



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102958868 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201180022910. 4

(22) 申请日 2011. 06. 20

(30) 优先权数据

MI2010A001224 2010. 07. 02 IT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 11. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/052685 2011. 06. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/001571 EN 2012. 01. 05

(73) 专利权人 意优特克股份公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 G·莫塔 D·韦尔加尼

G·贝尔托利尼 N·兰多尼

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 李媛

(51) Int. Cl.

C07B 57/00(2006. 01)

C07C 215/54(2006. 01)

C07C 217/62(2006. 01)

C07C 219/22(2006. 01)

C07C 225/16(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101495445 A, 2009. 07. 29,

CN 101495446 A, 2009. 07. 29,

审查员 平大为

权利要求书4页 说明书12页 附图6页

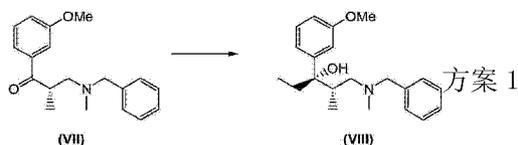
(54) 发明名称

用于合成他喷他多及其中间体的新方法

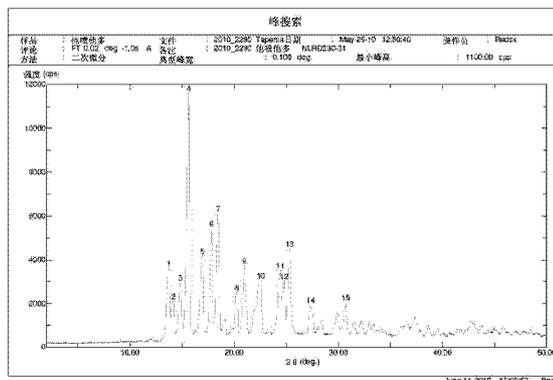
(57) 摘要

本发明的目的在于一种用于合成他喷他多(即可作为游离碱也可是盐酸盐形式)的新方法,其包含酮(VII)的烷基化以产生化合物(VIII)的步骤(如方案1中所报告),所述烷基化具有高度的立体选择性,因为存在作为氨基基团取代基的苯基基团。令人吃惊地发现,这种取代使酮式-烯醇式平衡向着所需的对映异构体移动并且增强了化合物(VII)中存在的立体中心的能力,所述能力在于定向发生有机金属化合物在羰基上向着所需的立体异构体的亲核加成。因此,这种取代允许该步骤的产率获得可观的增加,进而允许他喷他多的完整合成方法中总产率的显著增加。本发明的另一个目的构成为固体形式的他喷他多游离碱,其能够借助于本发明的方法获得。本发明的另一个目的表示为他喷他多游离碱的晶体形式 I 和 II。本发明的另一个目的在于他喷他多游离碱的晶体形式 I 和 II 的混合物。

CN 102958868 B

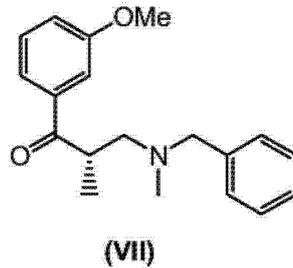


结晶形式 I 的PXRD

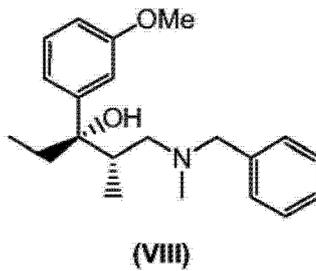


1. 用于合成他喷他多的方法,其包含下列步骤:

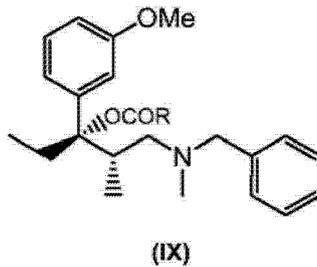
a) 在有机溶剂中酮 (VII) 与乙基金属卤化物的烷基化



以产生化合物 (VIII)



b) 化合物 (VIII) 与有机酸的酰卤或酸酐反应以产生化合物 (IX)



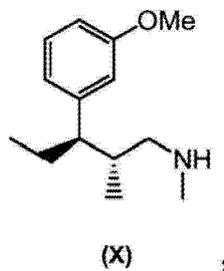
其中 R 是:

-C₁-C₅ 烷基, 任选地由 1-3 个卤素原子取代, 或者由羧基基团取代, 所述羧基基团任选地与 C₁-C₄ 脂肪醇成酯, 或者

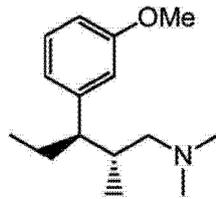
- 苯基或苄基, 任选地由 1-3 个卤素原子、烷基和 / 或羧基基团取代;

或者包含向化合物 (VIII) 中添加有机酸和脱水剂;

c) 包含化合物 (IX) 的氢化反应和随后的水溶液水解以产生化合物 (X)



d) 通过使用甲基化试剂, 在碱的存在下, 或者借助于还原甲基化, 通过使用甲醛或其前体和适当的还原剂, 进行化合物 (X) 的甲基化反应以产生化合物 (XI)



(XI) ;

e) 化合物 (XI) 的 O- 去甲基化反应以产生他喷他多游离碱。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 a) 的所述卤化物是溴化物并且所述金属是锌或镁。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 a) 的所述乙基金属卤化物为乙基溴化镁。

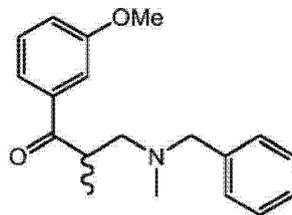
4. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于根据步骤 a) 的所述乙基金属卤化物相对于化合物 (VIII) 的用量介于 1 至 5 当量之间。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 a) 的所述烷基化在介于 0°C 至溶剂的沸点温度之间。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 a) 的所述烷基化在介于 10 至 30°C 之间的温度下进行。

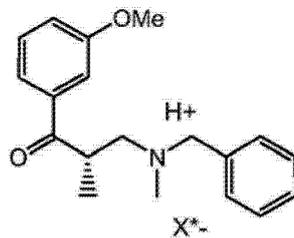
7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于借助于外消旋化合物 (V) 的拆分获得化合物 (VII);所述拆分包含下列步骤:

a') 外消旋化合物 (V) 与手性酸在极性溶剂或极性溶剂的混合物中的反应



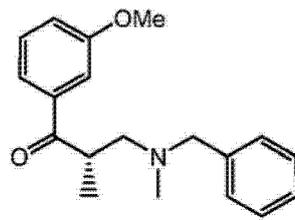
(V)

以及随后的手性盐 (VI) 的沉淀



(VI) ;

b') 采用碱性水溶液处理手性盐 (VI) 以产生化合物 (VII)



(VII) ;

c') 采用有机溶剂提取化合物 (VII)。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于所述手性酸选自 D(-) 扁桃酸、D(-) 2- 氯扁桃酸、D(-) 酒石酸、(2R, 3R)-O, O'-二苯甲酰基酒石酸。

9. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于所述手性酸为 D(-) 扁桃酸。

10. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于根据步骤 a') 的所述极性溶剂选自:水、脂肪酮和 / 或脂肪醇,所述极性溶剂单独使用或者与其它极性溶剂混合使用。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其特征在于所述脂肪酮为丙酮并且所述脂肪醇为甲醇、乙醇、1- 丙醇或 2- 丙醇。

12. 根据权利要求 10 所述的方法,其特征在于所述脂肪醇为甲醇和异丙醇的混合物。

13. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于根据步骤 b') 的所述碱性水溶液是氢氧化铵、碱金属或碱土金属的氢氧化物的水溶液。

14. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于根据步骤 b') 的所述碱性水溶液是氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液。

15. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于根据步骤 c') 的所述有机溶剂选自甲苯、甲基叔丁基醚、甲基异丁基酮和 2- 甲基四氢呋喃。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于化合物 (IX) 中 R 是 :H、CH₃、CH₂Cl、CF₃、CH₂CH₂COOH、COOR¹ 其中 R¹ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基、苯基基团、氯苯基基团、邻羧基苯基基团。

17. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 b) 的所述脱水剂为 DCC(二环己基碳二亚胺)、HOBT(羟基苯并三氮唑)、EDC(1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺) 或 T3P。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 b) 的所述有机酸的酰卤或酸酐选自取代的或未取代的芳香族或脂肪族有机酸的酰卤或酸酐,所述有机酸选自 C₁-C₅ 的烷基酸,任选地由 1-3 个卤素原子取代;苯甲酸或苯乙酸,任选地由 1 至 3 个卤素原子、烷基基团和 / 或羧基基团取代;C₁-C₆ 二羧酸及其 C₁-C₄ 脂肪醇酯。

19. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 b) 的所述有机酸的酰卤或酸酐为乙酸、苯乙酸、氯乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、氯苯甲酸、邻苯二甲酸、琥珀酸、草酸或草酸的 C₁-C₄ 脂肪族单酯的酰卤或酸酐或者混合的甲酸酸酐。

20. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 b) 的所述有机酸的酰卤或酸酐为三氟乙酸的酰卤或酸酐。

21. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 c) 的所述氢化在催化剂钨碳的存在下,和 / 或在介于 1 至 100 巴之间的压力和 / 或介于 0 至 100°C 之间的温度下进行。

22. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于根据步骤 d) 的所述甲基化试剂选自碘甲烷、溴甲烷、氯甲烷、硫酸二甲酯、取代的或未取代的磺酸或苯磺酸的甲酯,和 / 或所述碱是

有机碱或无机碱,和 / 或所述还原剂选自氢化物、氢或氢供体,在催化剂的存在下。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其特征在于所述有机碱为三乙胺或二异丙胺,所述无机碱选自碱土金属或碱金属的碳酸氢盐、碳酸盐或氢氧化物。

24. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于通过使用甲醛和甲酸进行根据步骤 d) 的所述还原甲基化反应。

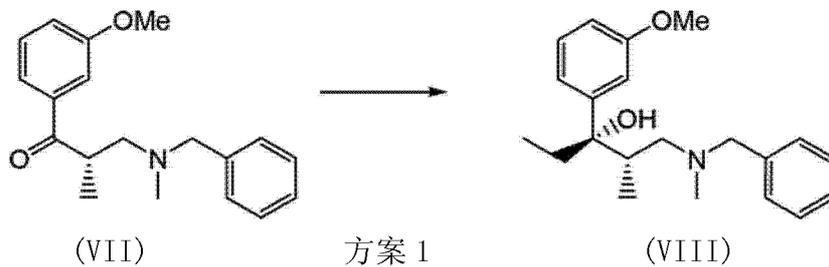
25. 根据权利要求 1 所述的方法,其进一步包含他喷他多游离碱的结晶。

用于合成他喷他多及其中间体的新方法

技术领域

[0001] 本发明的目的在于用于合成他喷他多(即可作为游离碱也可是盐酸盐形式)的新方法,其包含酮(VII)的烷基化以产生化合物(VIII)的步骤(如方案1中所报告),所述烷基化具有高度的立体选择性,因为存在作为氨基基团取代基的苄基基团。事实上,令人吃惊地发现,这种取代使酮式-烯醇式平衡向着所需的对映异构体移动并且增强了化合物(VII)中存在的立体中心的能力,所述能力在于定向发生有机金属化合物在羰基上向着所需的立体异构体的亲核加成。因此,这种方案允许该步骤的产率获得可观的增加,进而允许他喷他多的完整合成方法中总产率的显著增加。

[0002]



[0003]

[0004] 本发明的另一个目的构成为固体形式的他喷他多游离碱,其能够借助于本发明的方法获得。

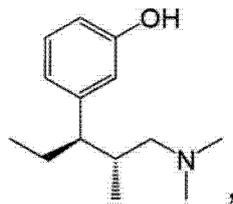
[0005] 本发明的另一个目的表示为他喷他多游离碱的晶体形式 I 和 II。

[0006] 本发明的另一个目的构成为他喷他多游离碱的晶体形式 I 和 II 的混合物。

背景技术

[0007] 他喷他多,即 3-[(1R, 2R)-3-(二甲氨基)-1-乙基-2-甲基丙基]苯酚,具有如下报道的结构式:

[0008]



[0009] 其为具有激动 μ 阿片受体的中枢作用的镇痛剂和去甲肾上腺素再摄取的抑制剂,用于治疗中度至重度急性疼痛。

[0010] 文献中描述了与他喷他多具有类似结构的衍生物。

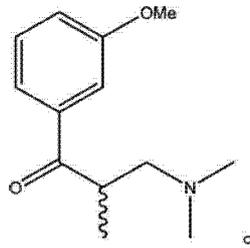
[0011] US7417170 涉及用于合成 3-芳基-丁基-氨基化合物的方法(具有良好的产率),所述方法借助于从 4-氨基-2-芳基-2-丁醇化合物中消除叔醇官能团。

[0012] EP693475 描述了具备药理活性的 1-苯基-3-二甲氨基丙烷化合物的合成。

[0013] US3888901 涉及 3-烷基-3-取代苯甲酰基)丙腈类化合物的合成,所述合成起始于通过曼尼希(Mannich)反应的苯基烷基酮。

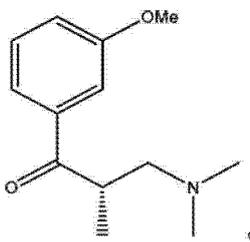
[0014] WO2008012047 报道了他喷他多的合成,所述合成起始于 3- 溴茴香醚,其通过有机锂被转化为 3- 甲氧基苯丙酮。对该中间体进行曼尼希反应,得到如下所报道的外消旋中间体:

[0015]



[0016] 借助于与手性 (2R, 3R)-0, 0'-二苯甲酰基酒石酸的反应,该外消旋中间体经历对映异构体的分离,以获得如下所报道的优选对映异构体:

[0017]



[0018] 然后,已拆分的对映异构体借助于与溴化乙基镁的反应在羰基上被烷基化,并且该反应的产物最终被氢化并且随后被去甲基化。

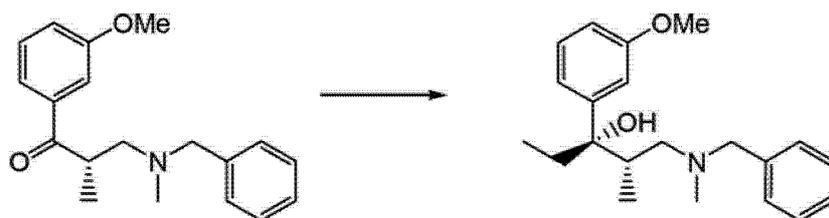
[0019] 在烷基化反应过程中,验证了两种非对映异构体的形成;除去不需要的异构体 (1S, 2R) 需要结晶,所述结晶的条件导致产品的高百分比的损失。

[0020] 因此,开发在羰基基团的烷基化反应过程中使不需要的立体异构体的形成最小化的新方法将允许获得完整方法中产率的可观的增加。

发明内容

[0021] 本发明的目的在于用于合成他喷他多(即可作为游离碱也可是盐酸盐形式,下文中表示为“他喷他多”)的新方法,其包含酮(VII)的烷基化以产生化合物(VIII)的步骤(如方案 1 中所报告),所述烷基化具有高度的立体选择性,因为存在作为氨基基团取代基的苯基基团。这种取代使酮式-烯醇式平衡向着所需的对映异构体移动并且增强了存在的立体中心的能力,所述能力在于定向发生试剂在羰基上的亲核加成,这将允许获得完整方法中产率的可观的增加。

[0022]



[0023]

(VII)

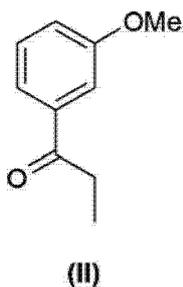
方案 1

(VIII)

[0024] 根据本发明的用于获得他喷他多的合成方案优选起始于式(II)的化合物

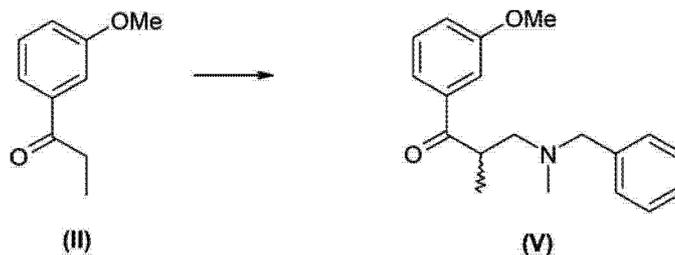
1-(3-甲氧基苯基)-1-丙酮:

[0025]



[0026] 所述化合物(II)与苄基甲胺缩合以形成化合物(V),如下文方案2中所报道。

[0027]



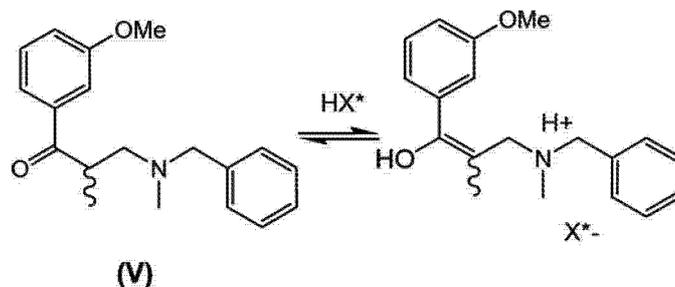
[0028] 方案2

[0029] 这样的反应(被称为曼尼希缩合)在适当的有机溶剂中进行(J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd and Wiley-Interscience:1985, NewYork, pp. 800-802),并入本文以供参考。苄基甲铵离子可以预先合成,或者在反应混合物中直接合成。为了形成苄基甲铵离子,可以使用甲醛,或其前体如1,3,5-三噁烷或多聚甲醛,和苄基甲胺或双苄基甲氨基甲烷以及适当的酸。下列物质可以用作溶剂:极性非质子溶剂,如乙腈,非极性非质子溶剂,如甲苯、脂肪醇或有机酸酐。当有机酸的酸酐用作溶剂时,没有必要添加其它酸以使反应进行。反应温度可以介于0°C至溶剂的沸点温度之间。

[0030] 在一项优选的实施方案中,反应条件规定使用乙酸酐作为溶剂和/或温度介于50至80°C之间。

[0031] 在US429833中,先前合成的苄基甲铵离子和3-甲氧基苯乙酮底物之间的所述反应在乙腈中进行。化合物(V)(作为立体异构体的混合物获得)在溶液中借助于羰基的互变异构形式来互换,所述羰基的互变异构形式是通过酮式-烯醇式平衡而产生的(如方案3中所报告)。

[0032]

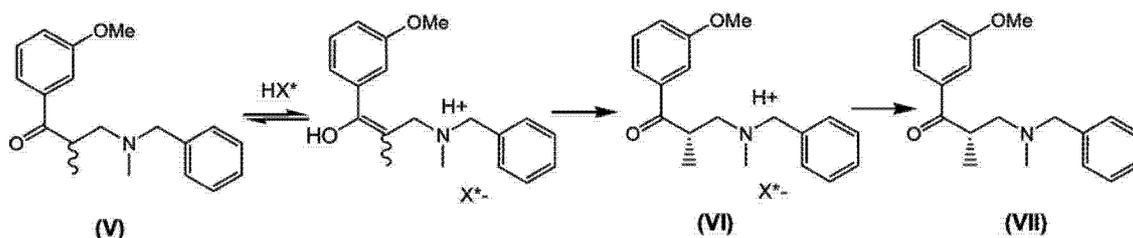


[0033] 方案3

[0034] 通过使后者作为手性酸盐(HX*)从一种适当的极性溶剂或者极性溶剂的混合物中

沉淀,可以使平衡向着感兴趣的映异构体移动(如方案 4 中所报道)。

[0035]



[0036] 方案 4

[0037] 用于这种分离的溶剂优选自:水、脂肪酮、脂肪醇或者单独使用的另一种极性溶剂或与其它极性溶剂的混合物。优选的醇是甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇,并且优选的酮是丙酮。优选地,使用甲醇和异丙醇的混合物。下列物质可以用作手性酸:D(-)扁桃酸、D(-)2-氯扁桃酸、D(-)酒石酸、(2R,3R)-O,O'-二苯甲酰基酒石酸,优选D(-)扁桃酸。然后,将已拆分的映异构体的盐悬浮在水和适当的有机溶剂的混合物中。通过添加碱性水溶液,从盐(VI)中以游离碱的形式释放出立体异构体(VII)。然后,从有机溶剂中提取化合物(VII),通过蒸发溶剂可以从所述有机溶剂中回收所述化合物(VII),而含有碱的手性酸盐保留在水中,并且同样可以被回收。根据本发明,碱优选自氢氧化铵、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,更优选氢氧化钠或氢氧化钾。有机溶剂优选自甲苯、甲基叔丁基醚(MTBE)、甲基异丁基酮(MiBK)和2-甲基四氢呋喃(MTHF)。

[0038] 然后,本发明的另一个目的构成为用于合成他喷他多的新方法,其使用借助于外消旋混合物(V)的拆分步骤而获得的立体异构体(VII)。所述外消旋混合物(V)的拆分步骤包含下列步骤:

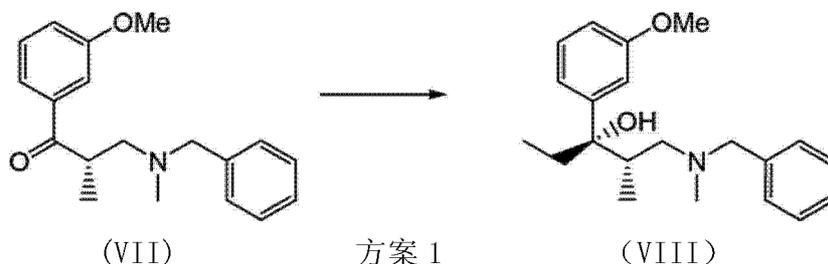
[0039] a') 化合物(V)的外消旋混合物与手性酸(HX*)在极性溶剂或极性溶剂的混合物中的反应以及随后的手性盐(VI)的沉淀;

[0040] b') 采用碱性水溶液处理手性盐(VI)以产生化合物(VII);

[0041] c') 随后采用有机溶剂提取由此获得的化合物(VII)。

[0042] 然后,本发明的另一个目的构成为化合物(VII)与有机金属化合物(即乙基金属卤化物)的烷基化以产生化合物(VIII)的反应(如方案 1 中所示),所述化合物(VII)借助于上述外消旋混合物(V)的拆分步骤而获得。

[0043]



[0044]

(VII)

方案 1

(VIII)

[0045] 此步骤的进行具有高度的立体选择性,因为存在作为氨基基团取代基的苄基基团。事实上,令人吃惊地发现,这种取代使酮式-烯醇式平衡向着所需的映异构体移动并且增强了化合物(VII)中存在的立体中心的能力,所述能力在于定向发生有机金属化合物在羰基上向着所需的立体异构体的亲核加成。事实上,反应的进行具有 99% 以上的映异

[0057] 然后向反应混合物中添加催化剂,所述催化剂优选为钨碳,并且在介于 1 至 100 巴之间的压力和 / 或介于 0 至 100°C 之间的温度下氢化。

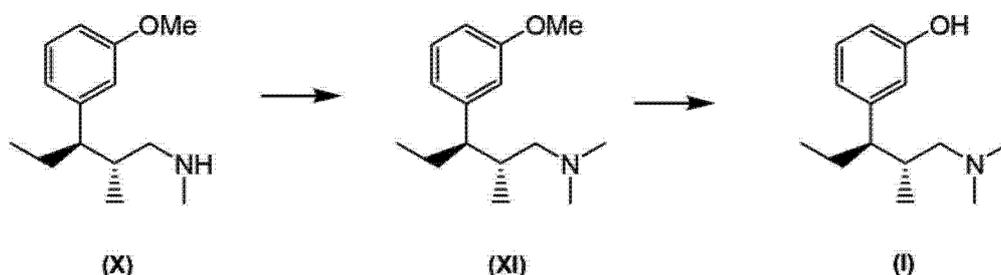
[0058] 一旦氢化终止,则通过过滤除去催化剂,将溶液浓缩并添加碱的水溶液用于水解酰基苯胺。一旦水解终止,采用水不混溶的溶剂萃取化合物(X),并通过浓缩获得一种油。

[0059] 化合物(X)可以按照原样在随后的反应中使用,或者它可以通过添加合适的溶解化溶剂而被结晶。所述溶解化溶剂优选为芳香族或脂肪族烃,更优选正己烷、环己烷、庚烷、石油醚、甲苯,其可以在浓缩之前或之后(优选在浓缩之后)被添加。

[0060] 可选地,通过向提取溶液中添加酸,化合物(X)可以作为盐被沉淀。在这种情况下,其优选通过向提取溶液中吹入 HCl 气体作为盐酸盐沉淀。

[0061] 借助于胺的甲基化以产生化合物(XI)的和甲醚的释放,化合物(X)最终被转化为他喷他多(如方案 6 中所示)。

[0062]



[0063] 方案 6

[0064] 通过优选在碱的存在下使用甲基化试剂,或者借助于还原甲基化(优选借助于使用甲醛或其前体和适当的还原剂的还原甲基化),可以进行胺的甲基化。

[0065] 所述甲基化试剂可以优选自碘甲烷、溴甲烷、氯甲烷、硫酸二甲酯、取代的或未取代的磺酸或苯磺酸的甲酯。

[0066] 所述碱可以是有机碱(优选三乙胺或二异丙胺)或无机碱(优选自碱土金属或碱金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)。

[0067] 所述还原剂可以优选自氢化物、氢或氢供体,优选在催化剂的存在下。

[0068] 优选地,通过使用甲醛和甲酸(即借助于 Eschweiler-Clarke 反应 [Organic Reactions 5, 301 (1949), 并入文中以供参考])进行还原甲基化反应。

[0069] 根据本发明的方法进一步包含化合物(XI)的 O-脱甲基化以产生他喷他多游离碱的反应,其可以是油的形式或者固体的形式。

[0070] 现已惊奇地发现,采用本发明的方法获得的中间体(XI)获得他喷他多游离碱,所述他喷他多游离碱可能比借助于本领域中已知的方法获得的他喷他多游离碱具有更高水平的纯度。

[0071] 因此,本发明的另一个目的构成为具有 99% 以上的纯度水平(以重量计)的他喷他多游离碱。

[0072] 由于这种高纯度水平,他喷他多游离碱可以被结晶,与现有技术中发生的情况不同。

[0073] 通过在极性非质子溶剂中(优选乙酸乙酯)溶解他喷他多游离碱,优选通过加热至介于 30°C 至溶剂的沸点温度之间的温度(更优选至大约 50°C),进而通过冷却由此获得

的溶液,可以获得所述结晶。

[0074] 可选地,通过在极性非质子溶剂中(优选乙酸乙酯)溶解他喷他多游离碱,优选通过加热至介于 30°C 至溶剂的沸点温度之间的温度(更优选至大约 50°C),并且通过将由此获得的溶液滴加到不溶解化溶液中,可以获得所述结晶。

[0075] 所述不溶解化溶剂优选为芳香族或脂肪族烃,更优选正己烷、环己烷、庚烷、石油醚、甲苯,更优选正庚烷。

[0076] 所述不溶解化溶剂(优选庚烷)可以热或冷使用。

[0077] 根据本发明,术语“热”是指不溶解化溶剂(优选庚烷)具有优选介于 30 至 90°C 之间,更优选大约 50°C 的温度。

[0078] 根据本发明,术语“冷”是指不溶解化溶剂(优选庚烷)具有优选介于 -10 至 10°C 之间,更优选大约 0°C 的温度。

[0079] 可选地,通过油的固化可以获得所述结晶,优选在环境温度下。

[0080] 因此,本发明的另一个目的构成为借助于本发明的方法获得的固体形式的他喷他多游离碱。

[0081] 本发明的另一个目的在于他喷他多游离碱的结晶形式 I。

[0082] 优选通过在极性非质子溶剂中(优选乙酸乙酯)溶解他喷他多游离碱,优选通过加热至介于 30°C 至溶剂的沸点温度之间的温度(更优选于大约 50°C),并且通过将由此获得的溶液滴加到不溶解化溶液中(优选庚烷,更优选冷庚烷),获得所述结晶形式 I。

[0083] 优选地,所述结晶形式 I 的特征在于如图 1 中所报道的 PXRD 衍射图和 / 或如图 2 中所报道的 FT-IR 分布图和 / 或如图 3 中所报道的 DSC 分布图。

[0084] 更优选地,所述结晶形式 I 的特征在于包含下列主峰:13.76、15.62、16.94、18.46、21.02、30.72 θ 的 PXRD 衍射图,和 / 或包含下列主峰:2979、2952、2867、1457、1333、1266、1094、816 cm^{-1} 的 FT-IR 分布图,和 / 或在 79.63°C 显示出一个峰且始点在 78.03°C 的 DSC 分布图。

[0085] 本发明的另一个目的在于他喷他多游离碱的结晶形式 II。

[0086] 优选通过在极性非质子溶剂中(优选乙酸乙酯)溶解他喷他多游离碱,优选通过加热至介于 30°C 至溶剂的沸点温度之间的温度(更优选至大约 50°C),并且将由此获得的溶液滴加到不溶解化溶液中(更优选热庚烷),获得所述结晶形式 II。

[0087] 优选地,所述结晶形式 II 的特征在于如图 4 中所报道的 PXRD 衍射图和 / 或如图 5 中所报道的 FT-IR 分布图和 / 或如图 6 中所报道的 DSC 分布图。

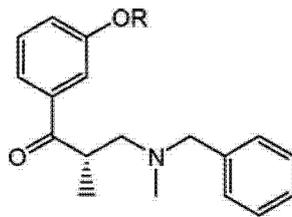
[0088] 更优选地,所述结晶形式 II 的特征在于包含下列主峰:14.44、16.08、17.18、17.42、18.82、20.82 θ 的 PXRD 衍射图,和 / 或包含下列主峰:2991、2898、1617、1328、1281、1229、1173、893 cm^{-1} 的 FT-IR 分布图,和 / 或在 88.42°C 显示出一个峰且始点在 86.81°C 的 DSC 分布图。

[0089] 本发明的另一个目的在于他喷他多游离碱的两种结晶形式 I 和 II 的混合物。

[0090] 在本发明的另一个目的表示为具有下列结构式的化合物:

[0091] -(VII')

[0092]

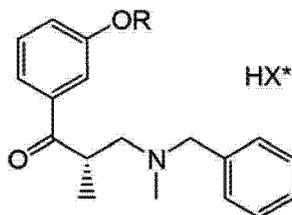


(VII')

[0093] 其中 R 是 :C₁-C₅ 烷基, 任选地由 1-3 个卤素原子取代, 或者由羧基基团取代, 所述羧基基团任选地与 C₁-C₄ 脂肪醇成酯; 或者苯基或苄基, 任选地由 1-3 个卤素原子、烷基和 / 或羧基基团取代;

[0094] -(VI') :

[0095]

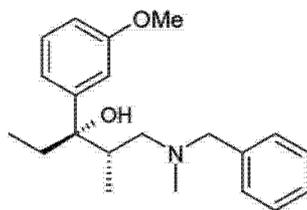


(VI')

[0096] 其中 R 是 :C₁-C₅ 烷基, 任选地由 1-3 个卤素原子取代, 或者由羧基基团取代, 所述羧基基团可能与 C₁-C₄ 脂肪醇成酯; 或者苯基或苄基, 任选地由 1-3 个卤素原子、烷基和 / 或羧基基团取代, 并且其中 HX* 是光学活性酸;

[0097] -(VIII) :

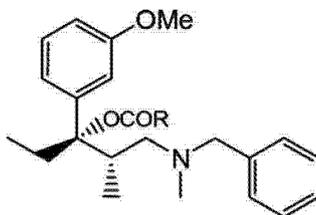
[0098]



(VIII)

[0099] -(IX) :

[0100]



(IX)

[0101] 其中 R 是 :

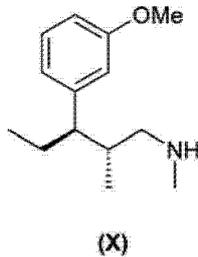
[0102] -C₁-C₅ 烷基, 任选地由 1-3 个卤素原子取代, 或者由羧基基团取代, 所述羧基基团可能与 C₁-C₄ 脂肪醇成酯; 或者

[0103] -苯基或苄基, 任选地由 1-3 个卤素原子、烷基和 / 或羧基基团取代; 优选地, R 是 :

H、CH₃、CH₂Cl、CF₃、CH₂CH₂COOH、COOR¹ (其中 R¹ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基)、苯基基团、氯苯基基团、邻羧基苯基基团。

[0104] - (X) :

[0105]



[0106] 这些化合物在根据本发明的他喷他多合成方法中作为中间体得到。

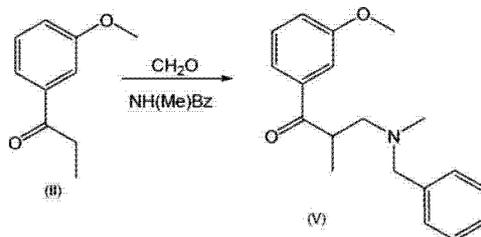
[0107] 本发明的目的还在于所述化合物(VII')、(VI')、(VIII)、(IX)、(X)中的一个或全部在根据本发明的他喷他多合成方法中作为中间体的用途。

具体实施方式

[0108] 实施例 1

[0109] 曼尼希反应 : 3-(苄基-甲基-氨基)-2-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-1-丙酮(V)的合成

[0110]



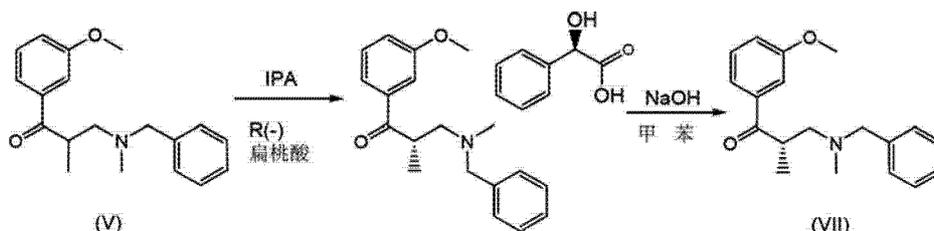
[0111] 向配备回流管、温度计和机械搅拌器的 1L 四颈烧瓶中填装下列物质 : 95 重量 % 的多聚甲醛 (19.2g, 0.638mol) 和乙腈 (300mL/234g, 5.70mol)。将混合物冷却至温度低于 10°C, 然后填装下列物质 : 97 重量 % 的 N-苄基甲胺 (77.3g, 0.638mol), 36% 的 HCl (70.9g/60.0mL, 0.70mol)。最后, 添加 99.7% 的 1-(3-甲氧基-苯基)-1-丙酮 (100g, 0.608mol)。将反应混合物于 65±5°C 加热 20-24 小时, 并且借助于 HPLC 验证该转化。反应完成后, 将溶液在真空下于 35-50°C 浓缩并且收集 200-300mL 溶剂。加入到混合物中的物质有 : 甲苯 (100mL) 和纯净水 (200mL), 并且在环境温度下进行搅拌 30 分钟。进行相分离并且将甲苯 (200mL) 添加到水相中。采用 28% 的 NaOH (大约 105g) 将 pH 值调节至 11-13。将混合物搅拌 30 分钟并进行相分离。将甲苯相在真空下于 35-45°C 蒸馏。然后添加 IPA (100mL) 并将残余的溶剂蒸馏。

[0112] 获得 201g 浅黄色油, 97% 的产率且 87% 的 HPLC 纯度。由此获得的油按照原样用于随后的步骤。

[0113] 实施例 2

[0114] 拆分 : (S)-3-(苄基-甲氨基)-2-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-1-丙酮(VII)的合成

[0115]

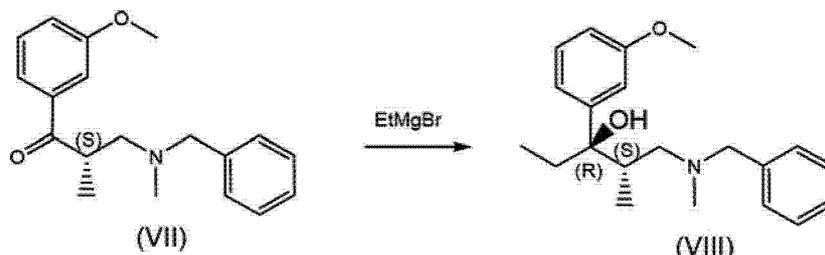


[0116] 向 1L 四颈烧瓶中填装下列物质：来自于前述步骤的 3-(苄基-甲基-氨基)-2-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-1-丙酮、R(-)扁桃酸(93g, 0.608mol)和 IPA (650mL)。将悬浮液于 15-25℃ 搅拌, 直至达到完全溶解。该反应于 15±5℃ 搅拌 48 小时, 然后于 4±4℃ 搅拌 2 小时。将该固体过滤, 并采用 3x60mL 的 IPA 洗涤悬浮液。将产物在真空下于 40-45℃ 干燥。获得 150g 无色固体(ee 为 98.2% 的 S 对映异构体)。将产品悬浮于 450mL 水中, 并在搅拌下, 采用 28% 的 NaOH (大约 36.0g) 将 pH 调节至 10-12。然后填装甲苯(450mL)。进行相搅拌 30-60 分钟, 然后将其分离。在无水处理 (anhydriification) 之后, 将有机相过滤, 然后在真空下于 35-45℃ 浓缩, 直至获得无色油。

[0117] 获得作为无色油的 98 克 (S)-3-(苄基-甲基-氨基)-2-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-1-丙酮。

[0118] 实施例 3

[0119] (2S, 3R)-1-(苄基甲氨基)-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-戊醇(VIII) 的合成
[0120]

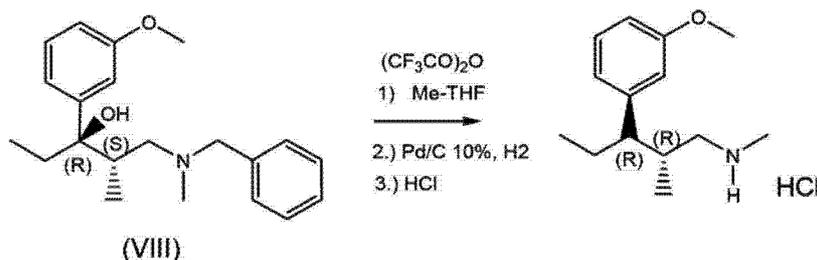


[0121] 在氮气气氛下, 向配备回流管、温度计和机械搅拌器的 500mL 四颈烧瓶中填装乙基溴化镁溶液(125mL, Me-THF 中为 1M, 0.125mol)。于 10-35℃, 在大约 60 分钟之内, 将 (S)-3-(苄基-甲基-氨基)-1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-1-丙酮(18.5g, 0.0623mol) 在 10mL 的 Me-THF 中的溶液滴加到该溶液中。将混合物于 25-30℃ 搅拌 2-3 小时。借助于 HPLC 验证该转化(>99%)。将反应冷却至 4℃, 然后通过缓慢添加 10% 的硫酸氢铵溶液(75mL) 来洗涤。将有机相在真空下于 45-60℃ 浓缩成油。

[0122] 获得浅黄色油, 其按照原样用于随后的步骤。

[0123] 实施例 4

[0124] (2R, 3R)-3-(3-甲氧基苯基)-N,N,2-三甲基-1-戊胺 2 盐酸盐(VII) 的合成
[0125]



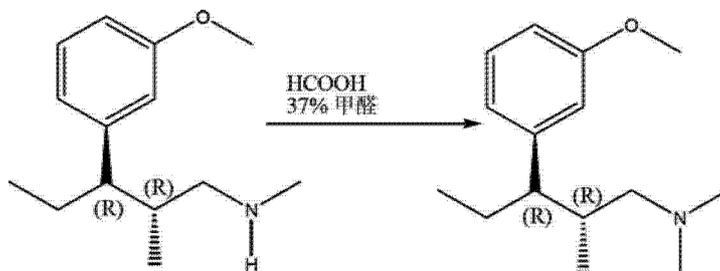
[0126] 将在前述步骤中获得的油:(2S, 3R)-1-(苄基甲氨基)-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-戊醇溶解在 80mL 的 Me-THF 中。保持温度 <40 °C, 添加三氟乙酸酐(13.08g, 0.0623mol)。将混合物加热至 35-45°C 进行 2-3 小时, 并借助于 HPLC 控制验证该转换。将混合物冷却至环境温度, 并在氮气气氛中添加无水 Pd/C (2.0g)。然后将混合物在 20-35°C 的温度下放置在 3-6 巴的氢气气氛中 16-24 小时, 并将化合物残留物 (IX) ≤ 1.0% 认为是反应完成。滤除催化剂并采用 10mL 的 Me-THF 洗涤。将纯净水 (30mL) 添加到溶液中。然后借助于添加 28% 的 NaOH, 将 pH 值调节至 10-12。进行相分离, 将有机相在真空下于 45-50°C 浓缩成油, 然后采用庚烷 (30mL) 稀释。搅拌 4 小时, 形成沉淀物, 将其过滤并随后采用母液和庚烷 (10mL) 洗涤。将固体在真空下于 45°C 干燥, 直至达到恒重。

[0127] 获得的产物是白色固体, 其具有由起始化合物 (VII) 计算出的 60-80% 的产率 (mp=140.6°C, HPLC 纯度 =97%)。

[0128] 实施例 5

[0129] (3R, 3R)-[3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊基]-二甲基-胺 2 盐酸盐的合成

[0130]

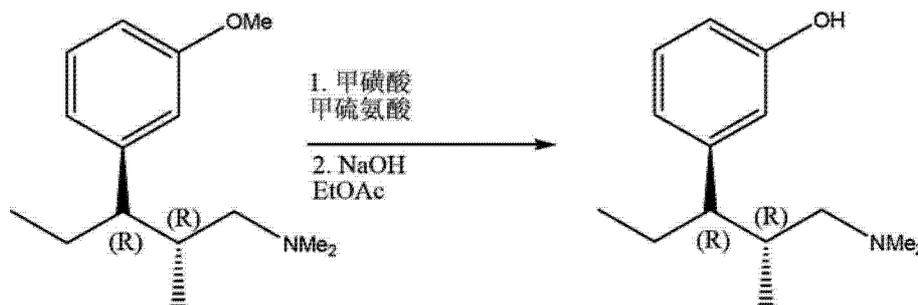


[0131] 向配备回流管、温度计和机械搅拌器的 1L 四颈烧瓶中填装下列物质: 98% 的甲酸 (2.8g, 0.06mol), 并且其被冷却至 10°C 以下。向已冷却的溶液中填装下列物质: (3R, 3R)-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊基-甲基-胺 (6.1g, 0.028mol)。向该溶液中填装 37% 的甲醛 (2.9g, 0.036mol)。将反应搅拌并加热至 90-95°C 进行 3-4 小时。反应完成后, 将混合物冷却至 20-25°C, 并填装纯净水 (30mL)。采用 28% 的 NH₄OH (大约 10g) 将 pH 值调节至 9-10。采用 3-戊酮 (30mL) 提取产品。将有机相在真空下于 45-50°C 浓缩成油, 然后采用 3-戊酮 (50mL) 稀释, 并冷却至 20-25°C。向该溶液中吹入下列物质: HCl 气体 (1.1g, 0.03mol), 并将所得悬浮液搅拌 2-3 小时。将结晶化产物过滤, 并最终采用丙酮 (2x15mL) 洗涤。获得作为结晶固体的产物, 具有 98% 的 HPLC 纯度 (6.5g, 大约 90% 的产率)。

[0132] 实施例 6

[0133] (1R, 2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲氧基丙基)-苯酚(他喷他多)的合成

[0134]



[0135] 将 (2R, 3R)-3-(3-甲氧基苯基)-N,N,2-三甲基-1-戊胺盐酸盐 (6.0g, 0.022mol)

溶解在 28mL 的甲磺酸中,并向溶液中添加甲硫氨酸(4.7g,0.031mol)。将反应在 75-80°C 的温度下搅拌 16-20 小时。然后将其冷却至 15-25°C 并在该温度下缓慢添加下列物质:纯净水(20mL)。借助于添加 28% 的 NaOH (大约 35mL),将 pH 值调节至 10-11,保持温度低于 50°C。然后,将乙酸乙酯(30mL)添加到混合物中。然后将混合物搅拌 30 分钟并分离有机相。将深色的有机相在硅胶平板上过滤并采用 30mL 的乙酸乙酯洗涤。获得黄色透明溶液。在真空下除去溶剂,获得大约 5.5g 的油,其在环境温度下放置而固化。

[0136] 实施例 7

[0137] (1R, 2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲氧基丙基)-苯酚的结晶

[0138] A:从乙酸乙酯中结晶

[0139] 将在实施例 6 中获得的产物的一部分于 50°C 溶解在最小量的乙酸乙酯中并冷却至环境温度,获得固体,过滤并干燥。得到的固体在 DSC 中显示出在 79.63°C 的一个峰且始点在 78.03°C 以及在 88.42°C 的一个峰且始点在 86.81°C。

[0140] B:从冷庚烷中结晶

[0141] 将在实施例 6 中获得的产物的一部分于 50°C 溶解在最小量的乙酸乙酯中并滴加到 30mL 的 0°C 庚烷中。在搅拌下,将获得的固体保持在悬浮液中,过滤并干燥。得到的固体在 DSC 中显示出在 79.63°C 的一个峰且始点在 78.03°C。

[0142] C:从热庚烷中结晶

[0143] 将在实施例 6 中获得的产物的一部分于 50°C 溶解在最小量的乙酸乙酯中并滴加到 30mL 的 50°C 庚烷中。在搅拌下,将获得的固体保持在 50°C 悬浮液中,过滤并干燥。得到的固体在 DSC 中显示出在 88.42°C 的一个峰且始点在 86.81°C。

[0144] D:通过油的固化结晶

[0145] 将在实施例 6 中获得的产物的一部分在环境温度下保持数天。得到的固体在 DSC 中显示出在 79.63°C 的一个峰且始点在 78.03°C 以及在 88.42°C 的一个峰且始点在 86.81°C。

[0146] 实施例 8

[0147] (1R, 2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲氧基丙基)-苯酚盐酸盐的结晶

[0148] 将在实施例 6 中获得的油的一部分在 20-25°C 的温度下溶解在 2-丁酮(40mL)中。添加下列物质:纯净水(0.3mL,0.0167mol),三甲基氯硅烷(1.2g)。沉淀出盐酸盐产物并将悬浮液在搅拌下于 20-25°C 保持 4 小时。最终,将固体过滤,并在真空下于 30-40°C 干燥。

[0149] 获得 4.2g 的产物,具有 >99.8% 的 HPLC 纯度。摩尔产率:74.5%。

结晶形式 I 的PXRD

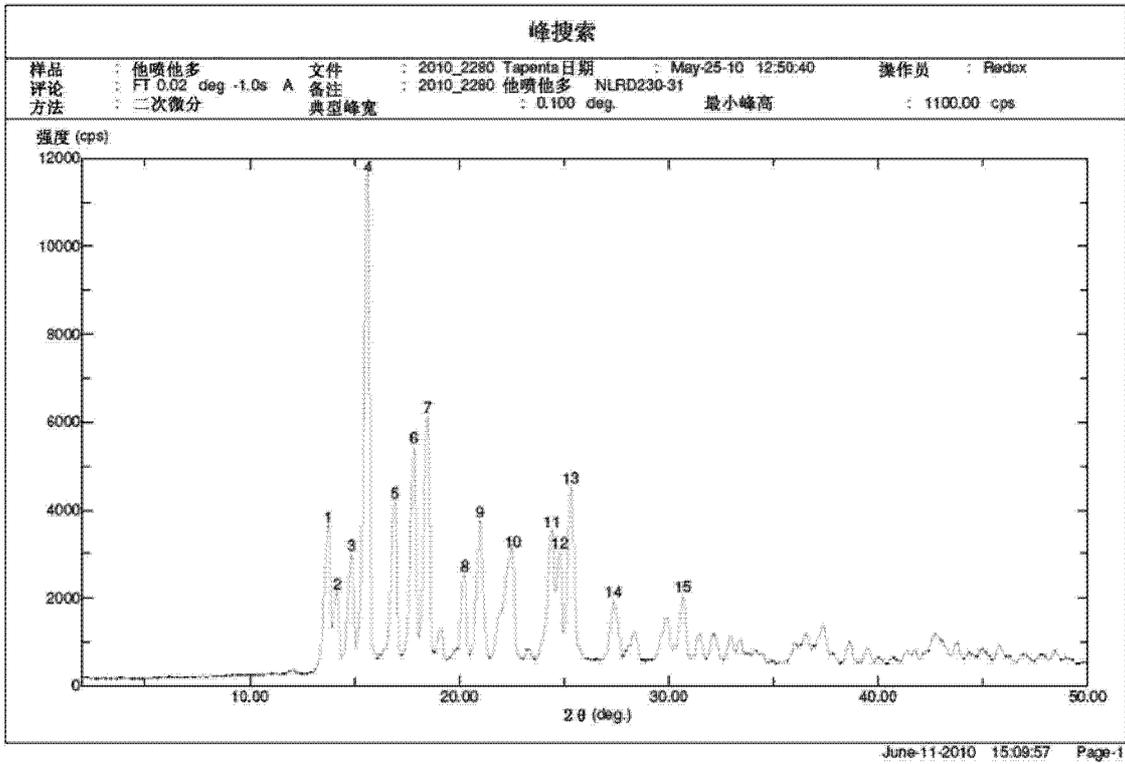


图 1

结晶形式 I 的 FT-IR

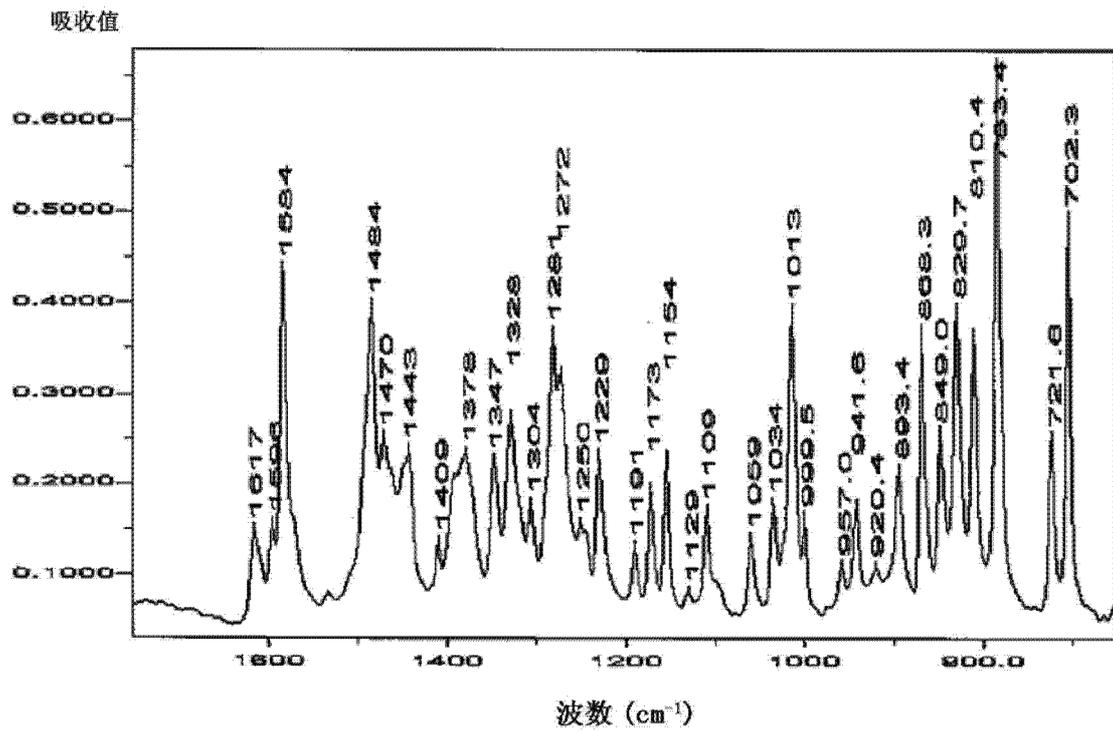
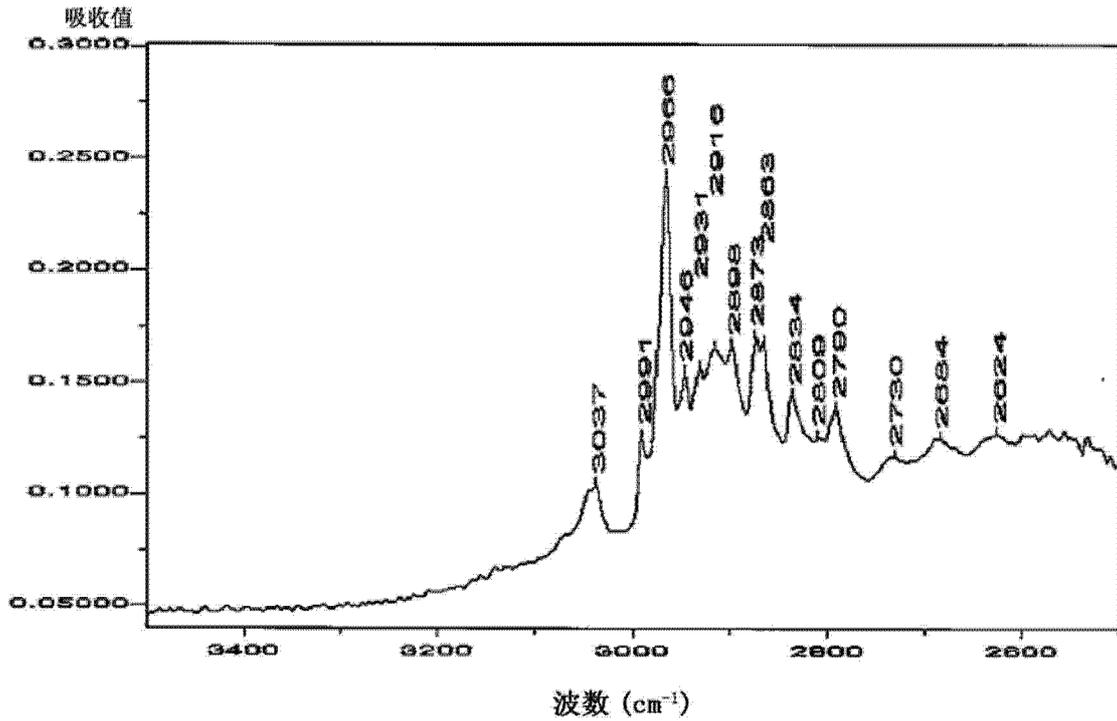
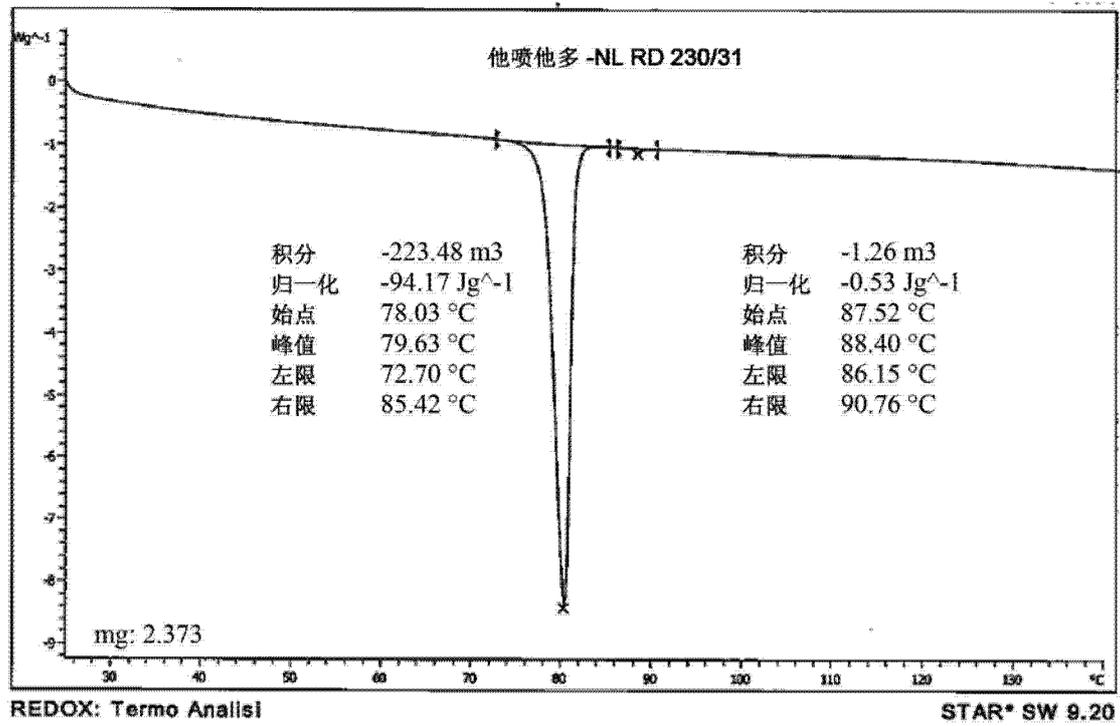


图 2

结晶形式 I 的 DSC



热分析法[Termo analsi=Thermal Analysis]

图 3

结晶形式 II 的 PXRD

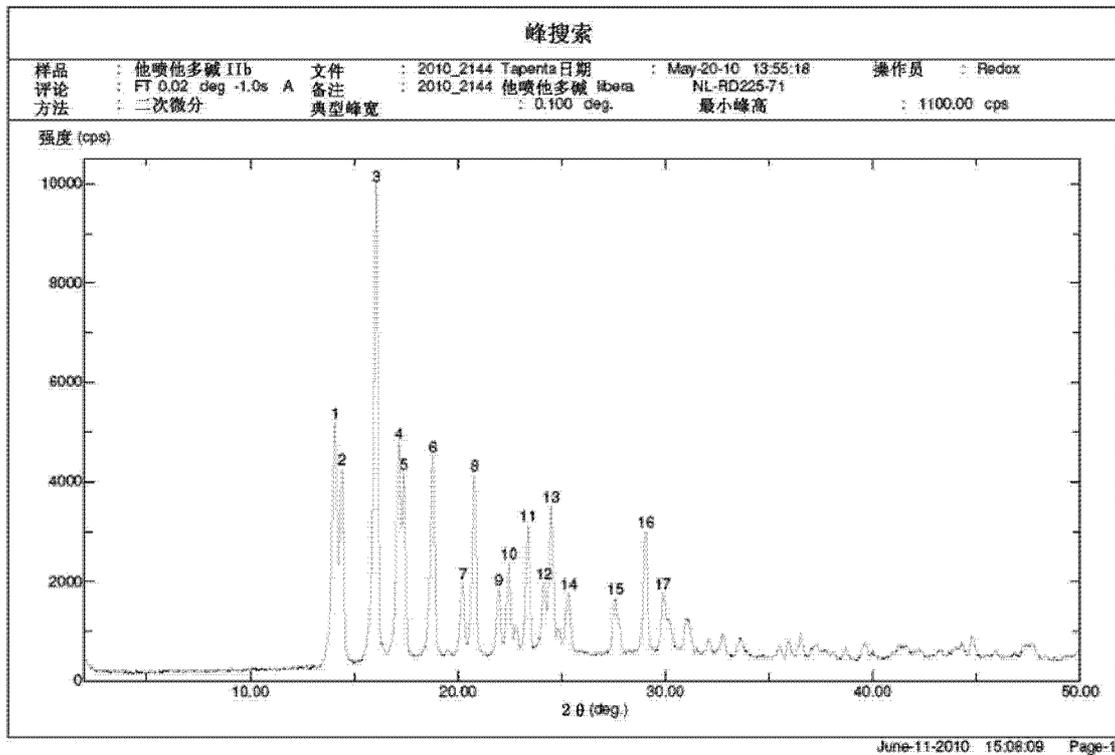


图 4

结晶形式 II 的 FT-IR

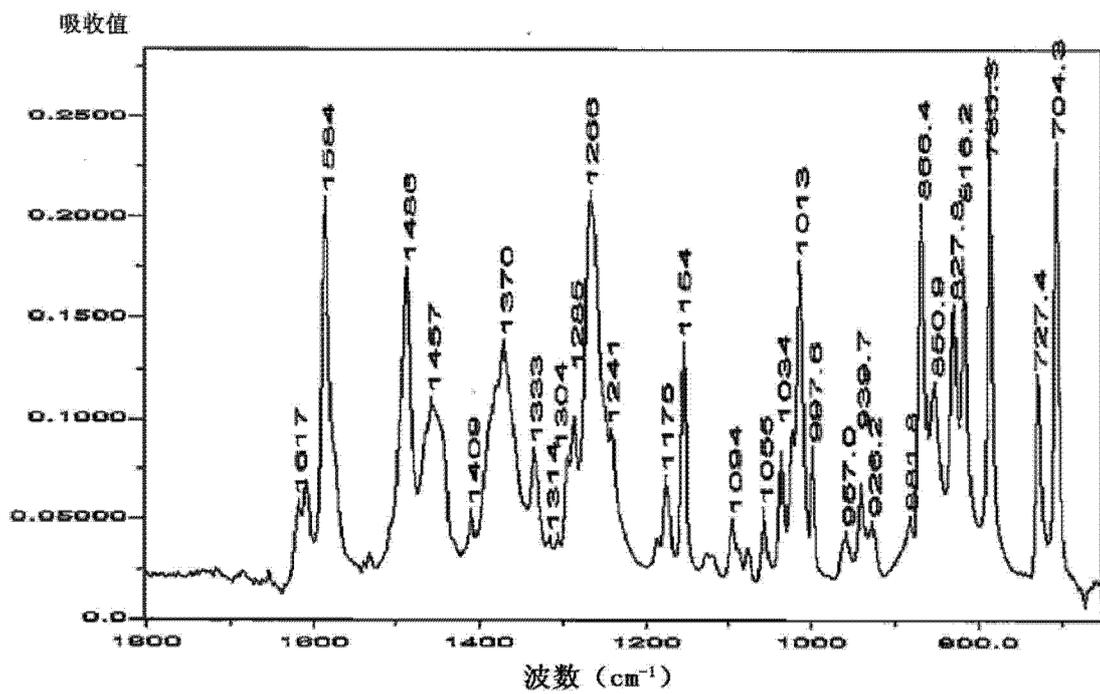
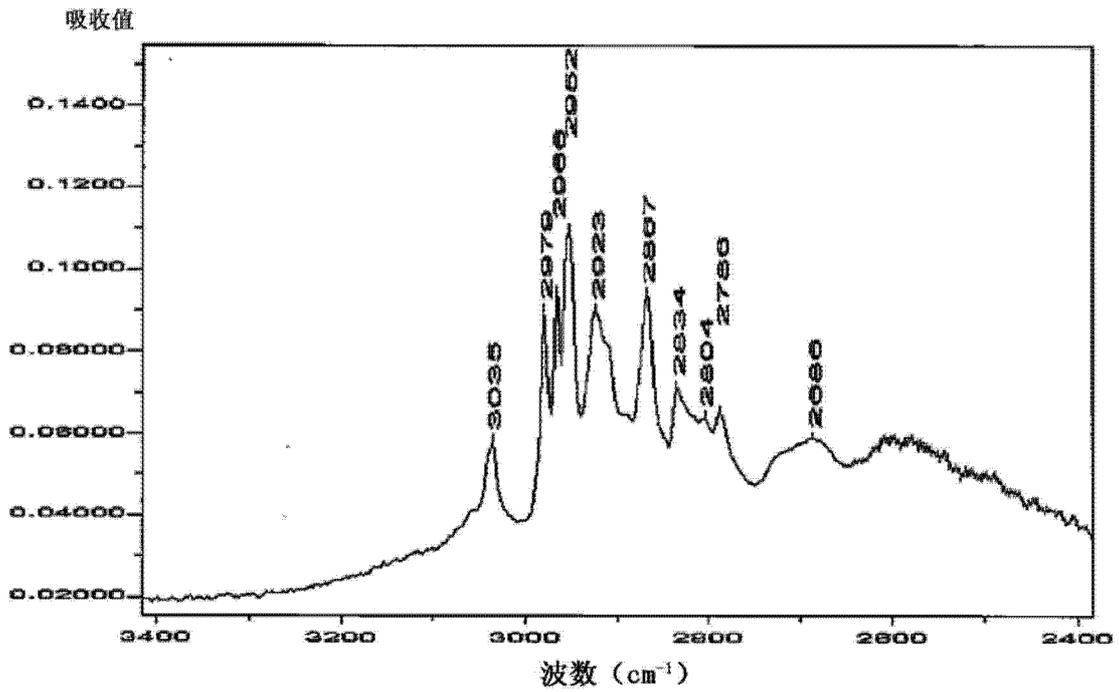
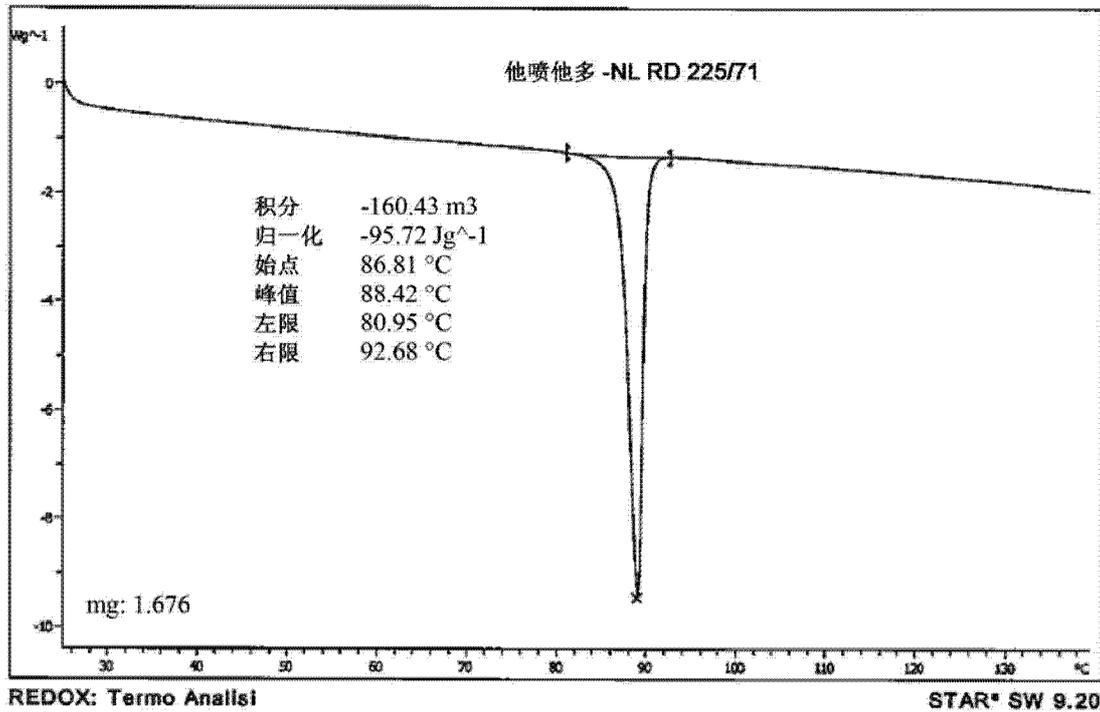


图 5

结晶形式 II 的 DSC



热分析法[Termo analsi=Thermal Analysis]

图 6