[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480022168.7

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100422178C

[22] 申请日 2004.7.27
[21] 申请号 200480022168.7
[30] 优先权
[32] 2003.7.29 [33] JP [31] 281860/2003
[86] 国际申请 PCT/JP2004/011035 2004.7.27
[87] 国际公布 WO2005/009999 日 2005.2.3
[85] 进入国家阶段日期 2006.1.28
[73] 专利权人 大日本住友制药株式会社
地址 日本大阪府
[72] 发明人 垣屋雄三 小田真弓
[56] 参考文献
CN1020611C 1993.5.12
JP5-17440 1993.1.26
US5663381A 1997.9.2
审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 王景朝

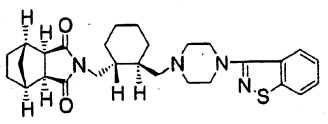
权利要求书 1 页 说明书 9 页

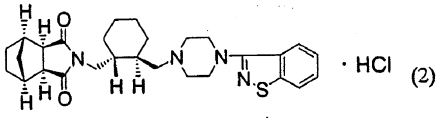
[54] 发明名称

生产酰亚胺化合物的方法

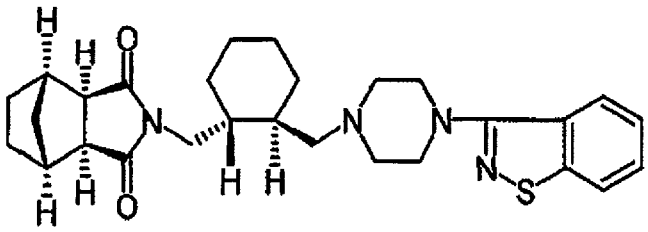
[57] 摘要

本发明涉及生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法。该方法是一种优良的工业方法。生产由式(2)表示的酰亚胺化合物盐酸盐或其对映体的方法的特征在于在亲水性介质中，利用盐酸水溶液处理由式(1)表示的化合物或其对映体，再结晶所得的盐酸盐。


(1)

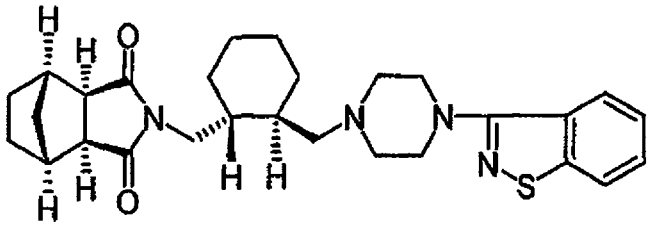

(2)

1. 一种生产式(2)酰亚胺化合物盐酸盐或其对映体的方法，



· HCl (2)

该方法包括：在丙酮中，利用 1.8－5.0%的盐酸水溶液处理式(1)化合物或其对映体，



(1)

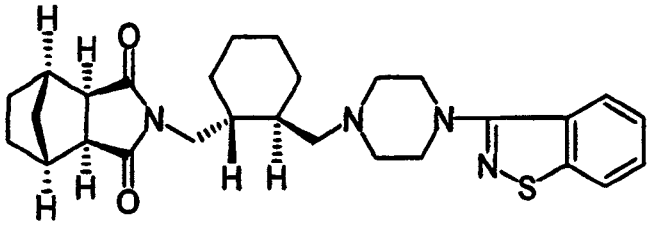
再结晶所得产物。

2. 根据权利要求 1 生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法，其中所述盐酸水溶液为 3.0－5.0%的盐酸水溶液。

生产酰亚胺化合物的方法

技术领域

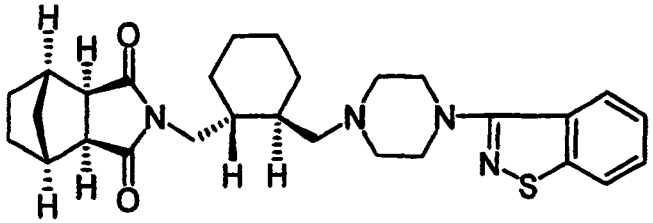
本发明涉及生产式(2)酰亚胺化合物或其对映体的方法，该化合物可用作精神调理物质。



(2)

背景技术

据报道，上述式(2)酰亚胺化合物盐酸盐可通过下述方法生产：利用氯化氢的 2-丙醇溶液在丙酮中处理式(1)游离式酰亚胺化合物，



(1)

再结晶所得产物。但是，从其中所使用试剂的有效性和操作处理的方面来说，所述方法不足以用于工业生产（参见 JA-A-5-17440）。

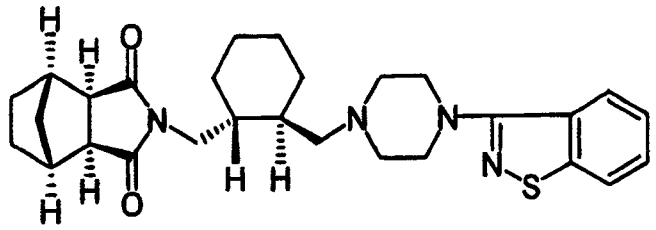
发明公开

本发明的目的在于提供一种优良的生产上述酰亚胺化合物盐酸盐的工业方法。

为了解决上述问题，本发明的发明人进行了认真研究，并且发现可以在温和且简单的反应条件下，通过下述方法获得高质量、高收率的上述式(2)酰亚胺化合物盐酸盐：在亲水性溶剂中，利用盐酸水溶液处理上述式(1)化合物，结晶所得产物。这些发明人完成了本发明。

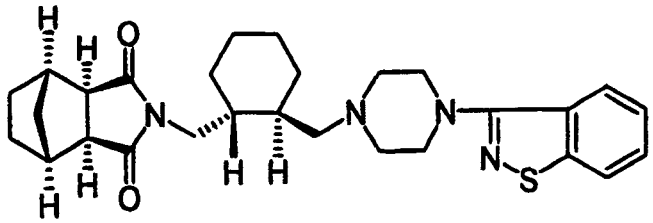
换句话说，本发明涉及：

[1] 生产式(2)酰亚胺化合物盐酸盐或其对映体的方法，



· HCl (2)

该方法包括：在亲水性溶剂中，利用盐酸水溶液处理式(1)化合物或其对映体，



(1)

再结晶所得产物。

[2] 上述[1]生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法，其中所述亲水性溶剂为酮类溶剂。

[3] 上述[1]生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法，其中所述亲水性溶剂为丙酮。

[4] 上述[1]、[2]和[3]任一生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法，其中所述盐酸水溶液为 1.8－14.4%的盐酸水溶液。

[5] 上述[1]、[2]和[3]任一生产酰亚胺化合物盐酸盐的方法，其中所述盐酸水溶液为 3.0－5.0%的盐酸水溶液。

上述式(2)酰亚胺化合物盐酸盐或其对映体（在下文，有时简单地称为式(2)酰亚胺化合物盐酸盐或酰亚胺化合物盐酸盐(2)）可通过利用盐酸水溶液处理上述式(1)化合物或其对映体（在下文，有时简单地称为式(1)化合物或化合物(1)）在亲水性溶剂中的溶液，然后结晶所得产物的方法生产。式(1)化合物可通过 JA-A-5-17440 中描述的方法生产。

亲水性溶剂包括：如酮类溶剂、醚类溶剂和醇类溶剂，优选酮类溶剂。

酮类溶剂包括：如含不多于 6 个碳原子的二烷基酮类，例如丙酮、甲乙酮、4-甲基-2-戊酮等。优选的酮类溶剂为丙酮、甲乙酮，最优选丙酮。

醚类溶剂包括：如含不多于 6 个碳原子的环醚类，例如四氢呋喃、二噁烷等，以及含不多于 6 个碳原子的无环二烷基醚类，例如二甲醚、二乙醚等。优选的醚类溶剂为四氢呋喃。

醇类溶剂包括：如含不多于 6 个碳原子的醇类，例如 2-丙醇、乙醇、甲醇、乙二醇等，优选的醇类溶剂为 2-丙醇。

亲水性溶剂的用量通常为化合物(1)重量的 3 至 100 倍，优选为化合物(1)重量的 5 至 30 倍，更优选为化合物(1)重量的 7 至 15 倍。

将化合物(1)溶解于亲水性溶剂的温度通常为 0℃至回流温度的范围，优选 25℃至回流温度的范围。对于除醚类溶剂之外的溶剂，该温度更优选 45℃至回流温度的范围。

盐酸水溶液中氯化氢的浓度无需特别指定。例如盐酸水溶液浓度可以为 0.3－36%。考虑到(i)酰亚胺化合物盐酸盐晶体中包含的亲水性溶剂量，(ii)酰亚胺化合物盐酸盐晶体中包含的杂质量，以及(iii)收率（参见表 1），盐酸水溶液中氯化氢的浓度优选为 1.8－14.4%盐酸水溶液，更优选为约 3.0－5.0%盐酸水溶液。

对于每一当量化合物(1)，所使用的盐酸当量通常为 0.9 至 3 当量的范围，优选 1.0 至 2.0 当量的范围，更优选 1.0 至 1.3 当量的范围。

在亲水性溶剂中用盐酸水溶液处理化合物(1)，以及结晶所得产物时所采用的温度无需特别指定，这些方法既可以在冷却条件下进行，也可以在加热条件下进行。反应温度通常在 0℃至回流温度的范围，优选 25℃至回流温度的范围，更优选 50℃至回流温度的范围。

将化合物(1)的亲水性溶剂溶液与盐酸水溶液进行混合的方法无需特别指定。示例性的方法可以是：例如将盐酸水溶液加入到化合物(1)的亲水性溶剂溶液中的方法，将化合物(1)的亲水性溶剂溶液加入到盐酸水溶液中的方法，将化合物(1)的亲水性溶剂溶液和盐酸水溶液同时加入到反应器中的方法，将盐酸水溶液和亲水性溶剂的混合物加入到化合物(1)的亲水性溶剂溶液中的方法，将化合物(1)的亲水性溶剂溶液加入到盐酸水溶液和亲水性溶剂的混合物中的方法等。

混合化合物(1)的亲水溶剂溶液与盐酸水溶液所需的时间无需特

别指定。例如，立即混合两种溶液的方法、花费加长的时间将其中一种溶液加入到另一种溶液中的混合方法均可作为例证。通常使用以花费加长的时间将其中一种溶液加入到另一种溶液中的混合方法。在这种情况下，需要的时间为如一分钟至 6 小时的范围，优选 3 分钟至 3 小时的范围。

通过利用盐酸处理而沉淀的酰亚胺化合物盐酸盐晶体可利用常规的方法分离，例如过滤，从而得到上述式(2)酰亚胺化合物盐酸盐。过滤之前反应浆状物的温度无需特别指定，过滤通常在反应浆状物通过冷却或加热充分结晶之后进行。反应浆状物的温度通常保持在-20℃至60℃的范围，优选-10℃至 25℃的范围，更优选 0 至 10℃的范围。

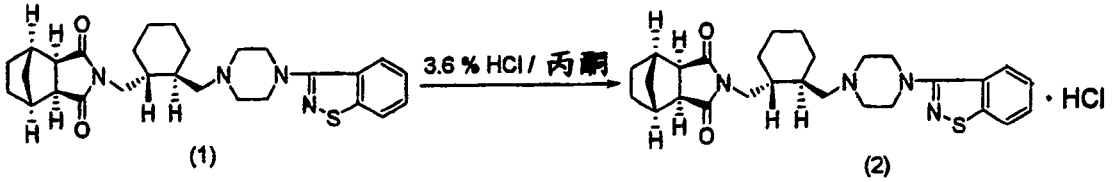
通过干燥，这样分离出的酰亚胺化合物盐酸盐(2)可以得到其无溶剂的形式。干燥方法无需特别指定，如减压干燥、大气压下干燥、利用惰性气体如氮气气流或空气流干燥。干燥温度无需特别指定，既可在冷却下进行干燥，也可在加热下进行干燥，优选在 0 至 50℃下干燥。

已知上述式(2)表示的酰亚胺化合物盐酸盐可用作精神分裂症等的治疗剂（参见 JP-A-5-17440）。

通过使用盐酸水溶液，使得工业上有利地生产酰亚胺化合物盐酸盐变成可能。所述盐酸水溶液容易得到且具有优良的安全性和操作性；没有必要像盐酸/溶剂体系那样，通过混合盐酸气体和溶剂来生产。

本发明通过下述实施例详细说明，但本发明并不受其限制。

实施例 1



(1) (2)

在回流加热条件下，将(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（8.25g）溶解在丙酮（102g）中，得到其丙酮溶液。

在大约 15 分钟内，向该溶液中滴加 3.6%盐酸水溶液（18.5g，1.1 当量），同时将溶液维持在大约 55℃. 加料完成后，在大约 60℃下搅拌反应混合物 1 小时.冷却反应混合物至 0℃,在相同温度下搅拌 1 小时. 过滤混合物，在减压条件下，于室温下干燥所得固体，得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐（7.5g，收率：85%）.

实施例 2

在回流加热条件下，将(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（8.25g）溶解在丙酮（102g）中，得到其丙酮溶液. 在大约 15 分钟内，于大约 55℃下，向该丙酮溶液中滴加 3.6%盐酸水溶液（18.5g，1.1 当量）. 然后在大约 60℃下搅拌混合物 1 小时. 冷却反应混合物至 0℃，在相同温度下搅拌 1 小时. 过滤混合物，在减压条件下，于室温下干燥所得固体，得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐（7.5g，收率：85%）.

实施例 3

在实施例 2 的步骤中，在 1 小时时间内滴加 3.6%盐酸水溶液（1.1 当量）. 除了加料时间之外，以与实施例 2 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 4

在回流加热条件下，将(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（3.5g）溶解在丙酮（43g）中，得到其丙酮溶液. 在大约 5 分钟内，于大约 55℃下，向该丙酮溶液中滴加 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）. 然后在大约 60℃下搅拌混合物 1 小时. 冷却反应混合物至 0℃，在相同温度下搅拌 1 小时. 过滤混合物，在减压条件下，于室温下干燥所得固体，得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 5

除了使用 3.0%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 6

除了使用 3.6%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 7

除了使用 4.2%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 8

除了使用 5.0%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 9

除了使用 5.0%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 1 中的 3.6%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 1 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 10

在 1 小时内，滴加 5.0%盐酸水溶液（1.1 当量），代替实施例 2 中的 3.6%盐酸水溶液（1.1 当量）。除了加入盐酸水溶液的时间和浓度之外，以与实施例 2 相同的方法得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐.

实施例 11

除了使用 7.2%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐。

实施例 12

除了使用 14.4%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐。

实施例 13

除了使用 36%盐酸水溶液（1.1 当量）代替实施例 4 中的 1.8%盐酸水溶液（1.1 当量）之外，以与实施例 4 相同的方法得到(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐。

实施例 14

在实施例 1 的步骤中，在 1 小时内，将(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺（8.25g）的丙酮溶液滴加到 3.6%盐酸水溶液（18.5g，1.1 当量）中。除了加料方法之外，以与实施例 1 相同的方法得到(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐。

分析由实施例 1－14 得到的(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐，其结果示于表 1。

表 1

实施例序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HCl水溶液浓度(重量%)	3.6%	3.6%	3.6%	1.8%	3.0%	3.6%	4.2%	5.0%	5.0%	5.0%	7.2%	14.4%	36%	3.6%
收率	85%	85%	85%	65%	84%	85%	89%	90%	90%	90%	96%	97%	97%	85%
晶体中的丙酮含量(重量%)	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.5%	0.5%	1.0%	0.1%
晶体中的杂质含量	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%

利用毛细管柱和 FID 检测器，通过气相色谱测定晶体中的丙酮含量；利用反相 ODS 柱和 UV 检测器，通过液相色谱测定杂质含量。

实施例 15

在回流加热条件下，将(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（1.5g）溶解在四氢呋喃（5.5g）中，得到其四氢呋喃溶液。在回流下，向该溶液中加入 3.6%盐酸（6.18g），冷却反应混合物至 20℃，过滤，减压干燥所得固体，得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐(1.34g，收率：83%)。

实施例 16

在大约 60℃加热条件下，将(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（2.0g）溶解在甲乙酮（22g）中，得到其甲乙酮溶液。在大约 60℃下，向该溶液中滴加 3.6%盐酸（4.52g），冷却反应混合物至 0℃。过滤反应混合物，在减压条件下，于室温下干燥所得固体，得到(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2, 3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐（0.84g，收率：39%）。

实施例 17

在大约 80℃加热条件下，将(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷-二甲酰亚胺（2.0g）溶解在2-丙醇（200g）中，得到其2-丙醇溶液．在大约80℃下，向该溶液中滴加14.4%盐酸（1.54g），冷却反应混合物至0℃．过滤反应混合物，在减压条件下，于室温下干燥所得固体，得到(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基甲基]-1-环己基甲基]-2,3-二环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺盐酸盐（2.05g，收率：95%）．

工业实用性

根据本发明，可以提供工业上有利的生产上述式(2)酰亚胺化合物盐酸盐的方法．