、3-或4-吗啉基, 四氢-2-、-3-或-4-吡喃基, 1,4-二噁烷基, 1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基, 六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基, 1-、2-或3-哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基, 而且还优选 2,3-亚甲二氧基苯基, 3,4-亚甲二氧基苯基, 2,3-亚乙二氧基苯基, 3,4-亚乙二氧基苯基, 3,4-(二氟亚甲二氧基)苯基, 2,3-二氢-苯并呋喃-5-或6-基, 2,3-(2-氧代亚甲二氧基)苯基或 3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂萜-6-或-7-基, 此外也优选 2,3-二氢苯并呋喃基或 2,3-二氢-2-氧代呋喃基。

所述杂环基可另外被 R^3 和/或 R^4 取代。

R^1 特别优选代表苯基或 2-噻吩基。

R^2 优选代表甲基、乙基、正丙基或异丙基, 特别是甲基。

R^3 和 R^4 彼此独立, 优选代表 H, 甲基, 特别是 H。

芳氧基优选代表, 例如, 苯氧基, 邻-、间-或对-甲苯氧基, 邻-、间-或对-羟基苯氧基, 邻-、间-或对-甲氧基苯氧基, 邻-、间-或对-氟苯氧基。

芳基优选代表, 例如, 苯基, 邻-、间-或对-甲苯基, 邻-、间-或对-羟基苯基, 邻-、间-或对-甲氧基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基。

本发明方法十分简单, 其中优选将式 II 化合物溶于或悬浮在溶剂中, 这些溶剂如水、醇、醚、饱和或芳香性的卤代或不含卤素的烃类, 或它们的混合物。加入强酸如盐酸或硫酸对混合物进行强酸化处理。作为选择, 也可任选地向式 II 化合物的溶液或悬浮液中加入式 R^2NH_2 烷基胺的相应酸加成盐。

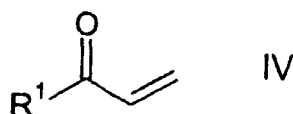
溶液的 pH 值随后通过加入式 R^2NH_2 烷基胺升高到约 pH 2-7.5, 优选 pH 4-7, 尤其是 pH 5.2-6.8, 并于 0°C-200°C, 优选 10°C-100°C, 尤其是 30°C-90°C 下进一步温热反应混合物 1-24 小时, 优选 5-10 小时, 生成式 I 化合物或其盐。

特别优选一釜法 (one-pot process) 制备式 I 化合物, 其中首先用已知方法, 尤其是按照 F.F.Blicke, J.H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454 的方法制备式 II 化合物。在该方法中, 甲醛源 (例如多聚甲醛或三氧杂环己烷) 的混合物优选与式 $R^2NH_2 \cdot HX$ 的相应烷基铵盐 (其中 HX 表示强酸, 譬如卤化氢, 尤其是氯化氢, 或硫酸)、式 III 酮和过量的强酸如盐酸反应, 反应优选在溶剂例如水、醇或其混合物中进行。该反应的反应时间取决于所用条件, 一般为数小时-14 天, 反应温度为 0°C - 200°C , 通常为 10°C - 130°C , 优选 20°C - 100°C , 尤其是 30°C - 90°C 。反应之后式 II 化合物通常以固体形式从反应混合物中析出。

至此得到的这种包含式 II 化合物的强酸性反应混合物的 pH 值随后在无需进一步分离该化合物的情形下通过加入式 R^2NH_2 烷基胺而升高到约 pH 2-7.5, 优选 pH 5-6, 再进一步于 0°C - 200°C , 优选 10°C - 100°C , 尤其是 30°C - 90°C 下温热反应混合物 1-24 小时, 优选 5-10 小时, 生成式 I 化合物。在高温下, 反应优选在超计大气压下, 优选在 1-50 巴, 尤其是 2-10 巴的压力下进行。

适合的甲醛源尤其是三氧杂环己烷。

可能的反应机理描述如下: 首先, 式 II 化合物通过热处理转化成式 IV 的乙烯基酮:



和所需的式 I 化合物的盐酸盐。由于甲胺的存在, 与此同时“就地”发生式 IV 乙烯基酮向式 I 化合物的转化, 后者再反应生成需要的式 I 化合物的盐酸盐和式 IV 的乙烯基酮。这样, 式 II 化合物基本上完全反应生成需要的式 I 产物, 后者在反应混合物用例如浓盐酸再次酸化后能很方便地分离出来。

适用于本发明方法的酸尤其是无机酸, 优选非氧化性的无机酸。

本发明方法的优选实施方式描述如下:

制备式 I 化合物的方法，其特征在于通过加入式 R^2NH_2 烷基胺，将式 II 化合物转化为式 I 化合物的反应的 pH 调节到约 2-7.5。

制备式 I 化合物的方法，其特征在于式 II 化合物转变为式 I 化合物的反应于 $0^{\circ}C-130^{\circ}C$ 下进行。

制备式 I 化合物的方法，其特征在于式 II 化合物转变为式 I 化合物的反应是优选在超计大气压，尤其是 2-50 巴的压力下于 $0^{\circ}C-200^{\circ}C$ 进行。

制备式 I 化合物的方法，其特征在于：首先在强酸存在下，使甲醛源与相应的烷基铵盐和式 III 酮的混合物反应制备式 II 化合物，然后在无需进一步分离的情形下将如此获得的式 II 化合物用于式 I 化合物的制备。

制备式 I 化合物的方法，其特征在于：在无需进一步分离式 II 化合物的情形下，通过加入式 R^2NH_2 烷基胺将包含式 II 化合物的强酸性反应混合物的 pH 升高到约 pH 2-7.5，随后温热所得混合物。

制备式 I 化合物的方法，其特征在于在加入相应烷基胺后将包含式 II 化合物的反应混合物温热到 $10^{\circ}C-100^{\circ}C$ 。

本发明方法特别适合于制备酮 3-甲基氨基-1-苯基-1-丙酮或 3-甲基氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮，它们能够很方便地进一步转化为活性成分度洛西汀 (Duloxetine)，氟苯氧丙胺、托莫西汀 (tomoxetine) 和 LY227942。

另外，式 II 化合物以及制备它们用的起始原料可用文献中所述的本领域已知方法制备 (例如标准专著中记载的方法，如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)，确切地讲是在适合所述反应的已知反应条件下进行。本申请也可以使用本领域已知的在此没有详细提及的各种变型。

如果需要的话，起始原料也可以就地形式，即不将它们从反应混合物中分离出来，而是随即将它们进一步转化为式 I 化合物。

一些式 II 化合物是已知的；而未知的化合物可容易地按照和已知

化合物类似的方法制备。

适宜的溶剂例如为烃类，譬如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃类，譬如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇类，譬如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类，譬如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，譬如乙二醇一甲醚或一乙醚，乙二醇二甲醚，如果需要，也可以是所述溶剂的混合物或它们与水的混合物。

式 I (尤其是式 Ib) 的碱可以利用酸转化成缔合酸加成盐，例如，通过使等量的碱和酸在惰性溶剂如乙醇中反应，接着蒸发的方式可实现上述转化。特别适合于该反应用的酸是能生成生理上可接受盐的那些酸。因此，可以使用无机酸，例如硫酸、硝酸、氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、磷酸(如正磷酸)、氨基磺酸，以及有机酸，尤其是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环的一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘单磺酸和二磺酸，月桂基硫酸。与生理上不能接受的酸形成的盐例如苦味酸盐可用于分离和/或纯化式 I 化合物。

另一方面，式 I 化合物可以利用碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾或碳酸钾)转化成相应的金属盐，尤其是碱金属或碱土金属盐，或者转化成相应的铵盐。

另外，本发明还涉及式 I 化合物作为中间体在合成药物方面的应用。相应的药物记载于例如 Synlett, 689-690, 1991 中。

此外，本发明也涉及式 I 化合物作为中间体在合成对中枢神经显示作用的药物中的应用。

在上下文中，所有的温度均以℃表示。在下列实施例中，“常规后处理”表示：如果需要，加入水，根据需要调节 pH 值至 2-10 (取决于终产物的构成)，混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷提取，分离各相，有机相用硫酸钠干燥，蒸发，产物通过硅胶色谱法和/或重结晶提纯。Rf

值在硅胶上获得。

实施例 1:

将 49g 三氧杂环己烷、111g 甲基氯化铵、162.2g 乙酰噻吩和 12g 37% 的盐酸在 176ml 乙醇和 44ml 水中的混合物回流 17 小时。随后加入 17.6g 甲胺溶液(40%水溶液)，于 65-84℃温热混合物 7 小时。然后冷却反应混合物至室温，加入 23.7g 37%的盐酸，将混合物冷却到 0℃以下。抽滤出沉淀结晶，用丙酮洗涤，随后干燥，得到需要的酮。

实施例 2:

将 45.2g 三氧杂环己烷、102.3g 甲基氯化铵、127.3g 乙酰噻吩和 10ml 37%的盐酸在 242ml 乙醇和 61ml 水中的混合物回流 19 小时。混合物随后用 400ml 乙醇稀释，加入 19.9g 甲胺溶液(40%水溶液)，再回流混合物 7 小时。然后先冷却反应混合物到室温，进而于-15℃冷却 48 小时。抽滤出沉淀结晶，用 90g 乙醇洗涤，随后于 45℃真空干燥 17 小时。

实施例 3:

将 113kg 三氧杂环己烷、621kg 甲基氯化铵、400 kg 乙酰噻吩和 35 kg 37%的盐酸在 783 kg 乙醇中的混合物回流 19 小时。混合物随后用 992 kg 乙醇稀释，加入 36 kg 甲胺溶液(40%水溶液)，再回流混合物 4 小时。然后先冷却反应混合物到室温，进而于 5℃冷却 48 小时。分离出沉淀结晶，在 68℃用 994kg 乙醇悬浮，然后再进行分离，并于 50℃真空干燥至恒重，得到 363kg 纯净产物。