

[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 02813998.4

[51] Int. Cl.

C07D 307/87 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年2月4日

[11] 授权公告号 CN 100457746C

[22] 申请日 2002.7.12 [21] 申请号 02813998.4

[30] 优先权

[32] 2001.7.13 [33] DK [31] PA200101101

[32] 2001.12.11 [33] DK [31] PA200101851

[32] 2001.12.11 [33] DK [31] PA200101852

[86] 国际申请 PCT/DK2002/000491 2002.7.12

[87] 国际公布 WO2003/006449 英 2003.1.23

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.12

[73] 专利权人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 M·贝赫索默 O·尼尔森

H·彼得森 H·阿马迪安

H·彼得森 P·布罗森 F·盖泽

J·李 G·科克斯

O·达普雷蒙特 C·苏托伊

S·P·阿森扎 S·哈里哈兰

U·奈尔

[56] 参考文献

US4943590A 1990.7.24

US4136193A 1979.1.23

EP0563388A1 1993.6.10

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 马崇德

权利要求书 4 页 说明书 14 页

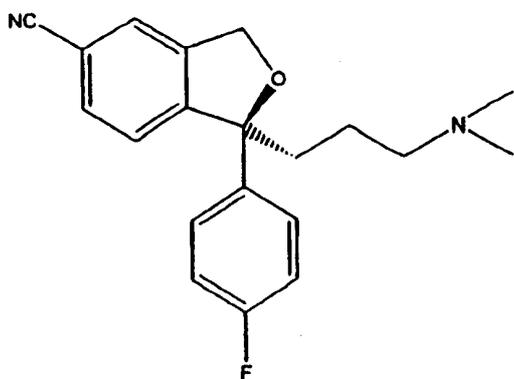
[54] 发明名称

思特芬姆的制备方法

[57] 摘要

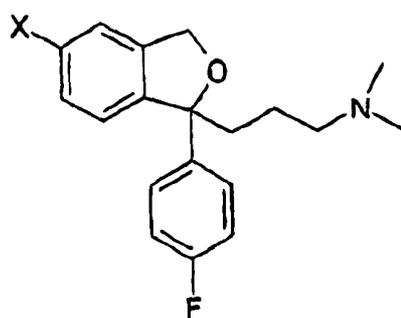
本发明提供了制备思特芬姆的新方法。该方法包括应用手性固定相例如 Chiralpak™ AD 或 Chiralcel™ AD 色谱法分离氰酞氟苯胺或氰酞氟苯胺制备中间体的对映异构体。还提供了通过所述方法制备的用于思特芬姆合成的新的手性中间体。

1. 制备具有下式的思特芬姆或者其药学可接受加成盐的方法



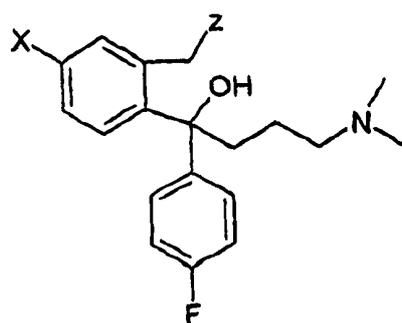
(III)

包括分离式 (V) 或 (VI) 的化合物的对映异构体,



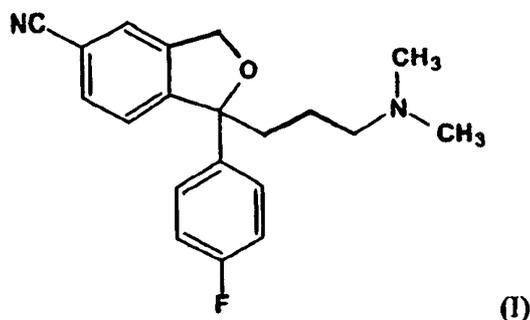
(V)

其中通式 (V) 中的X是卤素, 或



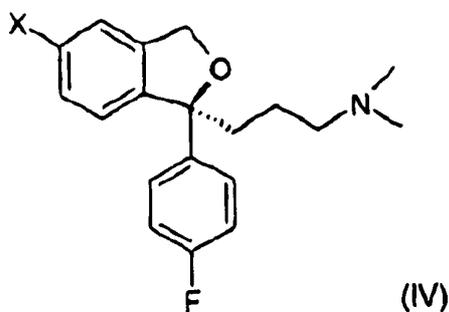
(VI)

其中通式 (VI) 中的 X 是氰基或卤素, 以及 Z 是羟基,
 所述式 (V) 或 (VI) 的化合物是式 (I) 氰酞氟苯胺制备中的
 的中间体化合物



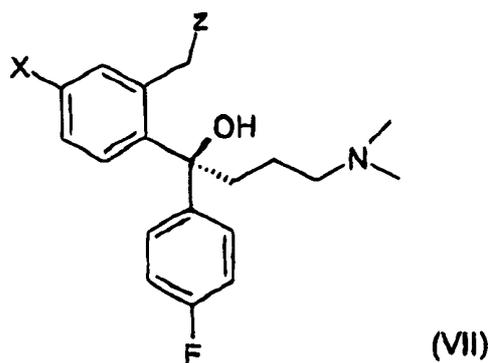
特征在于所述对映异构体的分离是通过使用用于色谱法的手性固定相的对映异构体液相色谱分离法进行的, 其中:

a) 使用用于色谱法的手性固定相进行液相色谱分离法分离式 (V) 化合物的对映异构体, 所述手性固定相是经硅胶支持的纤维素衍生物, 其中大部分的羟基被氨基甲酸 3,5-二甲基苯酯取代, 得到式 (IV) 对映异构体



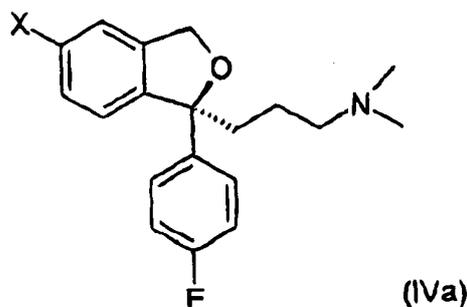
接下来将式 (IV) 化合物中的 X 基团转换为氰基, 然后分离恩特芬姆或其药学可接受的盐; 或

b) 使用用于色谱法的手性固定相进行液相色谱分离法分离式 (VI) 化合物的对映异构体, 所述手性固定相是经硅胶支持的直链淀粉衍生物, 当分离式 VI 的对映异构体时, 其中大部分的羟基被氨基甲酸 3,5-二甲基苯酯取代, 得到式 (VII) 对映异构体



其中X是氰基或卤素，

接下来将Z基团转换成离去基团以及使所得的化合物环合，形成式 (IVa) 化合物



其中X是氰基或卤素，以及在X不是氰基的情况下，接下来将式 (IV) 化合物的X基团转换成氰基，然后分离思特芬姆或其药学可接受的盐。

2. 根据权利要求1的方法，其中式 (VI)、(VII) 和 (IVa) 中的基团X是氰基。

3. 根据权利要求1的方法，其中基团X是溴。

4. 根据权利要求1-3任一项的方法，特征在于所述包括其中大部分羟基被氨基甲酸3,5-二甲基苯酯取代的经硅胶支持的直链淀粉衍生物的手性固定相是Chiralpak™ AD。

5. 根据权利要求1-3任一项的方法，特征在于所述包括其中大部分羟基被氨基甲酸3,5-二甲基苯酯取代的经硅胶支持的纤维素衍生物的手性固定相是Chiralcel™ OD。

6. 根据权利要求1-3任一项的方法，特征在于所述纤维素或直

链淀粉衍生物吸附在硅胶上。

7. 根据权利要求1-3任一项的方法，特征在于色谱分离法是连续色谱法。

8. 根据权利要求1-3任一项的方法，其中通过使式(IV)的化合物与CuCN反应而将其中X是卤原子的式(IV)的化合物转化为思特芬姆，接着纯化或分离思特芬姆或者其药学可接受盐。

9. 根据权利要求1-3任一项的方法，其中通过使式(IV)的化合物在钨催化剂的存在下与氰化物源反应而将其中X是卤原子的式(IV)的化合物转化为思特芬姆，接着纯化或分离思特芬姆或者其药学可接受盐。

10. 根据权利要求1-3任一项的方法，其中通过使式(IV)的化合物在镍催化剂的存在下与氰化物源反应而将其中X是卤原子的式(IV)的化合物转化为思特芬姆，接着纯化或分离思特芬姆或者其药学可接受盐。

11. 根据权利要求8的方法，其中X是溴。

12. 根据权利要求9的方法，其中X是溴。

13. 根据权利要求10的方法，其中X是溴。

14. 根据权利要求7的方法，特征在于色谱分离法是模拟流动床技术。

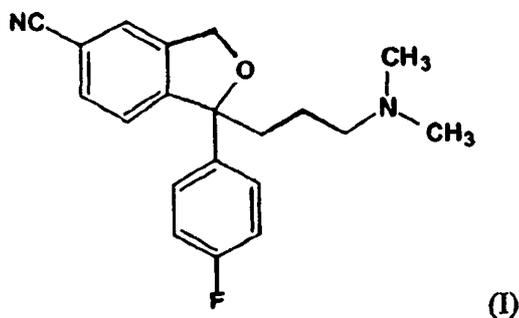
思特芬姆的制备方法

技术领域

本发明涉及化合物思特芬姆(escitalopram)的制备,思特芬姆是公知的抗抑郁药氟酞氟苯胺的 S-对映异构体,即(S)-1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃-腈,或者用于药物制剂制备的其药学可接受盐。

背景技术

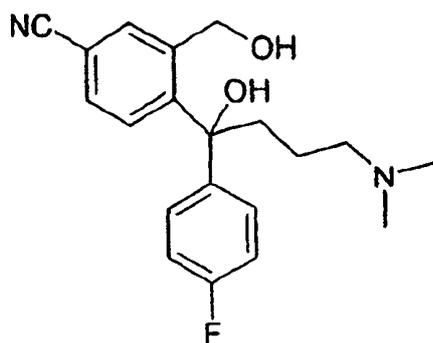
氟酞氟苯胺是现在已经上市几年的公知的抗抑郁药,具有下面的结构:



它是选择性中心作用血清素(5-羟基色胺;5-HT)再吸收抑制剂,因此具有抗抑郁活性。

在 DE 2,657,013 中第一次公开氟酞氟苯胺,相应于 US 4,136,193。这篇专利文献概述了通过在合适的溶剂中与氰化亚铜反应从相应的 5-溴-衍生物制备氟酞氟苯胺的方法。WO 0011926 和 WO 0013648 中公开了通过用氰基置换 5-卤原子或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, n 是 0-8, 制备氟酞氟苯胺的其它方法。

例如美国专利 No 4,650,884 公开了式 II 的二醇,4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苄腈,和它在氟酞氟苯胺的制备中作为中间体的用途。



(II)

美国专利 No 4,943,590 中公开了思特芬姆, 二醇 II 的对映异构体和它们的制备方法。公开过获得思特芬姆的两条途径, 两条途径都是以外消旋二醇 II 起始的。在第一条途径中, 二醇 II 与对映异构体酸衍生物, 例如 (+) 或 (-)- α -甲氧基- α -三氟甲基-苯基乙酰氯, 反应, 生成非对映体酯, 通过 HPLC 或分级结晶将它们分离, 具有右旋立体化学的酯被对映选择性地转化为思特芬姆。在第二条途径中, 通过使用对映体纯酸例如 (+)-二-对-甲苯酰酒石酸的立体选择性结晶而将二醇 II 分离成对映异构体, 其中二醇 II 的 S-对映异构体被对映选择性转化为思特芬姆。这两条途径涉及消耗昂贵的对映异构体纯的试剂并且给出相对低产率, 导致它们在经济上和环境中在工业生产上是不可行的。美国专利 No 4,943,590 还公开了氟酞氟苯胺的药学作用的立体选择性, 即 S-对映异构体保留的 5-HT-再吸收抑制作用, 和相应的, 所述对映异构体的抗抑郁作用。思特芬姆目前已经被开发为抗抑郁药。因此, 预期思特芬姆的改进的制备方法。

本领域技术人员公知一些情况下通过液相色谱使用手性固定相可以分离两种对映异构体。通过对在所研究的对映异构体对的分离中有效的对映异构体有效的手性固定相筛选发现手性固定相, 并且总是有效的适合目的的手性固定相。

常规液相色谱是消耗大量溶剂的间歇式方法, 对于工业化生产一般不是经济可行的。本领域技术人员公知色谱分析方法, 它的优点在于是连续的并且一般消耗减少量的溶剂。模拟流动床 (SMB) 色谱法是这样一种连续色谱法。

EP 563,388 公开了一种模拟流动床 (SMB) 色谱法, 其中旋光活性

化合物的对映异构体被分离并且固定相包括手性材料例如纤维素酯包被的硅胶。

因此,期望在氰酞氟苯胺或者是制备氰酞氟苯胺的中间体的化合物的对映异构体的分离中有效的手性固定相。

先前没有人预想到手性固定相在分离给定的一对对映异构体中是有效的之方法。通过从大量可利用的手性固定相经艰苦试验选择手性固定相发现用于分离对映异构体对的手性固定相。

本发明的目的

本发明的目的是提供用于分离氰酞氟苯胺或者是制备氰酞氟苯胺的中间体化合物的对映异构体的新的经济可行的色谱法。

本发明的另一个目的是提供用于制备氰酞氟苯胺的新的任选被拆分的中间体。

发明概述

根据这里使用的,术语'对映异构体的分离'和'分离成对映异构体'指得到两种或多种级分,其中两种对映异构体之间的比例偏离 1:1 的任何方法。术语'光学可拆分的'指任何这样的方法的产物。

根据这里使用的,术语'纯度'意思是以对映异构体过量百分比测定的对映异构体纯度(ee)。

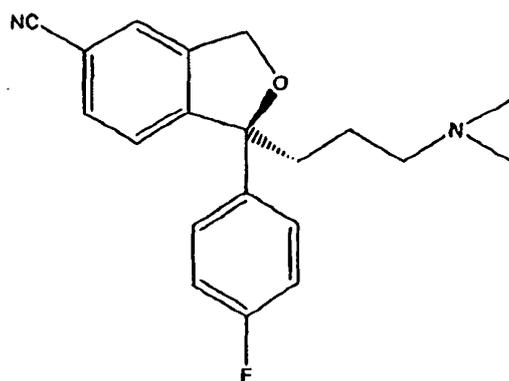
根据这里使用的,术语'碳水化合物衍生物'意思是指主要能通过另一个取代基取代一个或多个羟基并且保持立体化学结构完整而从碳水化合物衍生的任何化合物。

根据这里使用的,术语'用于制备思特芬姆的中间体'和'氰酞氟苯胺制备中的中间体化合物'意思是用于思特芬姆制备的任何公知的方法中的任何中间体。

在本申请上下文中,如果没有指明立体化学,则手性化合物的结构式指外消旋体。

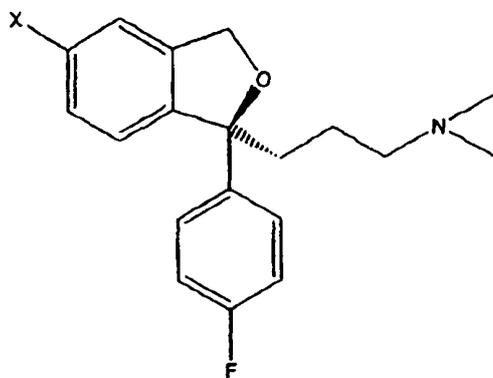
艰苦实验现在发明了使用手性固定相通过色谱法制备氰酞氟苯胺的新的本发明方法,包括分离氰酞氟苯胺的对映异构体,或者制备氰酞氟苯胺的中间体。

因此,本发明涉及制备具有下式的 思特芬姆 的新的方法



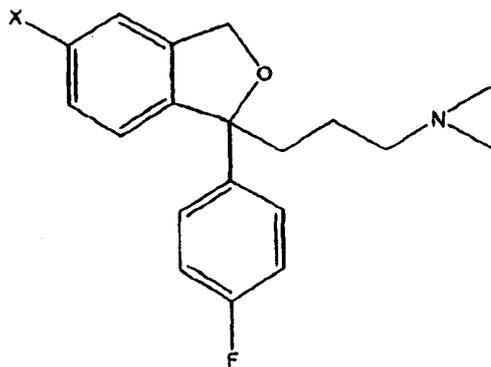
(III)

包括制备下式化合物:



(IV)

其中 X 是氰基, 卤原子或通过下式的外消旋化合物的色谱法通过光学拆分而可以被转化为氰基的任何其他基团

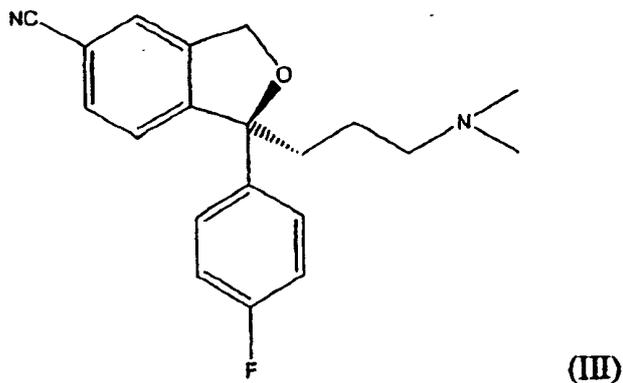


(V)

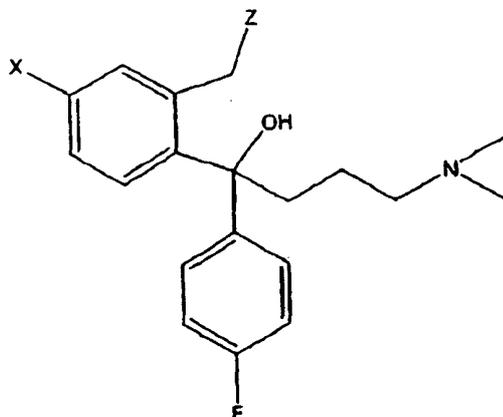
其中 X 如上定义; 如果 X 不是氰基, 则然后将 X 转化为氰基, 然后分离恩特芬姆 或者其药学可接受盐。

在本发明的一个优选的实施方案中, 使用手性固定相通过色谱法将氰酞氟苯胺分离为它的对映异构体。

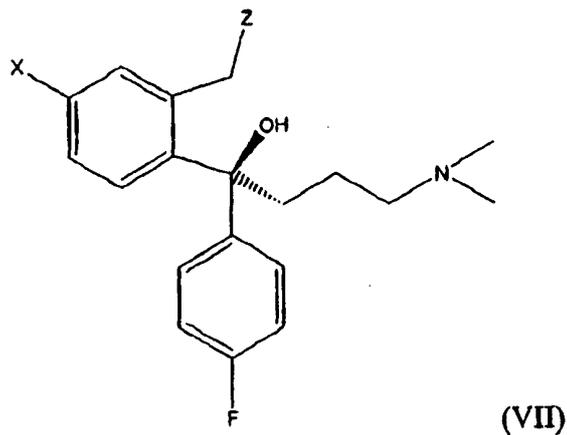
因此，本发明涉及制备具有下式的思特芬姆 的新方法



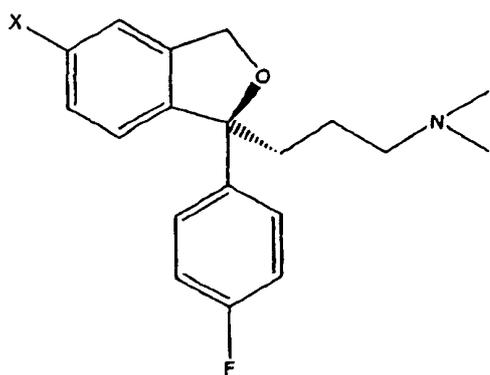
包括通过色谱法光学拆分下式的化合物



其中 X 是氰基，卤原子或可以被转化为氰基的任何其他基团并且 Z 是羟基或离去基团，形成下式的化合物



如果 Z 是 OH，基团 Z 转化为离去基团，然后将其中 Z 是离去基团的得到的式 (VII) 的化合物环合，形成下式的化合物

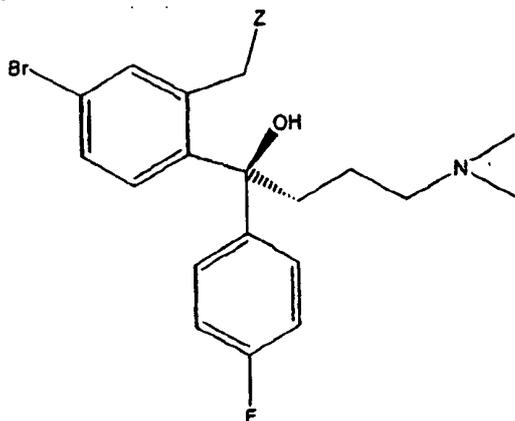


(IV)

其中 X 如上定义, 如果 X 不是氰基, 则接着将式 (III) 的化合物中的基团 X 转化为氰基, 接着分离思特芬姆 或者其药学可接受盐。

在本发明另一个优选的实施方案中, 利用手性固定相技术通过色谱法将中间体二醇 II4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苄腈分离成它的对映异构体。通过本领域公知的方法可以将获得的 (S)-4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苄腈转化成 思特芬姆, 例如根据 US 4, 943, 590 所述用对甲苯磺酰氯和碱例如三乙胺处理。

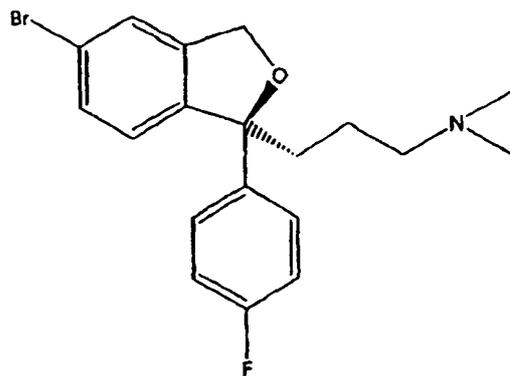
本发明还涉及具有下式的中间体



(VIII)

其中 Z 如上定义。

在另一个实施方案中, 本发明涉及具有下式的 5-Br-氰酞氟苯胺的 S-对映异构体



(LX)

或者其盐。

应用手性固定相通过液相色谱法或超临界色谱法或次临界色谱法可以拆分式(V)和(VI)的外消旋化合物。

手性固定相可以包括光学活性高分子，例如多糖衍生物，例如纤维素或直链淀粉的酯或氨基甲酸酯，聚丙烯酸酯衍生物(例如甲基丙烯酸酯衍生物，象聚(甲基丙烯酸三苯基甲酯))或聚酰胺衍生物，具有不对称或双对称链的蛋白质(与二氧化硅键合的牛血清白蛋白，与醛二氧化硅共价键合的纤维素酶)，其侧链中具有不对称中心的聚合物。

另一种可能性是包括具有光学拆分可能性的低分子量化合物的手性固定相，例如冠醚(二氧化硅上(S)或(R)-18-冠-6-醚)和环糊精衍生物(与二氧化硅键合的 α 环糊精)。

手性固定相可以包括的其他重要手性分离因素是氨基酸及其衍生物，氨基酸的酯或酰胺，乙酰化氨基酸和寡肽。

另一种可能性是微粒多糖材料，例如微晶纤维素三乙酸盐。

用于分离对映异构体的包括多糖衍生物和聚酰胺的手性固定相描述于 EP 0 147 804, EP 0 155 637, EP 0 157 365, EP 0 238 044, WO 95/18833, WO 97/04011, EP 0656 333 和 EP 718 625。

用于分离旋光对映异构体的多糖颗粒描述于 EP 0706 982。

优选地，手性固定相包括碳水化合物衍生物，更优选多糖衍生物，最优选直链淀粉或纤维素衍生物。

合适地，吸附在硅胶上的多糖带有基团，象苯基氨基甲酰基，3,5-二甲基-苯基氨基甲酰基，4-氯代苯基氨基甲酰基，3,5-二氯-苯基氨基甲酰基，乙酰基，苯甲酰基，肉桂酰基，4-甲基-苯甲酰基或 S- α -苯乙基氨基甲酰基。

优选地,碳水化合物包括氨基甲酸苯酯取代基,其任意地可以被一个或多个 C₁₋₄ 烷基优选甲基取代。

手性化合物,其是固定相手性分离要素,可以适当地吸附在载体上,例如硅胶。

合适地,手性固定相是 Chiralpak™ AD, 硅胶支持的其中大多数羟基被氨基甲酸 3,5-二甲基苯酯取代的直链淀粉衍生物,或 Chiralcel™ OD, 硅胶支持的其中大多数羟基被氨基甲酸 3,5-二甲基苯酯取代的纤维素衍生物。Chiralpak™ AD 和 Chiralcel™ OD 都是从 Daicel Chemical Industries Ltd. 获得的。

包括直链淀粉氨基甲酸苯酯衍生物的手性固定相特别适合式 (VI) 的化合物的拆分。这样的手性固定相的例子是 Chiralpak™ AD。

包括纤维素氨基甲酸苯酯衍生物的手性固定相特别适合式 (V) 的化合物的拆分。这样的手性固定相的例子是 Chiralcel™ OD。

取代基 X 的性质对化合物的拆分影响极小,因为它远离手性中心。

任何液相色谱分离方法都可以用于对映异构体的分离。优选地,色谱分离方法包括连续色谱技术,合适地,模拟流动床技术。

洗脱剂一般选自乙腈,醇类,例如甲醇,乙醇或异丙醇,和烷烃,例如环己烷,己烷或庚烷,和它们的混合物。洗脱剂中也可以加酸,例如甲酸,乙酸和三氟乙酸和/或碱,例如二乙胺,三乙胺,丙胺,异丙胺和二甲基-异丙基-胺。

或者,可以使用含有改性剂的超临界或次临界二氧化碳作为洗脱剂。改性剂选自低级醇类,例如甲醇,乙醇,丙醇和异丙醇。可以加入胺,例如二乙胺,三乙胺,丙胺,异丙胺和二甲基-异丙基-胺和任意地一种酸,例如甲酸,乙酸和三氟乙酸。

合适地,使用的色谱法是液相色谱法。

根据本发明这个实施方案的合适的洗脱剂是乙腈。

根据本发明这个实施方案的另一种合适的洗脱剂是异己烷和异丙醇的混合物。合适的混合物含有异己烷 98% vol 和异丙醇 2% vol。

根据本发明的另一种合适的洗脱剂是含有 10% vol 甲醇和 0.5% vol 二乙胺和 0.5% vol 三氟乙酸的超临界和次临界二氧化碳。

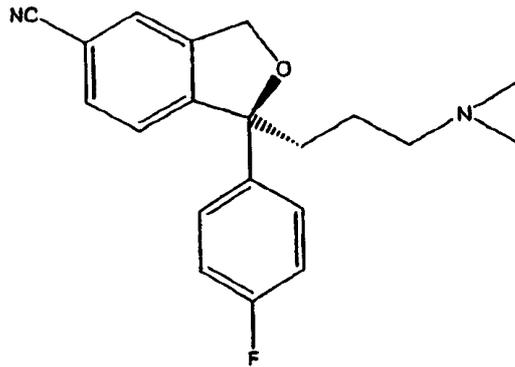
本发明的一个实施方案包括新的光学拆分的用于制备思特芬姆的中间体。

当式(VII)的化合物中 Z 是 OH 时, 醇基, Z, 可以被转化为合适的离去基团例如磺酸酯或卤化物。前者通过与磺酰基卤化物反应进行, 例如甲磺酰氯和对-甲苯磺酰氯。后者通过与卤化试剂反应来实现, 例如亚硫酸氯或三溴化磷。

然后通过惰性有机溶剂中用碱处理可以进行其中 Z 是离去基团例如磺酸酯或卤原子的式(VII)的化合物的环合, 所述碱是例如 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 或者其他烷氧化物, NaH 或者其他氢化物, 三乙胺, 乙基二异丙基胺或吡啶, 所述惰性有机溶剂是例如四氢呋喃, 甲苯, DMSO , DMF , 叔丁基甲基醚, 二甲氧基乙烷, 二甲氧基甲烷, 二 烷, 乙腈或二氯甲烷。

环合类似于 US 4,943,590 中描述的方法。

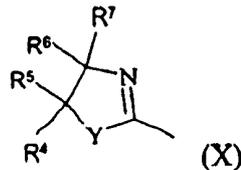
通过下面描述的多种方法, 可以将式(IV)的化合物转化为具有下式的恩特芬姆



(III)

如上所述, 式(IV)的化合物中 X 可以是氰基, 卤原子, 优选氯或溴, 或者可以被转化为氰基的任何其他化合物。

这样的可以被转化为氰基的其它基团, X, 可以选自 CF_3 -(CF_2)_n- SO_2 -O-, 其中 n 是 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR¹, -COOR², -CONR²R³, 其中 R¹ 是氢或烷基羰基, 并且 R² 和 R³ 选自任选被烷基芳烷基和芳基取代的氢, 和下式基团



(X)

其中 Y 是 O 或 S;

R^4-R^5 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^4 和 R^5 一起形成 C_{2-5} 亚烷基链从而形成螺环; R^6 选自氢和 C_{1-6} 烷基, R^7 选自氢, C_{1-6} 烷基, 羧基或羧基的母体基团, 或者 R^6 和 R^7 一起形成 C_{2-5} 亚烷基链从而形成螺环。

当 X 是卤原子, 特别是溴或氯时, 可以根据 US 4,136, 193, WO 00/13648, WO 00/11926 和 WO01/02383 所述方法或者适合这样的转化的其它方法转化式 (IV) 的化合物, 生成思特芬姆。

根据 US 4,136, 193, 通过使其中 X 是溴的式 (IV) 的化合物与 CuCN 反应进行 5-溴基的转化。

WO00/13648 和 WO 00/11926 描述了通过在 Pd 或 Ni 催化剂存在下用氰化物源的氰化作用将 5-卤原子或 triflate 基团转化为氰基。

根据催化的氰化物交换反应而使用的氰化物来源可以是任何有用的来源。优选的来源是 KCN, NaCN 或 $(R')_4NCN$, 其中 $(R')_4$ 指可以相同或不同的选自氢或直链或支链 C_{1-6} 烷基的四种基团。

以化学计量或过量使用氰化物来源, 对于每当量起始物优选使用 1-2 当量。 $(R')_4N^+$ 合宜地是 $(Bu)_4N^+$ 。氰化物来源优选是 NaCN 或 KCN 或 $Zn(CN)_2$ 。

钯催化剂可以是任何合适的含有 Pd(0) 或 Pd(II) 的催化剂, 例如 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 等。以 1-10, 优选 2-6, 最优选大约 4-5 mol% 的量方便地使用 Pd 催化剂。

在一个实施方案中, 反应在催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下进行。催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 分别指低于化学计量, 例如 0.1-5, 优选 1-3 mol。适宜地, 对于每当量 Pd 使用大约二分之一当量。可以使用任何常规 Cu^+ 和 Zn^{2+} 源。优选以 CuI 形式使用 Cu^+ , Zn^{2+} 合宜地用作 $Zn(CN)_2$ 盐。

在优选的实施方案中, 通过在钯催化剂优选 $Pd(PPh_3)_4$ (四(三苯基膦)钯) 存在下与 $ZnCN_2$ 的反应进行氰化作用。

镍催化剂可以是作为催化剂起作用的含有 Ni(0) 或 Ni(II) 的任何合适的络合物, 例如 $Ni(PPh_3)_3$, $(\sigma\text{-芳基})-Ni(PPh_3)_2Cl$, 等。镍催化剂和它们的制备描述于 WO 96/11906, EP-A-613720 和 EP-A-384392。

在特别优选的实施方案中, 在氰化作用反应之前, 通过金属例如锌, 镁或锰在过量的络合物配基优选三苯基膦的存在下对镍(II)母体

例如 NiCl_2 或 NiBr_2 的还原作用来就地制备镍(0)络合物。

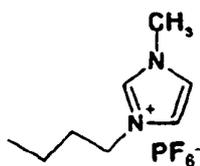
合宜地以 0.5-10, 优选 2-6, 最优选大约 4-5 mol% 的量使用 Ni-催化剂。

在一个实施方案中, 在催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下进行反应。

催化量的 Cu^+ 和 Zn^{2+} 分别指低于化学计量, 例如 0.1-5, 优选 1-3%。可以使用任何适宜的 Cu^+ 和 Zn^{2+} 源。优选以 CuI 形式使用 Cu^+ , Zn^{2+} 合宜地用作 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 盐或者通过用锌还原镍(II)化合物而就地制备。

在没有溶剂下或者在任何常规溶剂中可以进行氰化作用反应, 这样的溶剂包括 DMF, NMP, 乙腈, 丙腈, THF 和乙酸乙酯。

氰化物交换反应还可以在通式 $(\text{R}^n)_4\text{N}^+ \text{Y}^-$ 的离子液体中进行, 其中 R^n 是烷基或者两个 R^n 基团一起形成环, Y^- 是抗衡离子。在本发明的一个实施方案中, $(\text{R}^n)_4\text{N}^+ \text{Y}^-$ 代表



在另一个实施方案中, 用非极性溶剂例如苯, 二甲苯或三甲基苯并且通过使用 Prolabo 生产的 Synthewave1000™ 在微波的影响下进行氰化物交换反应。

温度范围取决于反应类型。如果不存在催化剂, 优选的温度在 100-200℃ 范围内。当在微波影响下进行反应时, 反应混合物的温度可以升至 300℃。更优选的温度范围在 120-170℃ 之间。最优选的范围是 130-150℃。

如果存在催化剂, 优选的温度范围是 0-100℃ 之间。更优选的是 40-90℃ 的温度范围。最优选的温度范围在 60-90℃ 之间。

其它反应条件, 溶剂等是这样的反应的常规条件, 并且本领域技术人员容易确定。

将其中 X 是 Br 的式 (IV) 的化合物转化为相应的 5-氰基衍生物的另一方法涉及式 (IV) 的 5-Br-氰酞氟苯胺与镁反应生成格氏试剂的反应, 接着与甲酰胺反应生成醛。分别通过脱水和氧化作用分别将醛转化为肟或腓。

或者, 其中 X 是 Br 的式 (IV) 的 5-Br-氰酞氟苯胺可以与镁反应

生成格氏试剂,接着和与离去基团键合的含有 CN 基团的化合物反应。

上面两个步骤的详细描述可以参见 WO 01/02383。

通过与 WO 99/30548 所述那些方法的相似方法可以将其中 X 是 -CHO 的式 (IV) 的化合物转化为思特芬姆。

通过与 WO98/19512 所述那些方法的相似方法可以将其中基团 X 是 NHR' , 其中 R' 是氢或烷基羰基的式 (IV) 的化合物转化为思特芬姆。

通过与 98/19513 和 WO 98/19511 所述那些方法的相似方法可以将其中基团 X 是 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, 其中 R^2 和 R^3 选自任选被烷基, 芳烷基或芳基取代的氢的式 (IV) 的化合物转化为思特芬姆。

通过与 WO00/23431 所述那些方法的相似方法可以将其中基团 X 是式 (X) 的基团的式 (IV) 的化合物转化为思特芬姆。

通过与 WO 01/168632 所述那些方法的相似方法可以将其中基团 X 是 OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_3$ 和上述任何其它 X 基团的式 (IV) 的化合物转化为思特芬姆。

根据上面提到的专利和专利申请或者通过相似方法可以制备式 (V) 和 (VI) 的起始物。

因此根据本发明使用的酸加成盐可以通过在溶剂中用酸处理合成思特芬姆的中间体而获得,接着通过公知的方法沉淀,分离并且任选地重结晶,并且,如果期望,通过湿磨或干磨或者其它常规方法或者从溶剂乳化方法制备颗粒而将晶体产物微粉化。

下面通过实施例详细说明本发明。但是,实施例只是为了详细说明本发明,并且不应该认为是限制性的。

实施例 1

4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苜蓿的对映异构体的分离

可以根据美国专利 No 4,650,884 制备的 4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苜蓿如下所述被分离成它的对映异构体。

利用标准技术将 8 个 50 mm 直径的柱子安装到 Novasep Licosep™ 10-50 模拟流动床色谱仪上,每个柱子装有 15 cm 床长度的 Chiralpak™AD (20 微米) 填充材料。对于这种分离选择 2-2-2-2 配置的 8 柱 SMB 系统。使用乙腈 (Baker HPLC 级) 作为流动相。

SMB 操作条件是:

温度: 30℃

进料流速 (65 毫克/毫升): 10 毫升/分钟

洗脱液流速 (配制): 102 毫升/分钟

提取物流速: 69 毫升/分钟

残液流速: 48 毫升/分钟

再循环流速: 210 毫升/分钟

转换时间: 1.18 分钟

通过蒸发从洗脱液分离产物, 得到粘稠状油状物。

分离的两种对映异构体纯度超过大约 99%。

通过本领域公知的方法将得到的 (S)-4-[4-(二甲基氨基)-1-(4'-氟代苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苄腈转化为思特芬姆, 例如用对甲苯磺酰氯和碱例如三乙胺处理, 如 US 4, 943, 590 中所公开的。

实施例 2

1-(4-溴-2-羟甲基-苯基)-4-二甲基氨基-1-(4-氟代苯基)-丁-1-醇的分离

装有 ChiralPak® (20 微米粒度) 的 280 x 110 mm 大小的柱子被用作手性固定相。95% 乙腈和 5% 甲醇的混合物被用作流动相。

操作条件如下:

温度: 29℃

流速: 500 毫升/分钟

检测: UV 280 nm

在柱子上分离含有 89% 外消旋体的 500 g 氟酰氟苯胺粗产物。从洗脱液分离出第一洗出的对映异构体, 对映异构体过量 99.5%, 产率 99%, 滞留时间是 11.0 分钟。从洗脱液分离出第二洗出的对映异构体, 对映异构体过量 99.2%, 产率 98%, 滞留时间是 14.1 分钟。

实施例 3

1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-溴 phthalane 分离成它的对映异构体

装有 Chiralcel®OD (20 微米粒度) 的 280 x 110 mm 大小的柱子被用作手性固定相。98% vol 异己烷和 2% vol 异丙醇的混合物被用作

流动相。

操作条件如下：

温度：室温

流速：500 毫升/分钟

检测：UV 285 nm

在柱子上分离含有 89% 外消旋体的 500 g 粗产物。从洗脱液分离出第一洗出的对映异构体，对映异构体过量 99.5%，产率 96%，滞留时间是 5.4 分钟。 $[\alpha]_D = -0.81$ 度 ($c = 0.99, \text{MeOH}$)；从洗脱液分离出第二洗出的对映异构体，对映异构体过量 99.4%，产率 99%，滞留时间是 6.7 分钟。 $[\alpha]_D = +0.95$ 度 ($c = 1.26, \text{MeOH}$)；

实施例 4

应用超临界液相色谱将 1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-溴 phthalane 分离成它的对映异构体

装有 Chiralcel® OD (10 微米粒度) 的 250 x 10 mm 大小的柱子被用作手性固定相。流动相使用比例为 90:10 的二氧化碳和改性剂。改性剂是甲醇，二乙胺 (0.5%) 和三氟乙酸 (0.5%)。

操作条件如下：

温度：室温

流速：18.9 毫升/分钟

压力：20 kPa

检测：UV 254 nm

在柱子上分离 75 mg 外消旋混合物。

从洗脱液分离两种对映异构体。分离的对映异构体分别为对映异构体过量 86.1% (RT 3.25 分钟) 和 87.1% (RT 3.67 分钟)。

实施例 5

(+)-1-(4-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-溴代 phthalane 的氟化作用

在 WO 00/13648 描述的条件下用 3.1 g 的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 0.76 g 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 处理 5.0 g 的 (+)-对映异构体。通过手性电泳分析产物的对映异构体纯度。以手性电泳和超临界液相色谱结果为基础，表明产物与思特芬姆相同。产率：80%；大约 99.6%。