



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110114346 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 31

(21) 申请号 201780078487.7

(22) 申请日 2017.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110114346 A

(43) 申请公布日 2019.08.09

(30) 优先权数据
16382628.2 2016.12.20 EP
17382449.1 2017.07.10 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/083444 2017.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/114887 EN 2018.06.28

(73) 专利权人 INKE股份公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 昂里克·卡德维拉乌瓦内哈
胡安·乌格特克洛泰
佩尔·达尔马塞斯巴尔琼

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 郑斌 刘振佳

(51) Int.Cl.
C07D 265/36 (2006.01)
C07C 211/03 (2006.01)
C07C 309/07 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101208316 A, 2008.06.25

审查员 陈曦

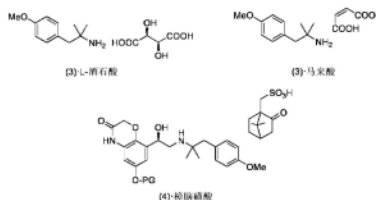
权利要求书2页 说明书27页 附图4页

(54) 发明名称

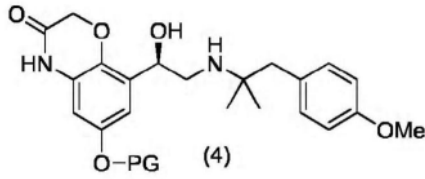
用于制备R-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐的改进方法

(57) 摘要

本发明提供了用于通过使用1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐、1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐或中间体(4)的樟脑磺酸盐,以高纯度和高产率制备(R)-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基-乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮的改进方法。本发明还涉及所述盐、用于制备它们的方法、及其用于制备(R)-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基-乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其可药用盐的用途。



1. 中间体 (4) 的樟脑磺酸盐, 其中PG是苄基



2. 根据权利要求1所述的樟脑磺酸盐, 其中樟脑磺酸是(R) - (-) -樟脑磺酸。

3. 根据权利要求1所述的樟脑磺酸盐, 其中樟脑磺酸是(S) - (+) -樟脑磺酸。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的樟脑磺酸盐, 其中中间体 (4) 与樟脑磺酸的摩尔比为1:1。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的樟脑磺酸盐, 其为结晶固体形式。

6. 根据权利要求5所述的樟脑磺酸盐的结晶固体形式, 其特征在于以下的至少一种:

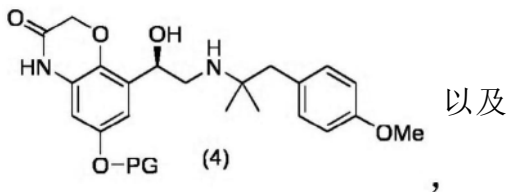
a) DSC热分析图示出了在163至166°C处起始的吸热峰, 或者

b) IR谱示出了以下在2955、1745、1702、1617、1513、1470、1369、1329、1250、1162、1051、1038、852、746、700 cm^{-1} 处的谱带。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的樟脑磺酸盐, 其为非结晶固体形式。

8. 用于制备如权利要求1至7中任一项所限定的樟脑磺酸盐的方法, 其包括以下步骤:

a) 在溶剂或溶剂混合物的存在下, 用樟脑磺酸处理式 (4) 的中间体, 其中PG如权利要求1所限定

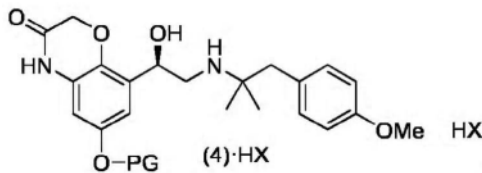


b) 分离步骤a) 中获得的樟脑磺酸盐。

9. 用于制备奥达特罗或其药用盐的方法, 其包括以下步骤:

a) 提供如权利要求1至7中任一项所限定的化合物(4) 的樟脑磺酸盐,

b) 任选地用盐酸处理化合物(4) 的樟脑磺酸盐以提供式 (4) \cdot HX的化合物, 其中PG是如步骤a) 中所限定的羟基保护基并且HX是盐酸



c) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化, 从步骤a) 或b) 的产物中除去所述羟基保护基PG, 以提供奥达特罗或其药用盐, 以及

d) 任选地, 用可药用酸处理步骤c) 中获得的奥达特罗, 以提供其可药用盐。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中进行步骤b) 并且其包括以下另外的步骤:

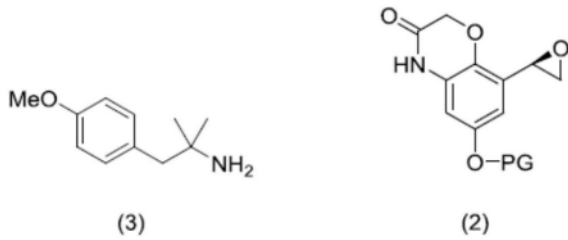
b1) 在碱和溶剂的存在下, 将如权利要求1至7中任一项所限定的化合物(4) 的樟脑磺酸盐转化为游离碱, 所述溶剂选自醇、醚、酯、氯代烃及其混合物或其水性混合物, 以及

b2) 在溶剂的存在下,用盐酸处理步骤b1)中获得的游离碱,以提供式(4)·HX的化合物,其中HX是盐酸,所述溶剂选自醇、醚、酯、氯代烃及其混合物或其水性混合物。

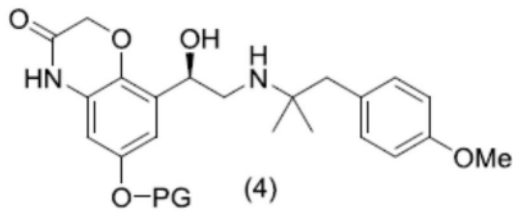
11. 根据权利要求9和10中任一项所述的方法,其中步骤a)中的樟脑磺酸盐是(R)-(-)-樟脑磺酸盐。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中化合物(4)的樟脑磺酸盐通过包括以下步骤的方法获得:

a) 在有机溶剂的存在下,使式(3)的胺或其盐与其中PG是如权利要求1所限定的羟基保护基的式(2)的环氧化物反应



以提供式(4)的化合物



b) 在溶剂或溶剂混合物的存在下,用樟脑磺酸处理步骤a)中获得的式(4)的化合物,其中PG是如步骤a)中所限定的羟基保护基。

13. 如权利要求1至7中任一项所限定的或可通过权利要求8所述方法获得的樟脑磺酸盐用于制备奥达特罗或其可药用盐的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中樟脑磺酸盐是(R)-(-)-樟脑磺酸盐。

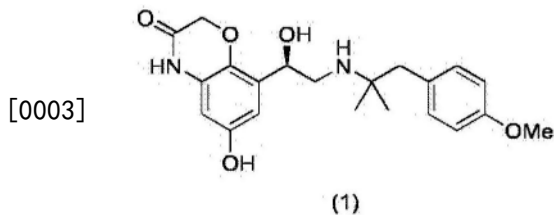
用于制备R-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐的改进方法

技术领域

[0001] 本发明提供了用于通过1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐、1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐和/或中间体(4)的樟脑磺酸盐,以高化学和对映体纯度和高产率制备奥达特罗(olodaterol)或其可药用盐(优选盐酸盐)的改进方法。本发明还涉及所述盐、用于制备它们的方法、及其用于制备奥达特罗或其可药用盐的用途。

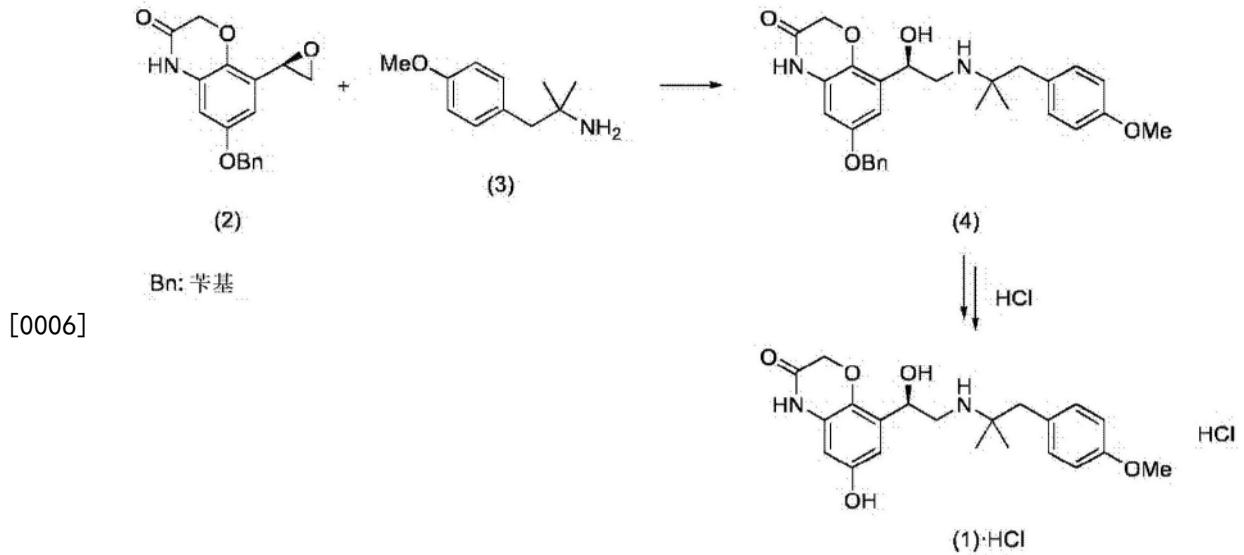
背景技术

[0002] (R)-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(式(1)的化合物)也称为奥达特罗R-对映体,是长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂(long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist, LABA),以品牌名 Striverdi® Respimat®作为其盐酸盐被商品化,用于每日一次的治疗慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。



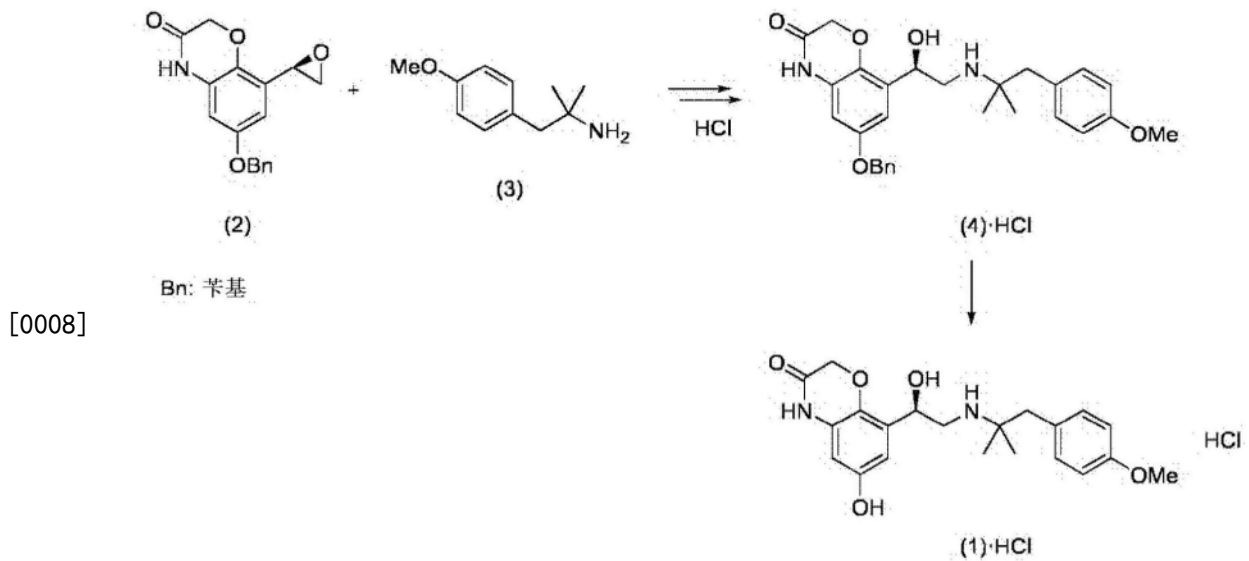
[0004] WO 2004/045618 A2首次公开了在氢负离子源(hydride source)的存在下通过乙二醛水合物中间体与1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺的反应来制备外消旋奥达特罗。在氢化之后,使外消旋奥达特罗重结晶,并通过手性色谱法分离R-对映体。这种方法对于工业应用是不可行的,因为目标奥达特罗R-对映体的制备通过手性色谱方法进行,所述手性色谱方法通常是昂贵、对环境不友好且耗时的。此外,未公开1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺中间体的制备和纯化。

[0005] WO 2005/111005 A1公开了如方案1中所示的奥达特罗R-对映体盐酸盐(式(1)·HCl的化合物)的制备。主要地,使(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)与1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺在异丙醇中在微波辐照下在135°C下反应,以提供高级中间体(4),其通过柱色谱法来纯化并进一步重结晶。在氢化和与盐酸进一步反应之后获得奥达特罗R-对映体盐酸盐。以仅63%的产率获得高级中间体(4),并且未公开纯度。这种方法意味着多种缺点。不仅微波辐射技术不易于可行地用于工业应用,而且通过色谱方法纯化高级中间体(4)也是如此。此外,未公开1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺的制备和纯化。



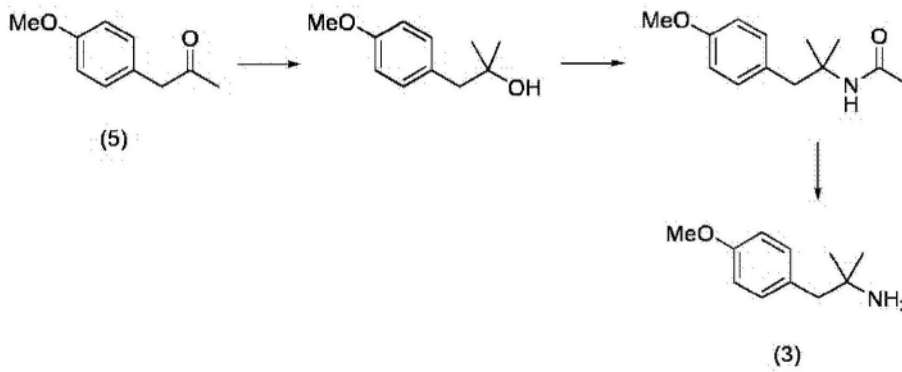
方案 1

[0007] WO 2007/020227 A1公开了如方案2中所示的奥达特罗R-对映体盐酸盐的制备。具体地,使(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)与1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺(3)在1,4-二氧六环中在97°C下反应,并随后用盐酸处理,以提供高级中间体(4)的盐酸盐,其被进一步氢化。以89.5%至99.5%的纯度获得中间体(4)·HCl。



方案 2

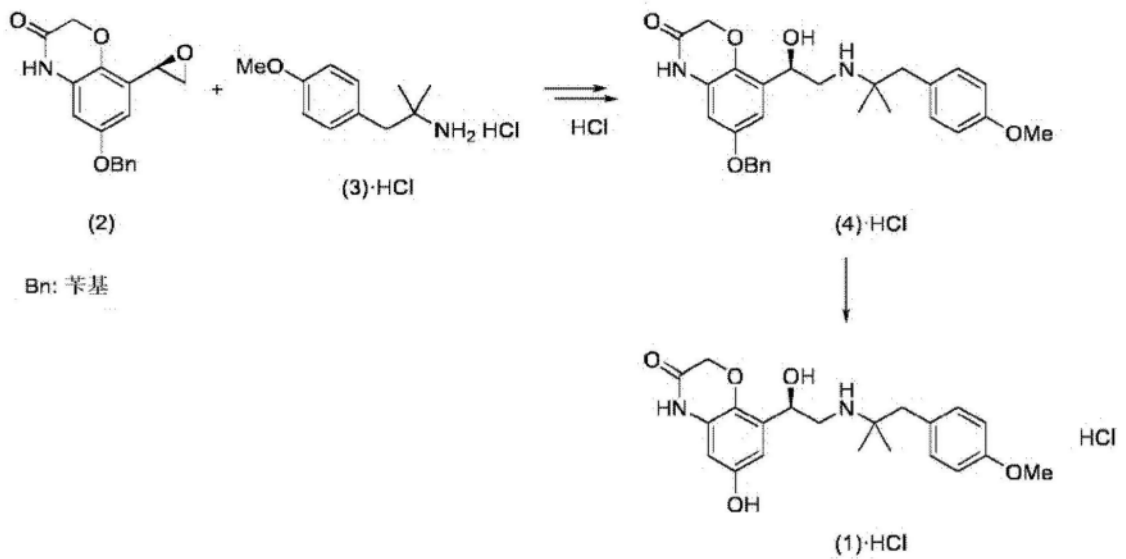
[0009] WO 2007/020227 A1还公开了由4-甲氧基苯基丙酮(5),以如方案3中所示的三个反应步骤,以94%至96%的纯度(HPLC法),以34%至43%的总产率(由WO 2007/020227 A1中提供的实施例数据计算)制备1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺(3)。



[0010]

方案 3

[0011] W0 2008/090193 A2公开了如方案4所示的奥达特罗R-对映体盐酸盐的制备。使(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)与1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺(3)在甲苯中在回流下反应。然后,用盐酸处理来以95%至99.5%的纯度提供中间体(4)·HCl,然后进行氢化步骤,这提供了奥达特罗R-对映体盐酸盐。此外,W0 2008/090193 A2公开了由如上述方案3中的4-甲氧基苯基丙酮,以>99.5%的纯度(HPLC法),以41%至54%的总产率(由W0 2008/090193 A2中提供的实施例数据计算)制备1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐。



[0012]

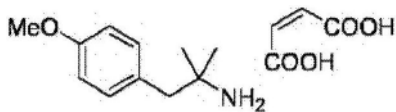
方案 4

[0013] 上述现有技术文献W0 2007/020227 A1和W0 2008/090193 A2公开了以低产率制备作为碱或作为其盐酸盐的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺中间体。这意味着最终的奥达特罗工艺和包含奥达特罗的药物组合物的成本增大,这已经导致了药物昂贵。

[0014] 在文献Archiv der Pharmazie(Weinheim,Germany),1983,316(3),第193-2011页中描述了用于制备作为合成新的β-拟交感神经化合物(奥达特罗未被公开)之关键中间体的胺的已知方法。具体地,如方案5中所示,以66%的总产率由4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚以三个合成步骤制备1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐。将4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚(式(6)的化合物)甲基化以得到硝基中间体(7),使其进一步重结晶。然后,通过

氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的方法。

[0028] 本发明的第六方面提供了1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐及其固体形式。



[0029]

(3)-马来酸

[0030] 本发明的第七方面提供了用于制备如第六方面中所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐的方法。

[0031] 本发明的另一些方面涉及如第一和第二方面中所限定的中间体(4)的樟脑磺酸盐、根据第四和第五方面的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐以及如第六和第七方面中所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的用途。

[0032] 附图简述

[0033] 用以下附图举例说明本发明的一些实施例:

[0034] 图1示出了如实施例2中制备的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的DSC分析。

[0035] 图2示出了如实施例2中制备的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的TG分析。

[0036] 图3示出了如实施例2中制备的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的IR分析。

[0037] 图4示出了如实施例6中制备的其中PG是苄基的中间体(4)的(R)-(-)-樟脑磺酸盐的IR分析。

[0038] 定义

[0039] 当描述本发明的化合物和方法时,除非另有指明,否则以下术语具有以下含义。

[0040] 术语“奥达特罗”是指6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并咪唑-3(4H)-酮。

[0041] 本文中使用的术语有机溶剂是指能够溶解其他物质(即溶质)的有机分子。有机溶剂在室温下可以是液体。可用于本发明的有机溶剂的一些实例包括但不限于:烃溶剂(例如,正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、环己烷、甲基环己烷、十氢化萘等),其还包括芳香烃溶剂(例如,苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯),卤代烃溶剂(例如,四氯化碳、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿等),酯溶剂(例如,甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、丙二酸乙酯等),酮溶剂(例如,丙酮、甲基乙基酮或2-丁酮、甲基异丁基酮、环己酮、环戊酮、3-戊酮等),醚溶剂(例如,乙醚、二丙醚、二苯醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基苯基醚或苯甲醚等),胺溶剂(例如,丙胺、二乙胺、三乙胺、苯胺、吡啶),醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、3-甲基-1-丁醇、叔丁醇、1-辛醇、苄醇、苯酚、三氟乙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、间甲酚等),酸溶剂(例如,乙酸、己酸等),硝基苯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N,-二甲基乙酰胺,二甲基亚砷,N-甲基-2-吡咯烷酮,乙腈,丙腈,丁腈,硅氧烷溶剂(例如,

硅油、聚硅氧烷、环硅氧烷)。在一些实施方案中,有机溶剂可由两种或更多种有机溶剂的组合形成。

[0042] 本文中使用的术语极性溶剂意指介电常数为至少3的溶剂,所述介电常数是填充有所述溶剂的电容器的电容与在20至25°C下真空的电容器的电容之比例。溶剂的介电常数的值在Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry第5版附录5中公开。极性溶剂的一些实例是:二氯甲烷,四氢呋喃,酯溶剂(例如,甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、丙二酸乙酯等),酮溶剂(例如,丙酮、甲基乙基酮或2-丁酮、环己酮、环戊酮、3-戊酮等),胺溶剂(例如,丙胺、二乙胺、三乙胺、苯胺、吡啶),醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、1-辛醇、苜醇、苯酚、三氟乙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、间甲酚等),酸溶剂(例如,乙酸、己酸等),硝基苯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砷,N-甲基-2-吡咯烷酮,乙腈,丙腈,丁腈和硅氧烷溶剂(例如,硅油、聚硅氧烷、环硅氧烷)。

[0043] 术语醇是指其中一个或多个氢原子已被-OH基团(称为羟基)取代的烃衍生物。适用于本发明的醇包括直链、环状或支链的C₁-C₆烷基醇及其任何混合物。醇还包括市售的醇。醇的一些实例是甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、1-戊醇、3-甲基-1-丁醇、叔丁醇、1-辛醇、苜醇和苯酚。

[0044] 在本发明的上下文中,术语室温意指10°C至40°C、优选15°C至30°C、更优选20°C至25°C的温度。

[0045] 本文中使用的术语常规纯化技术是指其中可以以高纯度获得产物的方法,其可以以工业规模进行,例如溶剂萃取、过滤、蒸馏、浆化(slurring)、洗涤、相分离、蒸发、离心、隔离或结晶。

[0046] 本文中使用的术语溶剂萃取是指通过使用对于一种组分具有更大亲和力的溶剂分离混合物的组分的方法,并且因此可将所述一种组分与至少第二种组分分离,所述第二种组分相比于所述一种组分与所述溶剂更不混溶。

[0047] 术语过滤是指从包含固体颗粒和液体的混合物的进料中除去大于预定尺寸的固体颗粒的行为。词语滤液是指去掉通过过滤方法除去的固体颗粒的混合物。应理解,该混合物可包含小于预定颗粒尺寸的固体颗粒。词语“滤饼”是指保留在过滤元件的进料侧上的残留固体物质。

[0048] 本文中使用的术语浆化是指采用溶剂来洗涤粗制产物或使其分散的任何方法。

[0049] 本文中使用的术语洗涤是指通过使液体通过和/或穿过固体物质以除去可溶性物质来纯化所述固体物质(例如,晶体)的方法。所述方法包括使溶剂(例如蒸馏水)通过和/或穿过由过滤、倾析或其组合获得的沉淀物。例如,在本发明的一个实施方案中,洗涤包括使固体与溶剂或溶剂混合物接触、剧烈搅拌(例如,持续2小时)以及过滤。溶剂可以是水,可以是水性溶剂体系,或者可以是有机溶剂体系。另外地,洗涤可用具有任何合适温度的溶剂进行。例如,洗涤可用具有约0°C至约100°C温度的溶剂进行。

[0050] 术语相分离是指具有至少两个物理上不同的区的溶液或混合物。

[0051] 术语结晶是指本领域技术人员已知的任何方法,例如通过任选地在升高的温度下溶解化合物并通过冷却溶液或从溶液中除去溶剂或这二者来沉淀化合物而从单一溶剂或溶剂组合中结晶。其还包括例如溶剂/反溶剂(antisolvent)或沉淀的方法。

[0052] 术语多晶型形式或多晶型物是指相同的纯化合物的晶型,其中分子具有不同的排

列和/或不同的分子构象。因此,多晶型固体具有不同的晶胞(unit cell),并因此显示出不同的物理特性(包括填充的那些),以及不同的热力学、光谱学、界面和机械特性。

[0053] 术语溶剂合物是指在其晶格中并入有结晶溶剂分子的固体分子化合物。当并入溶剂合物中的溶剂是水时,溶剂合物称为水合物。所有的溶剂合物在化合物与结晶溶剂之间以化学计量或非化学计量的比例形成。溶剂合物可表现出同质多晶,即其可以以多于一种的多晶型形式存在。

[0054] 术语固体形式包括所有的固体物质、多晶型物、溶剂合物(包括水合物)、无定型固体(amorphous solid)、盐和共晶体(co-crystal)。

[0055] 本文中使用的术语纯化是指其中可获得通过HPLC测量的优选纯度大于80%、更优选大于85%、更优选大于90%、更优选大于95%、更优选大于99%、更优选大于99.5%、甚至更优选大于99.9%的纯化的药物物质的方法。术语“工业纯化”是指可以以工业规模进行的纯化,例如溶剂萃取、过滤、浆化、洗涤、相分离、蒸发、离心或结晶。

[0056] 术语高化学纯度的奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗盐酸盐)是指通过HPLC获得的至少99%、优选至少99.5%、最优选至少99.9%、甚至更优选至少99.90%、甚至更优选至少99.95%、甚至最优选100%的纯度。

[0057] 术语高对映体纯度的奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗盐酸盐)是指通过手性HPLC测量的至少99.85%、更优选至少99.90%、甚至更优选至少99.95%、甚至更优选100.00%的R-对映体的对映体纯度。

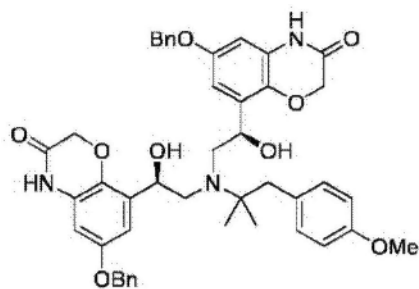
[0058] 当表征奥达特罗盐时,术语可药用盐是指由碱或其各自的共轭酸制备的盐,其对于施用于患者(例如哺乳动物)是可接受的。这样的盐可来自于可药用的无机酸或有机酸,其包括但不限于:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、1,5-萘二磺酸、甲酸、乙酸、苯甲酸、丙二酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、谷氨酸、乳酸、马来酸、L-酒石酸、草酸、苦杏仁酸(mandelic acid)、黏酸(mucic acid)、泛酸、琥珀酸、羧萘甲酸(xinafoic acid)(1-羟基-2-萘甲酸)和肉桂酸。优选地,可药用酸是盐酸。

[0059] 术语(R)-樟脑磺酸是指(R)-(-)-樟脑磺酸或(1R)-(-)-10-樟脑磺酸。术语(S)-樟脑磺酸是指(S)-(+)-樟脑磺酸或(1S)-(+)-10-樟脑磺酸。

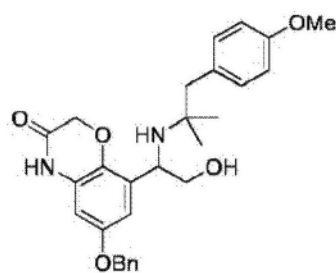
[0060] 发明详述

[0061] 中间体(4)的樟脑磺酸盐

[0062] 本发明人已经认识到,在现有技术文献W02005/111005 A1、W02007/020227 A1和W0 2008/090193 A2中公开的式(2)的化合物与胺(3)的环氧化物开环反应导致游离碱或盐酸盐形式的期望的高级中间体(4)(先前在方案1、2和4中示出),但总是存在难以从最终的奥达特罗中消除的显著量的杂质。这些杂质是下面描述的式IMP-1、IMP-2、IMP-3和IMP-4的化合物。

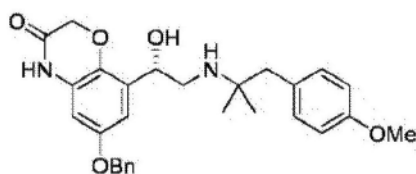


(IMP-1)

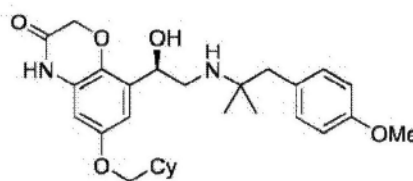


(IMP-2)

[0063]



(IMP-3)



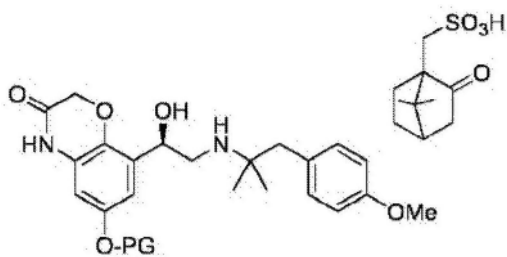
(IMP-4)

Cy: 环己基

[0064] 最显著的是二聚体杂质 (IMP-1), 其是最初获得的产物与另一环氧化物 (2) 的第二次加成的结果; 以及另一种异构体 (IMP-2) 的形成, 其是将胺 (3) 加成至环氧化物 (2) 的仲碳的结果。本发明人已意外地发现, 通过形成樟脑磺酸盐来纯化由环氧化物开环反应获得的中间体 (4) 以可重现的方式显著降低了这些杂质的含量, 并因此以高化学和对映体纯度和以高产率提供最终的奥达特罗或其盐, 优选奥达特罗 R-对映体盐酸盐。

[0065] 因此, 本发明的第一方面提供了中间体 (4) 的樟脑磺酸盐 (式 (4) · 樟脑磺酸化合物), 及其固体形式, 其中 PG 是如先前所限定的羟基保护基, 优选芳烷基, 更优选被 C₆-C₁₀ 芳基取代的 C₁-C₁₀ 烷基, 更优选苄基或对甲氧基苄基, 还更优选苄基。中间体 (4) 的樟脑磺酸盐以高化学和对映体纯度和高产率获得, 并且具有良好的稳定性。

[0066]



(4)樟脑磺酸

[0067] 形成本发明盐的樟脑磺酸可以是 (R)-樟脑磺酸、(S)-樟脑磺酸或其混合物。在一个优选的实施方案中, 盐是中间体 (4) 的 (R)-樟脑磺酸盐。在另一个实施方案中, 盐是中间体 (4) 的 (S)-樟脑磺酸盐。在一个更优选的实施方案中, 盐是其中 PG 是苄基的中间体 (4) 的 (R)-樟脑磺酸盐, 其结构如下所示。

选1:1至2:1,还更优选1:1至1.1:1。

[0084] 步骤a)中合适的溶剂是如先前所定义的有机溶剂。优选地,溶剂包含有机溶剂、水或其混合物。合适的有机溶剂是极性溶剂。优选地,溶剂包含两种极性溶剂的混合物。合适的极性溶剂是醚和酯溶剂。合适的醚是乙醚、二丙醚、二苯醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃和1,4-二氧六环及其混合物。合适的酯是甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、丙二酸乙酯及其混合物。更优选地,极性溶剂包含醚与酯的混合物。更优选地,有机溶剂是优选比例为15:1至1:15(v/v)的酯(特别是乙酸乙酯)与四氢呋喃的混合物。更优选地,溶剂包含比例为15:1至1:1(v/v)的酯(特别是乙酸乙酯)与四氢呋喃的混合物。还更优选地,酯(特别是乙酸乙酯)与四氢呋喃的比例为15:1至10:1(v/v),如此产率提高。

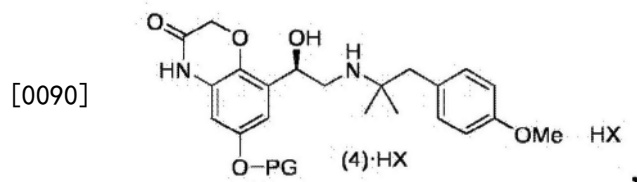
[0085] 步骤b),分离步骤a)中获得的盐可通过常规方式进行,例如通过过滤任选地随后洗涤。优选地,用优选比例为6:1至4:1(v/v)的酯(特别是乙酸乙酯)与四氢呋喃的混合物进行洗涤。

[0086] 在一个具体实施方案中,樟脑磺酸盐可通过常规纯化技术来纯化。在一个优选的实施方案中,樟脑磺酸盐可通过结晶来纯化。在一个还更优选的实施方案中,优选地其中PG是苄基的中间体(4)的(R)-樟脑磺酸盐通过结晶来纯化。在另一个优选的实施方案中,优选地其中PG是苄基的中间体(4)的(S)-樟脑磺酸盐通过结晶来纯化。

[0087] 本发明的第三方面提供了用于制备奥达特罗或其药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的方法,其包括以下步骤:

[0088] a)提供根据本发明的第一方面的化合物(4)的樟脑磺酸盐

[0089] b)任选地用盐酸处理化合物(4)的樟脑磺酸盐以提供式(4)·HX的化合物,其中HX是盐酸



[0091] c)通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,从步骤a)或b)的产物中除去羟基保护基PG,以提供奥达特罗或其药用盐,优选奥达特罗R-对映体盐酸盐,以及

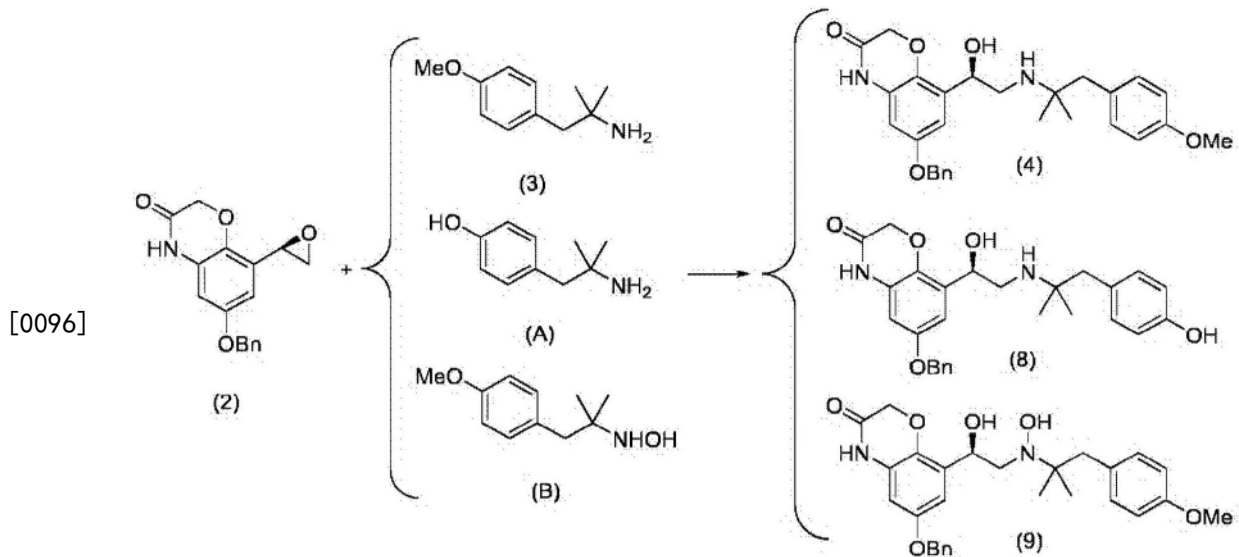
[0092] 任选地,用可药用酸处理步骤d)中获得的奥达特罗,以提供其可药用盐,优选奥达特罗R-对映体盐酸盐

[0093] 本发明还涵盖用于纯化奥达特罗或其盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的方法,所述方法包括根据本发明第二方面的方法制备根据第一方面的中间体(4)的樟脑磺酸盐(优选(R)-樟脑磺酸盐),并将其转化为奥达特罗或其盐,优选奥达特罗R-对映体盐酸盐。

[0094] 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐

[0095] 本发明的发明人已经认识到,现有技术1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐在环境条件下保持之后,迅速吸收多至按重量计4%的水,并迅速转化为半水合物。这种行为不仅意味着操作问题,而且所吸收的水可与胺中间体反应以产生另外的杂质。此外,通过重现现有技术提供的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐包含至少两种显著的杂质,即式A和式B的化合物,参见方案6。这些杂质作为亲核试剂以与1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺(3)在其环氧化物开环反应中的方式类似的方式与(R)-6-苄氧基-8-环

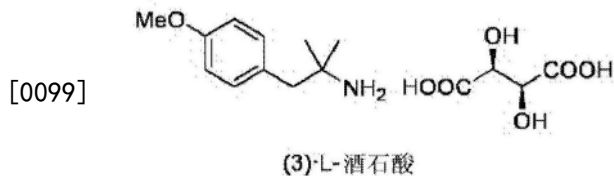
氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)反应,以提供难以从奥达特罗中间体(4)和奥达特罗最终产物中分离的杂质化合物(8)和(9),导致奥达特罗产率显著降低。



方案 6

[0097] 通过常规纯化技术在不同溶剂中纯化1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐(化合物(3)·HCl)是不成功的。参见实验部分中的测试例1。另一方面,本发明人已出人意料地发现,以高纯度、低杂质A和B含量并且以高产率以可重现的方式制备1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐。此外,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐不吸湿并且随时间稳定,这使得该中间体易于在工业规模生产中操作。

[0098] 因此,本发明的第四方面提供了1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐(式(3)·L-酒石酸化合物),其中1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与L-酒石酸的摩尔比为1:1。或者,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与L-酒石酸的摩尔比为2:1。



[0100] 根据第四方面的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐以高化学纯度和高产率获得,并且具有良好的稳定性。有利地,本发明的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐可用于以高纯度和高产率、以可重现的方式制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗盐酸盐),其具有低浓度的式(8)和(9)的不期望杂质。

[0101] 在第四方面的一个实施方案中,本发明涉及如所述第四方面所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的固体形式。

[0102] 在第四方面的另一个优选实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐是结晶固体形式。在一个更优选的实施方案中,L-酒石酸盐的结晶固体形式是无水形式。

[0103] 在第四方面的另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石

酸盐是非结晶(无定型)固体形式。

[0104] 在另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐是溶剂合物(包括水合物)的形式。

[0105] 在另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的特征在于DSC热分析图示出了在209至211°C处起始的吸热峰。

[0106] 在另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的特征在于其提供了基本上与图1一致的DSC热分析图。

[0107] 在另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的特征在于其提供了基本上与图2一致的TG热分析图。

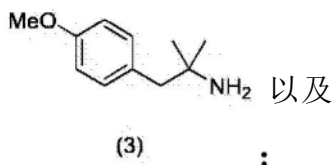
[0108] 第四方面的另一个实施方案,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的特征在于IR谱示出了以下在3386、3283、3207、2995、2956、2908、1648、1507、1252、1121和823 cm^{-1} 处的谱带。

[0109] 在另一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的特征在于其提供了基本上与图3一致的IR谱。

[0110] 在另一个实施方案中,本发明涵盖纯的形式的或当与其他物质(例如,其他多晶型物、溶剂合物或剩余的反应溶剂或副产物)混合时的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐。

[0111] 本发明的第五方面提供了用于制备如第四方面中所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的方法,其包括以下步骤:

[0112] a) 在溶剂的存在下,优选在有机溶剂与水的混合物的存在下,用L-酒石酸处理1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺(式(3)的化合物)



[0114] b) 分离步骤a)中获得的L-酒石酸盐。

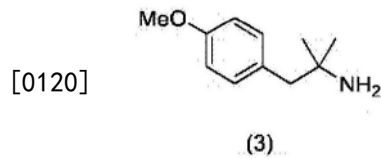
[0115] 在上述方法中使用的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与L-酒石酸的摩尔比为至少1:1。或者,在上述方法中使用的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与L-酒石酸的摩尔比为2:1。

[0116] 步骤a)中合适的溶剂是如上定义的有机溶剂。优选地,溶剂包括有机溶剂、水或其混合物。合适的有机溶剂是极性溶剂。优选地,溶剂包括极性溶剂与水的混合物。合适的极性溶剂是醇、酯和酮溶剂。更优选地,溶剂包含醇与水的混合物。合适的醇是直链或支链的 C_1 - C_6 醇,例如甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇及其混合物。优选地,溶剂包含比例为10:1至1:10(v/v)的醇与水的混合物。更优选地,溶剂包含比例为10:1至1:1(v/v)的醇与水的混合物。还更优选地,溶剂包含比例为7:1至3:1(v/v)的醇与水的混合物,如此产率提高。

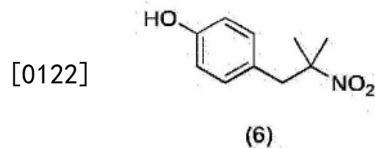
[0117] 步骤b),分离步骤a)中获得的盐可通过常规方式进行,例如通过过滤任选地随后洗涤。

[0118] 在另一个实施方案中,L-酒石酸盐可通过常规纯化技术来纯化。在一个优选的实施方案中,L-酒石盐可通过结晶来纯化。

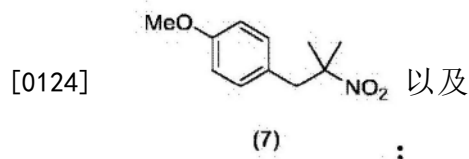
[0119] 在根据第五方面的方法的一个实施方案中,制备式(3)的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺,这包括以下步骤:



[0121] a) 在碱和有机溶剂的存在下,用甲基化剂处理式(6)的化合物



[0123] 以提供式(7)的化合物



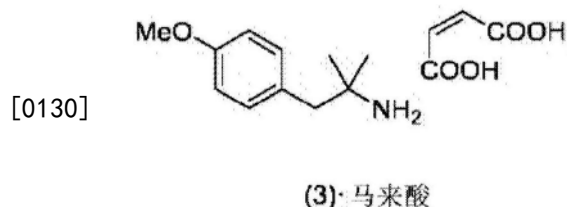
[0125] b) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,将步骤a)中获得的式(7)的化合物转化为式(3)的胺。

[0126] 有利地,相对于通过HPLC测量的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的量,可通过根据第五方面的方法获得的根据本发明第四方面的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐包含少于0.1% (w/w) 的式(A)的杂质和/或少于0.1% (w/w) 的式(B)的杂质。优选地,相对于通过HPLC测量的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的量,本发明的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐包含少于0.05% (w/w) 的式(A)的杂质和/或少于0.05% (w/w) 式(B)的杂质。

[0127] 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐

[0128] 如关于1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐所说明的,盐酸盐由于其吸湿性用于合成奥达特罗带来多种困难,包括杂质(例如方案6中描述的式(A)和(B)化合物以及化学性质尚未建立的另一种杂质(C))的差的纯化效果。本发明人已出人意料地发现,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐的使用允许降低或甚至消除上述杂质。因此,使用这种盐在生产具有非常低的杂质含量的奥达特罗或其可药用盐中是有利的。

[0129] 因此,本发明的第六方面提供了1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐(式(3)·马来酸化合物),及其固体形式。



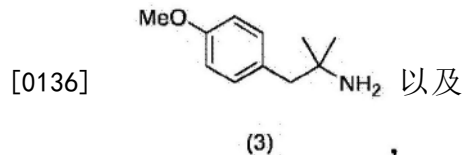
[0131] 根据第六方面的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐以高化学纯度和高产率获得,并且具有良好的稳定性。

[0132] 在一个实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与马来酸的摩尔比为2:1。或者,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与马来酸的摩尔比为1:1。

[0133] 在一个具体实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐是固体形式。优选地,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐是结晶固体形式。在一个替代实施方案中,1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐是非结晶(即无定型)固体形式。

[0134] 本发明的第七方面涉及用于制备如第六方面所限定的马来酸盐的方法,其包括以下步骤:

[0135] a) 在溶剂的存在下,用马来酸处理式(3)的胺



[0137] b) 分离步骤a)中获得的马来酸盐。

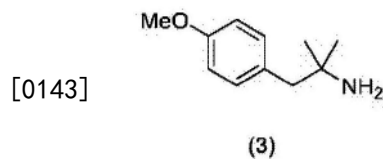
[0138] 在上述方法的步骤a)中使用的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺与马来酸的摩尔比为优选至少1:1,更优选1:1至2:1,还更优选1:1至1.5:1,甚至更优选1:1至1.1:1。

[0139] 步骤a)中合适的溶剂是如先前所定义的有机溶剂。优选地,溶剂包含有机溶剂、水或其混合物。合适的有机溶剂是极性溶剂。优选地,溶剂包含有机溶剂、水或其混合物。合适的极性溶剂是醇、酯、醚和溶剂。优选地,极性溶剂是酯和醚。合适的酯可以是甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯和丙二酸乙酯及其混合物。合适的醚可以是乙醚、二丙醚、二苯醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃和1,4-二氧六环及其混合物。更优选地,步骤a)中使用的溶剂是酯溶剂,例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯及其混合物,如此产率提高。

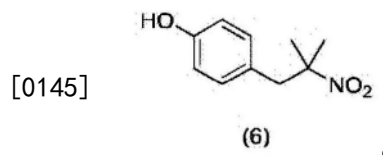
[0140] 步骤b),分离步骤a)中获得的盐可通过常规方式进行,例如通过过滤任选地随后洗涤。

[0141] 在一个具体实施方案中,马来酸盐可通过常规纯化技术来纯化。在一个优选的实施方案中,马来酸盐可通过结晶来纯化。

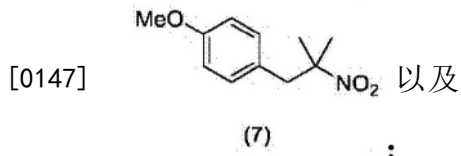
[0142] 在根据第五方面的方法的一个实施方案中,制备式(3)的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺,这包括以下步骤:



[0144] a) 在碱和有机溶剂的存在下,用甲基化剂处理式(6)的化合物



[0146] 以提供式(7)的化合物

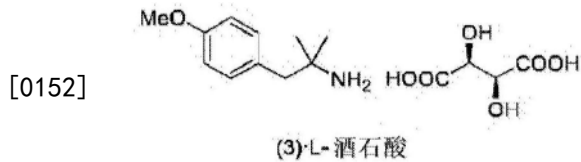


[0148] b) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,将步骤a)中获得的式(7)的化合物转化为式(3)的胺。

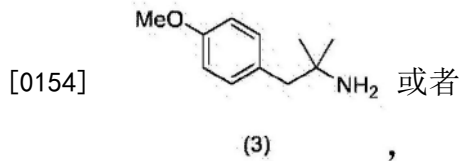
[0149] 用于制备奥达特罗的可药用盐的方法,所述可药用盐包含1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐、1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐和/或中间体(4)的樟脑磺酸盐

[0150] 本发明第三方面的另一个实施方案提供了用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的方法,其至少包括以下步骤:

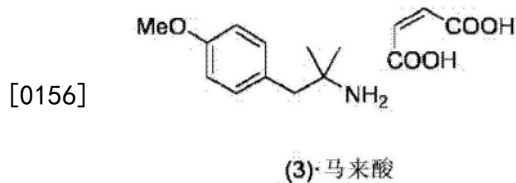
[0151] a1) 在有机溶剂与水的混合物的存在下,用碱处理L-酒石酸盐(式(3)·L-酒石酸化合物),或如第四方面中所限定的化合物(其可通过根据第五方面的方法获得),



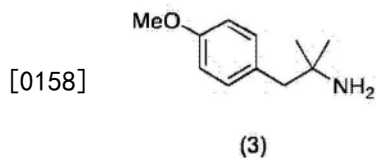
[0153] 以提供式(3)的胺



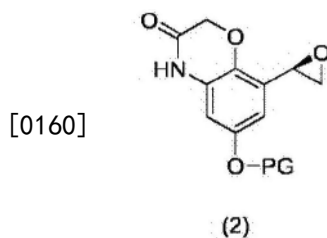
[0155] a2) 在有机溶剂与水的混合物的存在下,用碱处理如第六方面所限定的马来酸盐(式(3)·马来酸化合物)(其可通过根据第七方面的方法获得),



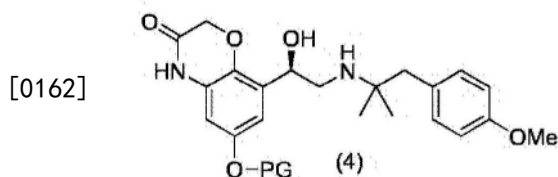
[0157] 以提供式(3)的胺



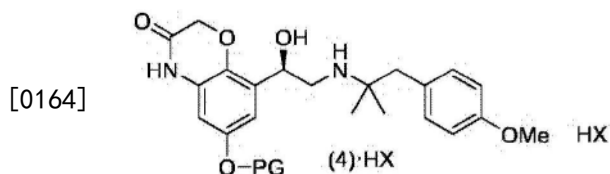
[0159] b) 在有机溶剂的存在下,使步骤a1)或a2)中获得的式(3)的胺与其中PG是羟基保护基的式(2)的环氧化物反应



[0161] 以提供式(4)的化合物



[0163] c) 任选地,用优选地其中酸HX是樟脑磺酸或盐酸(最优选樟脑磺酸)的可药用酸HX处理步骤b)中获得的式(4)的化合物,以提供式(4)·HX的化合物,其中PG是如上限定的羟基保护基



[0165] d) 当存在时,通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,从步骤b)或c)中获得的产物中除去羟基保护基PG,以提供奥达特罗或其药用盐,优选奥达特罗盐酸盐,以及

[0166] e) 任选地,用可药用酸处理步骤d)中获得的奥达特罗,以提供其可药用盐。

[0167] 在一个实施方案中,所述方法通过步骤a1)进行,优选通过步骤a1)进行并且其中步骤c)中的HX是盐酸。在一个替代实施方案中,所述方法通过步骤a2)进行,优选通过步骤a2)进行并且其中步骤c)中的HX是盐酸。

[0168] 用于步骤a1)和步骤a2)的合适的碱可以是选自钙、钠、镁、钾、锂和铯的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐及其混合物的无机碱。所用的碱的量可以是碱与L-酒石酸盐的至少1:1的摩尔比,优选1:1至10:1、更优选1:1至5:1、还更优选1:1至2.5:1的摩尔比。所用的碱的量可以是碱与马来酸盐的至少1:1的摩尔比,特别地至少2:1的摩尔比,优选1:1至10:1、更优选1:1至5:1、还更优选1:1至2.5:1的摩尔比。

[0169] PG是本领域中普遍已知的用于保护酚基团的羟基保护基。作为一个示例,在T.W.Greene and G.M.Wuts,Protecting groups in Organic Synthesis,Third Edition,Wiley,New York,1999中讨论了其引入和去除。合适的羟基保护基是在碱性条件下稳定的那些。更优选地,羟基保护基(例如芳烷基和杂芳烷基等)可通过氢化进行去保护。

[0170] 烷基意指不包含不饱和、具有1至10个碳原子的直链或支链的烃链基团,表示为 C_1-C_{10} 烷基。这样的烷基可选自:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链戊基、直链或支链己基、直链或支链庚基、直链或支链壬基或者直链或支链癸基。优选地,烷基是 C_1-C_4 烷基。

[0171] 芳基意指具有6至10个碳原子的芳香族烃基,例如苯基或萘基。芳基可任选地被一个或多个取代基(例如如本文中所定义的OH、SH、卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、酰基)取代。

[0172] 芳烷基意指被如上定义的 C_6-C_{10} 芳基取代的如上定义的 C_1-C_{10} 烷基。优选地,芳烷基是被 C_6-C_{10} 芳基(例如苯基、甲苯基、二甲苯基和萘基)取代的 C_1-C_4 烷基。 C_6-C_{10} 芳基也可在环上被一个或多个取代基取代。合适的取代基选自如本文中所定义的烷基、烷氧基、卤素,以及硝基。优选的取代基是烷基和烷氧基。优选的芳烷基是4-甲基苄基、2-甲基苄基、4-甲氧基苄基或对甲氧基苄基、2-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-

二甲氧基苄基、4-硝基苄基、2-硝基苄基或邻硝基苄基、2,4-二硝基苄基、4-氯苄基和2-氯苄基。更优选地,芳烷基是苄基或对甲氧基苄基。还更优选地,芳烷基是苄基。

[0173] 杂芳烷基意指如上定义的直链或支链芳烷基,其可包括被一个或多个杂环基取代的上文中提及的 C_6 - C_{10} 芳基- C_1 - C_{10} 烷基之一。优选地,芳烷基是被一个或多个杂环基取代的 C_6 - C_{10} 芳基- C_1 - C_4 烷基。

[0174] 在一个实施方案中,羟基保护基PG是可通过氢化进行去保护的那些,例如4-甲基苄基、2-甲基苄基、4-甲氧基苄基、2-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-硝基苄基、2-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、4-氯苄基和2-氯苄基。优选地,羟基保护基PG是苄基和4-甲氧基苄基。更优选地,羟基保护基PG是苄基。

[0175] 中间体(2)的化合物是本领域中已知的。优选地,根据现有技术文献W0 2008/090193 A2制备其中羟基保护基是苄基的式(2)的化合物,(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮。

[0176] 步骤b)的有机溶剂如上定义。优选地,有机溶剂选自:醚溶剂(例如,乙醚、二丙醚、二苯醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基苯基醚或苯甲醚),芳香烃溶剂(例如,苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯),醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、3-甲基-1-丁醇、叔丁醇、1-辛醇、苄醇、苯酚、三氟乙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、间甲酚),酮溶剂(例如,丙酮、甲基乙基酮或2-丁酮、甲基异丁基酮、环己酮、环戊酮、3-戊酮),酯溶剂(例如,甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、丙二酸乙酯)和N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砷和乙腈,丙腈和丁腈。更优选地,步骤b)的有机溶剂选自2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲苯、乙二醇和乙腈。

[0177] 在另一个实施方案中,步骤b)可在不存在有机溶剂的情况下进行。

[0178] 步骤c)的合适的可药用酸HX选自:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、甲酸、乙酸、苹果酸、琥珀酸、富马酸、乙醇酸、柠檬酸、富马酸、苯甲酸、丙二酸、马来酸、L-酒石酸、D-酒石酸、二甲苯基-L-酒石酸、二甲苯基-D-酒石酸、二苯甲酰基-L-酒石酸、二苯甲酰基-D-酒石酸、草酸、苦杏仁酸和1-羟基-2-萘甲酸。优选地,步骤c)的可药用酸是盐酸、樟脑磺酸、富马酸、苯甲酸、马来酸、L-酒石酸、D-酒石酸、二甲苯基-L-酒石酸和二甲苯基-D-酒石酸、草酸和苦杏仁酸。更优选地,步骤c)的可药用酸HX是盐酸或樟脑磺酸,还更优选盐酸,甚至更优选樟脑磺酸。

[0179] 在一个优选的实施方案中,奥达特罗的可药用盐是通过本发明的方法制备的盐酸盐,其可被进一步纯化。更优选地,奥达特罗的可药用盐(优选奥达特罗盐酸盐)可通过重结晶来纯化。

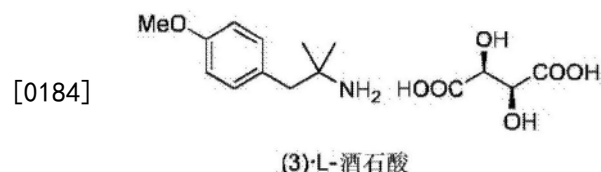
[0180] 在另一个优选的实施方案中,进行步骤c)并且HX酸是樟脑磺酸,提供如第一方面所限定的中间体(4)的樟脑磺酸盐。优选地,步骤c)还包括将中间体(4)的樟脑磺酸盐(即HX是樟脑磺酸)转化为中间体(4)的盐酸盐(即HX是盐酸)。这涉及在合适的有机溶剂或溶剂混合物的存在下,用盐酸(其可作为气体或作为水溶液存在,或者例如在质子溶剂(例如醇;即甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇和1-丁醇)的存在下,由烷基甲硅烷基卤化物在原位产生)处理其中PG是如上限定的羟基保护基的化合物(4)的樟脑磺酸盐。合适的有机溶剂可选自醇、醚、酯、氯代烃及其混合物或其水性混合物。优选地,有机溶剂选自醇、醚和酯。在一个更优

选的实施方式中,将中间体(4)的樟脑磺酸盐转化为游离碱(即式(4)的化合物),例如通过优选在如先前定义的合适的有机溶剂(优选极性溶剂,例如酯、醚或其混合物)的存在下,用合适的碱(其可以是选自钙、钠、镁、钾、锂和铯的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐及其混合物的无机碱)处理。然后,在如先前定义的有机溶剂的存在下,使式(4)的化合物游离碱与盐酸(其可作为气体或作为水溶液存在,或者例如在质子溶剂(例如醇;即甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇和1-丁醇)的存在下,由烷基甲硅烷基卤化物在原位产生)反应,以提供相应的中间体(4)的盐。更优选地,分离中间体(4)的盐,例如通过过滤任性地随后洗涤(例如用酯(优选乙酸乙酯)洗涤)。

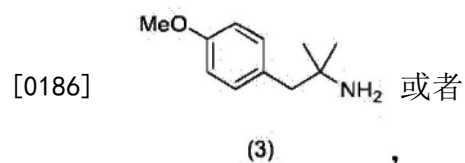
[0181] 氢化步骤d)在催化剂和有机溶剂的存在下进行。合适的催化剂选自Pd、Pt、Rh、Ru、Ni、Fe、Zn和Ir催化剂。优选地,合适的催化剂选自钯(0) (Pd(0))、氢氧化钯(Pd(OH)₂)、钯活性炭(palladium on activated carbon, Pd/C)、钯氧化铝(palladium on alumina)、钯碳粉(palladium on carbon powder)、铂、铂活性炭(platinum on activated carbon)和Raney™镍。还可使用催化剂的组合。最优选地,催化剂是钯活性炭和氢氧化钯(Pd(OH)₂)。催化剂的量不是关键的,并且可等于或小于式(4)化合物的量的按重量计10%。此外,氢化在0.5至10atm的氢气压力范围下发生。最优选地,由于产生较少的杂质,氢气压力为0.5至5atm。

[0182] 在本发明第三方面的一个具体实施方式中,用于制备奥达特罗R-对映体盐酸盐的方法至少包括以下步骤:

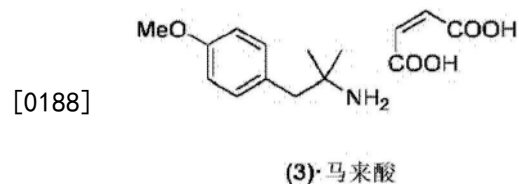
[0183] a1)在有机溶剂与水的混合物的存在下,用碱处理如第四方面中所限定的L-酒石酸盐(式(3)·L-酒石酸化合物)(其可通过根据第五方面的方法获得),



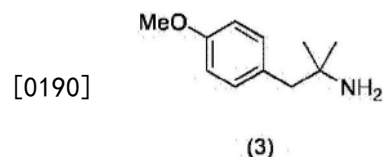
[0185] 以提供式(3)的胺



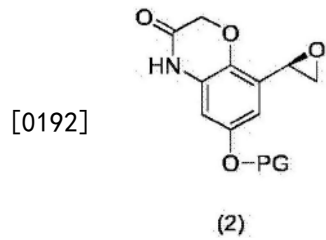
[0187] a2)在有机溶剂与水的混合物的存在下,用碱处理马来酸盐(式(3)·马来酸化合物),或如第六方面中所限定的化合物(其可通过根据第七方面的方法获得),



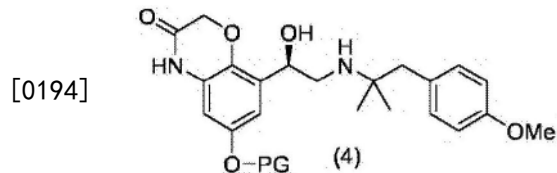
[0189] 以提供式(3)的胺



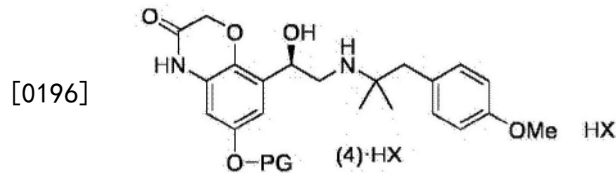
[0191] b) 在有机溶剂的存在下,使步骤a1)或a2)中获得的式(3)的胺与其中PG是羟基保护基的式(2)的环氧化物反应,



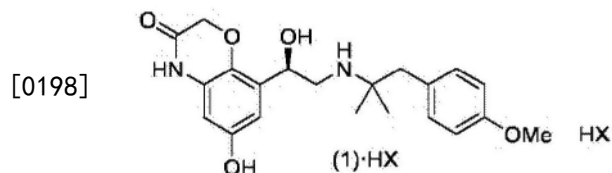
[0193] 以提供式(4)的化合物



[0195] c) 用优选地其中酸HX是盐酸、樟脑磺酸、富马酸、苯甲酸、马来酸、L-酒石酸、D-酒石酸、二甲苯基-L-酒石酸和二甲苯基-D-酒石酸、草酸和苦杏仁酸的可药用酸HX处理步骤b)中获得的式(4)的化合物,以提供式(4)·HX的化合物,其中PG是如上限定的羟基保护基



[0197] d) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,从步骤c)中获得的产物中除去羟基保护基PG,以提供奥达特罗或其药用盐(式(1)·HX的化合物),优选奥达特罗盐酸盐

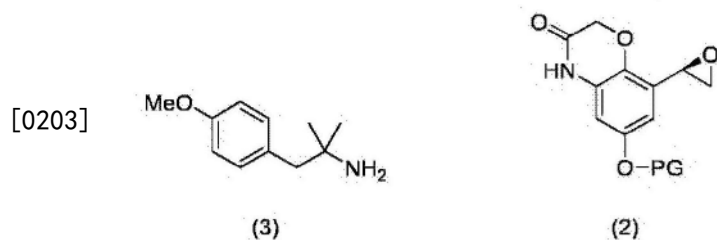


[0199] e) 将步骤d)中获得的其中HX不是盐酸的奥达特罗的药用盐转化为奥达特罗的盐酸盐。

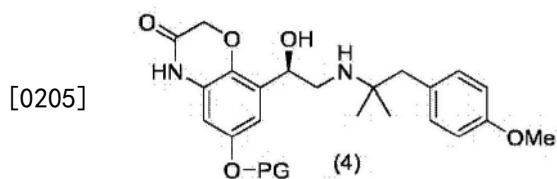
[0200] 在一个实施方案中,所述方法通过步骤a1)进行。在一个替代实施方案中,所述方法通过步骤a2)进行。

[0201] 本发明第三方面的另一个实施方案提供了用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的方法,其至少包括以下步骤:

[0202] a) 在有机溶剂的存在下,使式(3)的胺与其中PG是羟基保护基的式(2)的环氧化物反应



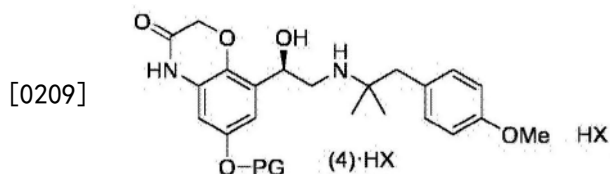
[0204] 以提供式(4)的化合物



[0206] b) 用樟脑磺酸 (优选 (R)-樟脑磺酸) 处理步骤a) 中获得的式(4)的化合物, 以提供其中PG是如上限定的羟基保护基的中间体(4)的樟脑磺酸盐,



[0208] c) 任选地, 用盐酸处理化合物(4)的樟脑磺酸盐, 以提供式(4)·HX的化合物, 其中HX是盐酸,



[0210] d) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化, 从步骤b) 或c) 中获得的产物中除去羟基保护基PG, 以提供奥达特罗或其药用盐, 优选奥达特罗R-对映体盐酸盐, 以及

[0211] e) 任选地, 用可药用酸处理步骤d) 中获得的奥达特罗, 以提供其可药用盐, 优选奥达特罗R-对映体盐酸盐。

[0212] 特别地, 樟脑磺酸 (优选 (R)-樟脑磺酸) 对于从杂质IMP-1、IMP-2、IMP-3和IMP-4中纯化高级中间体(4) 并因此以高化学和对映体纯度提供最终的奥达特罗或其盐 (优选奥达特罗R-对映体盐酸盐) 是有利的。

[0213] 胺化合物(3) 可根据上述任一种方法获得。

[0214] 在上述方法中, 优选地PG是苄基。

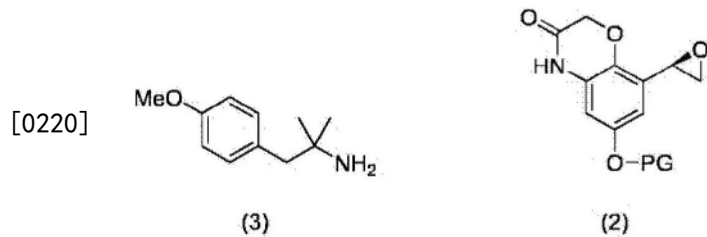
[0215] 步骤b) 优选地如在本发明的第二方面中所述进行。

[0216] 步骤c) 是任选的。因此, 在一个实施方案中, 进行步骤c)。在一个替代实施方案中, 不进行步骤c)。该步骤涉及用盐酸处理其中PG是如上限定的羟基保护基的化合物(4)的樟脑磺酸盐 (即HX是盐酸)。在一个具体实施方案中, 将中间体(4)的樟脑磺酸盐转化为游离碱 (即化合物(4)), 例如通过优选在如先前定义的合适的有机溶剂 (例如酯, 优选乙酸乙酯) 的存在下, 用合适的碱 (例如氢氧化钠水溶液) 处理。然后, 优选地在如先前定义的合适的有机溶剂 (例如酯, 优选乙酸乙酯) 的存在下, 通过用盐酸处理将化合物(4)游离碱转化为盐酸盐 (即HX是盐酸)。更优选地, 分离盐酸盐, 例如通过过滤任选地随后洗涤 (例如用酯 (优选乙酸乙酯) 洗涤)。

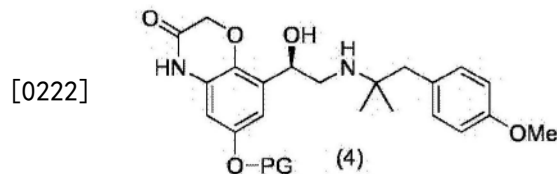
[0217] 步骤d) 和e) 可如本文中先前所述进行。

[0218] 在本发明第三方面的另一个优选实施方案中,提供了用于制备奥达特罗R-对映体盐酸盐的方法,其至少包括以下步骤:

[0219] a) 在有机溶剂的存在下,使式(3)的胺与其中PG是羟基保护基的式(2)的环氧化物反应



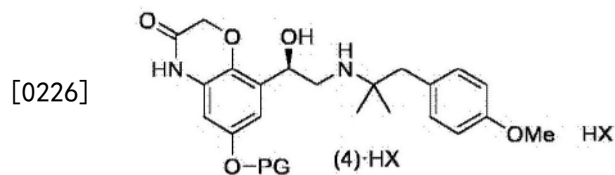
[0221] 以提供式(4)的化合物



[0223] b) 用(R)-樟脑磺酸处理步骤a)中获得的式(4)的化合物,以提供其中PG是如上限定的羟基保护基的中间体(4)的(R)-樟脑磺酸盐,



[0225] c) 用盐酸处理化合物(4)的(R)-樟脑磺酸盐,以提供式(4)·HX的化合物,其中PG是如上限定的羟基保护基并且HX是盐酸



[0227] d) 通过在催化剂和有机溶剂的存在下进行氢化,从步骤c)中获得的产物中除去羟基保护基PG,以提供奥达特罗R-对映体盐酸盐

[0228] 胺化合物(3)可根据上述任一种方法获得。

[0229] 在上述方法中,优选地PG是苄基。

[0230] 步骤a)、b)、c)和d)可如本文中先前所述进行。

[0231] 本发明的另一方面涉及如第四和第五方面所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的用途。

[0232] 本发明的另一方面涉及如第六和第七方面中所限定的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的

用途。

[0233] 本发明的另一方面涉及如第一和第二方面中所限定的中间体(4)的樟脑磺酸盐用于制备奥达特罗或其可药用盐(优选奥达特罗R-对映体盐酸盐)的用途。

[0234] 以下,通过实施例进一步举例说明本发明。其在任何情况下都不应被解释为限制权利要求书中所限定的本发明的范围。

[0235] 实验

[0236] 通用方法

[0237] 在Varian Gemini 200傅里叶变换(Fourier-Transform,FT)NMR波谱仪中在氘代溶剂(d₆-DMSO)中记录质子核磁共振(¹H NMR)分析,并且以溶剂残留峰作为内标的低场百万分比(part per million,ppm)给出化学位移。耦合常数以Hz给出。将5至10mg样品溶解在0.7mL氘代溶剂中来获得谱。

[0238] 在Mettler Toledo DSC822e热量计中记录差示扫描量热(Differential Scanning Calorimetry,DSC)分析。实验条件:40μL铝坩埚;50mL/分钟流量的干燥的氮气氛;30至300°C之间,10°C/分钟的加热速率。用软件STARe完成数据收集和评价。

[0239] 在Mettler Toledo SDTA851e热天平中记录热重分析(Thermogravimetric,TG)。实验条件:40μL铝坩埚;80mL/分钟流量的干燥的氮气氛;30至300°C之间,10°C/分钟的加热速率。用软件STARe完成数据收集和评价。

[0240] 在Perkin Elmer FT-IR spectrum One仪器中使用Perkin Elmer ATR配件记录红外光谱法(Infrared spectrometry,IR)分析。

[0241] 在配备有用作反应性AQUAMETRIC Composite 5的电极Metrohm6.0338.100和684/737库仑计(具有隔板的电池)的Metrohm 701KF Titrimo中进行卡尔·费歇尔(Karl Fischer,KF)分析。

实施例

[0242] 实施例1. 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐

[0243] 在惰性气氛下,向4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚(50.0g,256.1mmol)、K₂CO₃(38.9g,281.7mmol,1.1当量)在丙酮(200mL)中的在室温下的混悬液中小心地逐滴添加硫酸二甲酯(26.7mL,35.5g,281.7mmol,1.1当量)。将所得的混合物在惰性气氛下在58°C下搅拌4小时并冷却至室温。添加NaOH的1M水溶液(120mL)并将所得的混合物在室温下搅拌90分钟。然后,添加甲苯(150mL)并将相分离。用甲苯萃取水相,并将有机相合并并用水洗涤。在45°C的最高温度下在减压下蒸馏除去有机相的溶剂。然后,添加乙醇(150mL)并在45°C的最高温度下蒸馏除去。将所获得的棕色油状物与乙醇(400mL)混合,并在15atm的氢气压力下与雷尼镍(Raney Ni)(10.0g)一起在50°C下氢化5小时。将所得的混合物通过硅藻土垫过滤并用乙醇洗涤。在45°C的最高温度下在减压下蒸馏除去滤液。然后,添加乙酸乙酯(250mL)并在大气压下部分地蒸馏除去。然后,将所得的混合物冷却至70°C并添加4M的盐酸在乙酸乙酯(71.5mL)中的溶液持续5分钟。将所得的混合物冷却至室温2持续小时并再搅拌2小时。滤出所获得的白色固体并用乙酸乙酯洗涤。

[0244] 产率:41.3g(72%)

[0245] KF:3.7%至4%

[0246] DSC (10°C/分钟): 由于水的蒸发, 第一个宽的吸热峰在86°C处起始, 由于熔化, 第二个尖的吸热峰在170°C处起始。

[0247] TG (10°C/分钟): 由于水的蒸发, 从30°C至100°C, 重量损失为按重量计3.9%, 并且由于分解, 额外的重量损失在180°C处开始。

[0248] 纯度 (HPLC): 98.0%。显著的杂质: 0.05% (化合物A)、1.03% (化合物B)、0.84% (未表征的化合物C)。

[0249] 测试例1. 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐的纯化效果

[0250] 用不同的溶剂处理获自实施例1的盐酸盐以拒绝显著的杂质(化合物A和B)的存在。所获得的结果收集在下表中, 其表明了1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐的差的纯化效果。

条目	溶剂	类型	纯度 (HPLC)	显著的杂质		
				A	B	C
1	实施例1的固体	N.A.	98.0%	0.05%	1.03%	0.84%
2	丙酮	浆料	99.4%	N.D	0.23%	0.26%
[0251] 3	甲基乙基酮	溶液	98.0%	0.04%	0.98%	0.75%
4	乙酸乙酯	浆料	98.0%	0.05%	0.99%	0.79%
5	异丙醇	溶液	98.5%	N.D	0.88%	0.62%
6	乙腈	溶液	98.2%	N.D	0.96%	0.83%
7	丙酮和水 (10:0.2)	溶液	98.9%	N.D	0.73%	0.38%

[0252] N.A.: 不适用。N.D.: 未检出。杂质C未表征。

[0253] 通用浆化方法: 将1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐 (5.0g) 混悬在50mL溶剂中, 在溶剂的回流温度下加热并搅拌45分钟。然后, 将所得的混悬液冷却至室温并搅拌2小时。滤出所获得的固体, 用溶剂洗涤并在45°C下在大气压下干燥。

[0254] 通用结晶方法: 将1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺盐酸盐 (5.0g) 溶解在最少量的溶剂中, 并在溶剂的回流温度下加热直至获得溶液。然后, 将所得的溶液冷却至室温并搅拌2小时。滤出所得的固体, 用溶剂洗涤并在45°C下在大气压下干燥。

[0255] 实施例2. 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐

[0256] 在惰性气氛下, 向4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚 (10.0g, 51.2mmol)、K₂CO₃ (7.8g, 56.3mmol, 1.1当量) 在丙酮 (40mL) 中的在室温下的混悬液中小心地逐滴添加硫酸二甲酯 (5.3mL, 7.1g, 56.3mmol, 1.1当量)。将所得的混合物在惰性气氛下在58°C下搅拌4小时并冷却至室温。添加NaOH的1M水溶液 (24mL) 并将所得的混合物在室温下搅拌90分钟。然后, 添加甲苯 (30mL) 并将相分离。用甲苯萃取水相, 并将有机相合并并用水洗涤。在45°C的最高温度下在减压下蒸馏除去有机相的溶剂。然后, 添加乙醇 (30mL) 并在45°C的最高温度下蒸馏除去。将所获得的棕色油状物与乙醇 (80mL) 混合, 并在15atm的氢气压力下与雷尼镍 (2.0g) 一起在50°C下氢化5小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤, 用乙醇洗涤并在45°C的最高温

度下在减压下蒸馏除去。然后,将所获得的褐色油状物在50℃下溶解在乙醇(50mL)中,并逐滴添加L-酒石酸(7.7g,1.0当量)在水(10mL)中的溶液。将所得的白色混悬液在40至45℃下搅拌1小时,冷却至室温持续1小时,并再搅拌1小时。滤出所获得的晶体并用乙醇与水的混合物(5:1;v/v)洗涤。

[0257] 产率:14.0g(83%)

[0258] KF:0.5%

[0259] 纯度(HPLC):98.8%。显著的杂质:0.14%(化合物A)、0.11%(化合物B)、0.04%(未表征的化合物C)。

[0260] 实施例3. 1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐的重结晶

[0261] 将实施例2中获得的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐(1g)混悬在乙醇(5mL)中并在回流温度下加热。然后,在保持回流温度的同时逐滴添加水(2mL)。接种所得溶液,将其冷却至室温持续1小时,并再搅拌1小时,并最终冷却至0至5℃持续1小时。将所得的混悬液过滤并用乙醇与水的冷混合物(5:2;v/v)洗涤以得到作为类白色固体的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐。

[0262] 产率:0.9g(90%)

[0263] 纯度(HPLC):99.5%。显著的杂质:0.02%(化合物A)、0.03%(化合物B)。

[0264] DSC(10℃/分钟):在209至211℃处起始的尖的吸热峰。

[0265] TG(10℃/分钟):由于分解,重量损失在180至190℃处开始。

[0266] ¹H-NMR(200MHz,d₆-DMSO):δ/ppm 8.00-7.00(s,6H,NH,OH),7.14(d,J10Hz,2H,芳香族H),6.90(d,J10Hz,2H,芳香族H),3.96(s,2H,CHOH),3.73(s,3H,OCH₃),2.78(s,2H,CH₂),1.17(s,6H,2CH₃)。

[0267] 实施例4. (R)-6-(苄氧基)-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基]乙基]-4H-苯并[1,4,]噁嗪-3-酮盐酸盐的制备

[0268] 将获自实施例3的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐(1.66g,5mmol)在甲苯(10mL)与NaOH的1M水溶液(11mL,2.2当量)之间分配。用甲苯萃取水相,并将所获得的有机相合并并用水洗涤。在减压下蒸馏除去有机相的溶剂以得到作为褐色油状物的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺。然后,添加(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4,]噁嗪-3-酮(1.0g,3.4mmol)和1,4-二氧六环(10mL),并将所得的混合物在97℃加热17小时。然后,将混合物冷却至室温,并在减压下蒸馏除去溶剂。然后,将1,4-二氧六环(2mL)和乙醇(10mL)添加至所得的剩余物中,并逐滴添加盐酸37%w/v的水溶液(410μL,1.4当量)。将所得的混合物在室温下搅拌2小时,过滤,用乙醇洗涤并在40至50℃下在大气压下干燥。

[0269] 产率:85%至90%

[0270] 纯度(HPLC):95.0%至99.9%

[0271] 对映体纯度(手性HPLC):97.0%至99.9%

[0272] 实施例5. (R)-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐的制备

[0273] 将获自实施例4的(R)-6-(苄氧基)-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-4H-苯并[1,4,]噁嗪-3-酮盐酸盐(600mg,1.2mmol)、钯碳(palladium on

charcoal) 5% (40mg) 和甲醇 (40mL) 的混合物在 3atm 的氢气压力下在 40°C 下氢化 5 小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤。在减压下蒸馏除去滤液, 并将所得的剩余物在甲醇与异丙醇的混合物中重结晶。过滤混悬液, 用冷乙醇洗涤并干燥。

[0274] 产率: 85% 至 90%

[0275] 纯度 (HPLC): 95.0% 至 99.9%

[0276] 对映体纯度 (手性 HPLC 法): 97.0% 至 99.9%

[0277] 实施例 6. (R) - 6- (苄氧基) - 8- [1- 羟基- 2- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1, 1- 二甲基乙基氨基] 乙基] - 4H- 苯并 [1, 4,] 喹啉- 3- 酮的纯化

[0278] 将获自实施例 4 的 (R) - 6- (苄氧基) - 8- [1- 羟基- 2- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1, 1- 二甲基乙基氨基] 乙基] - 4H- 苯并 [1, 4,] 喹啉- 3- 酮盐酸盐 (5.6g, 10.9mmol; 95.0% 纯度; 98.3% 对映体纯度) 与乙酸乙酯 (50mL) 和氢氧化钠的 1M 水溶液 (50mL) 一起搅拌。用乙酸乙酯萃取水相, 并将所获得的有机相合并并用水洗涤。在减压下蒸馏除去有机相的溶剂以得到褐色油状物。向所获得的油状物添加乙酸乙酯 (25mL) 并添加 (R) - (-) - 10- 樟脑磺酸 (2.8g, 12mmol, 1.0 当量) 在乙酸乙酯 (5.6mL) 和 THF (2.8mL) 中的混悬液。将所得的混悬液在室温下搅拌 12 小时, 过滤并用乙酸乙酯与 THF 的混合物 (5:1) 洗涤以得到作为类白色固体的相应的 (R) - (-) - 10- 樟脑磺酸盐。

[0279] 产率: 6.4g

[0280] 纯度 (HPLC): 99.3%。显著的杂质: 0.10% (IMP-1)、0.20% (IMP-2) 和 0.50% (IMP-4)。对映体纯度 (手性 HPLC): 100% (N.D. IMP-3)

[0281] 将该固体在乙酸乙酯与 THF 的混合物 (13:4) 中重结晶。产率: 93%。纯度 (HPLC): 99.8%。对映体纯度 (手性 HPLC): 100%。

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, d_6 -DMSO): δ /ppm 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H, OCH_2Ph), 7.12 (d, J10Hz, 1H, 芳香族H), 6.94 (d, J4Hz, 1H, 芳香族H), 6.82 (d, J10Hz, 1H, 芳香族H), 6.54 (d, J4Hz, 1H, 芳香族H), 6.14 (s, 1H), 5.44 (s, 1H, CHOH), 4.90 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.42 (d, J28Hz, 1H, COCH_aH_b), 4.35 (d, J28Hz, 1H, COCH_aH_b), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (d, J16Hz, 1H, $\text{CHOHCH}_a\text{H}_b\text{NH}$), 2.92 (d, J16Hz, 1H, $\text{CHOHCH}_a\text{H}_b\text{NH}$), 3.36-1.70 (m, 11H, 1.33 (s, 3H), 1.10 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 3H, CH_3)。

[0283] $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, d_6 -DMSO): δ /ppm 216.65, 166.03, 158.92, 154.53, 126.95-137.05, 113.95, 107.03, 103.54, 70.53, 67.36, 64.57, 60.94, 58.66, 55.33, 42.83-48.06, 27.14, 24.86, 22.94, 22.80, 20.17, 19.98。

[0284] DSC (10°C/分钟): 在 163 至 167°C 处起始的尖的吸热峰。

[0285] TG (10°C/分钟): 由于分解, 重量损失在 210°C 处开始。

[0286] IR (cm^{-1}): 2955.7, 1745.4, 1702.1, 1617.9, 1513.7, 1470.4, 1369.7, 1329.5, 1250.0, 1162.2, 1051.5, 1038.3, 852.0, 746.7, 700.4。

[0287] 实施例 7. 纯化的 (R) - 6- (苄氧基) - 8- [1- 羟基- 2- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1, 1- 二甲基乙基氨基] 乙基] - 4H- 苯并 [1, 4,] 喹啉- 3- 酮盐酸盐的制备

[0288] 将获自实施例 6 的 (R) - (-) - 10- 樟脑磺酸盐 (1.4g, 1.97mmol) 与乙酸乙酯 (14mL) 和氢氧化钠的 1M 水溶液 (5mL) 一起搅拌。将相分离, 并用乙酸乙酯萃取水相。将有机相合并并用卤水 (brine) 洗涤。添加 HCl 在乙酸乙酯中的 4N 水溶液直至 pH 为 1 至 2。将所得的混悬液在

室温下搅拌30分钟并在0至5℃下再搅拌30分钟,过滤,用冷乙酸乙酯洗涤并干燥。

[0289] 产率:1.0g

[0290] 纯度(HPLC):99.3%

[0291] 对映体纯度(手性HPLC):100%

[0292] 实施例8.纯化的(R)-6-羟基-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐的制备

[0293] 将实施例7中获得的盐酸盐(913mg,1.77mmol)和钨碳JM 452(5%)在甲醇(40mL)中的混悬液与H₂一起在3atm氢气压力下在40℃下氢化5小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤。在减压下蒸馏除去滤液,并将所得的剩余物在甲醇与异丙醇的混合物中重结晶。过滤混悬液,用冷乙醇洗涤并干燥。

[0294] 产率:85%至90%

[0295] 纯度(HPLC):99.0%至99.9%

[0296] 对映体纯度(手性HPLC法):99.0%至100%

[0297] 实施例9.1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺马来酸盐的制备

[0298] 在惰性气氛下,向4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚(100g,512mmol)、K₂CO₃(77.8g,563mmol,1.1当量)在丙酮(300mL)中的在室温下的混悬液中小心地逐滴添加硫酸二甲酯(53.3mL,562mmol,1.1当量)。用丙酮(100mL)冲洗硫酸二甲酯的添加管线并添加至反应。将所得的混合物在回流温度下搅拌4小时,并冷却至室温。然后添加NaOH的1M水溶液(240mL),并将体系搅拌90分钟。然后,添加甲苯(300mL)并将相分离。用甲苯萃取水相,并将有机相合并并用水洗涤。将所获得的褐色油状物(97.8%纯度)溶解在乙醇(800mL)中。将一半的溶液在15atm的氢气压力下与雷尼镍(10.0g)一起在50℃下氢化12小时。将所得的混合物通过硅藻土垫过滤,并使用1/3的溶液并蒸馏除去。将所获得的褐色油状物与马来酸(9.9g,85.3mmol,1.0当量)和乙酸乙酯(113mL)混合。将所得的混悬液加热至50℃并搅拌直至获得溶液,并在室温下冷却12小时。过滤所获得的固体并用乙酸乙酯洗涤。

[0299] 产率:17.5g(74%)

[0300] 纯度(HPLC):99.2%。显著的杂质:0.04%(化合物A),N.D.(化合物B),N.D.(未表征的化合物C)。

[0301] 1H-NMR(200MHz,d₆-DMSO),δ/ppm 7.78(s宽,3H,NH,OH),7.14(d,J8Hz,2H,H芳香族),6.92(d,J8Hz,2H,芳香族),6.03(s,2H,CH=C(O)OH),3.74(s,3H,OCH₃),2.76(s,2H,CH₂Ph),1.18(s,6H,2CH₃)。

[0302] DSC(10℃/分钟):在96至99℃处起始的尖的吸热峰。

[0303] TG(10℃/分钟):由于分解,重量损失在130℃处开始。

[0304] 实施例10.1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺半马来酸盐的制备

[0305] 将实施例9中获得的溶液的另一半在15atm的氢气压力下与雷尼镍(10.0g)一起在50℃下氢化12小时。将所得的混合物通过硅藻土垫过滤,并蒸馏除去1/2的溶液。将所获得的褐色油状物与马来酸(7.4g,63.8mmol,0.5当量)和乙酸乙酯(125mL)混合。将所得的混悬液加热至50℃并搅拌直至获得溶液,并在室温下冷却2小时。过滤所获得的固体并用乙酸乙酯洗涤。

[0306] 产率:23g(76%)

[0307] 纯度(HPLC):99.3%。显著的杂质:0.09%(化合物A),N.D.(化合物B)、0.05%(未表征的化合物C)。

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, d_6 -DMSO), δ /ppm 7.11(d, J8Hz, 2H, H芳香族), 6.88(d, J8Hz, 2H, 芳香族), 6.03(s, 1H, CH=C(=O)OH), 4.5-4.0(s宽, 3H, NH, OH), 3.73(s, 3H, OCH₃), 2.63(s, 2H, CH₂Ph), 1.07(s, 6H, 2CH₃)。

[0309] 实施例11. 4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚的制备

[0310] 将4-羟基苄醇(1kg, 8.06mol)、氢氧化钾(0.23kg, 4.03mol, 0.5当量)和四丁基溴化铵(tetrabutylammonium bromide, TBAB)(0.01kg, 1%w/v)在甲苯(3.0L)中的混悬液加热至85至90°C持续48小时。将所得的混合物冷却至室温,并添加HCl的1N水溶液直至观察到pH为6至7。蒸馏除去溶剂。然后,将乙酸乙酯和水添加至所得的剩余物中,并将相分离。用乙酸乙酯萃取水相,并将有机相合并并用水洗涤。蒸馏除去有机相以提供作为棕色固体的4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚,将其在乙酸乙酯与甲基环己烷的混合物中重结晶。

[0311] 产率:1.42g(78%)

[0312] 纯度(HPLC):97.0%至98.0%

[0313] 实施例12. (R)-6-(苄氧基)-8-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基乙基氨基]乙基]-4H-苯并[1,4,]噁嗪-3-酮(R)-樟脑磺酸盐的制备

[0314] 将1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺L-酒石酸盐(4.9g, 14.9mmol)在甲苯(50mL)与NaOH的1M水溶液(50mL)之间分配。用甲苯萃取水相,将所获得的有机相合并并用水和卤水洗涤。在减压下蒸馏除去有机相的溶剂以得到作为褐色油状物的1,1-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)乙基胺。然后,添加(R)-6-苄氧基-8-环氧乙烷基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(3.4g, 11.4mmol)和1,4-二氧六环(20mL),并将所得的混合物在惰性气氛下在97°C下加热16小时。然后,将混合物冷却至室温,并在减压下蒸馏除去溶剂以提供剩余物。然后,添加乙酸乙酯(47mL)和(R)-樟脑磺酸(3.4g, 15.0mmol)在四氢呋喃(28mL)中的溶液。接种所得溶液,将其在室温下搅拌,过滤,用乙酸乙酯与四氢呋喃的混合物(5:1)洗涤并干燥。产率:4.0g(48%)

[0315] 纯度(HPLC):99.5%

[0316] 对映体纯度(手性HPLC):99.9%

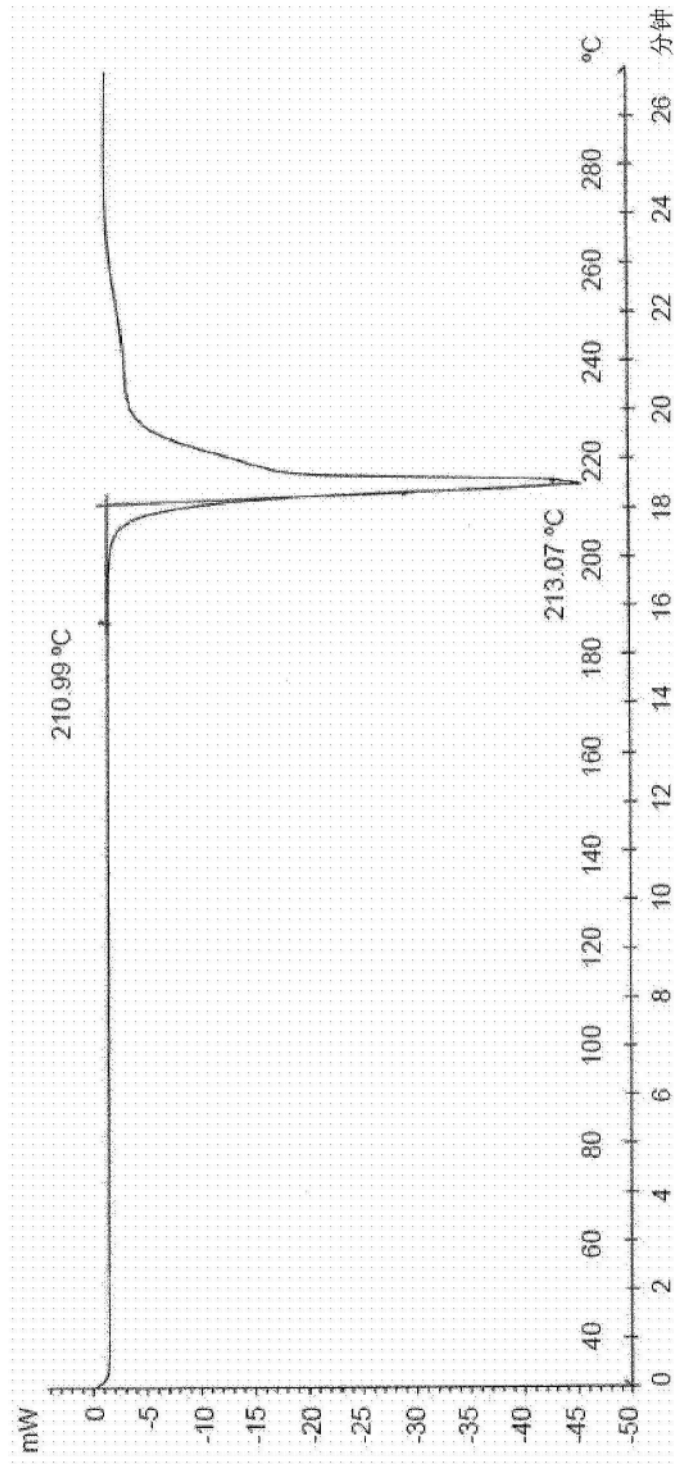


图1

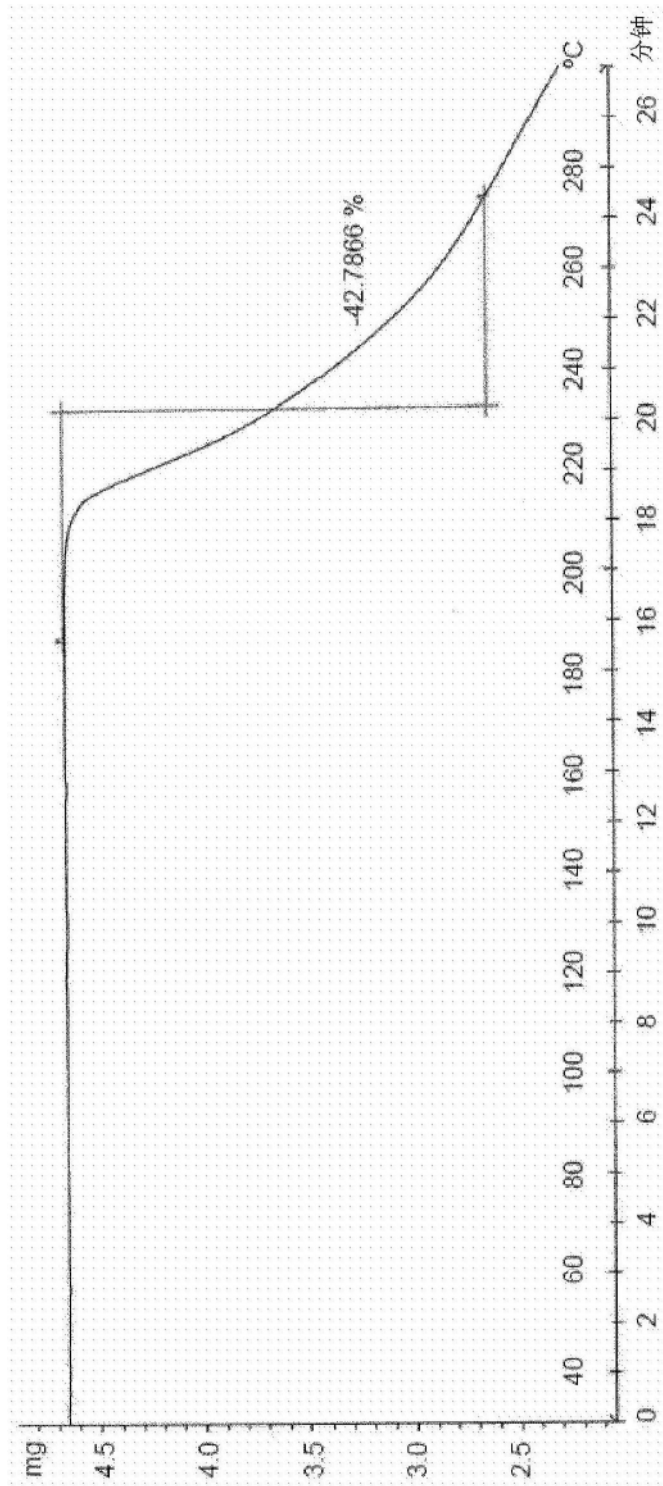


图2

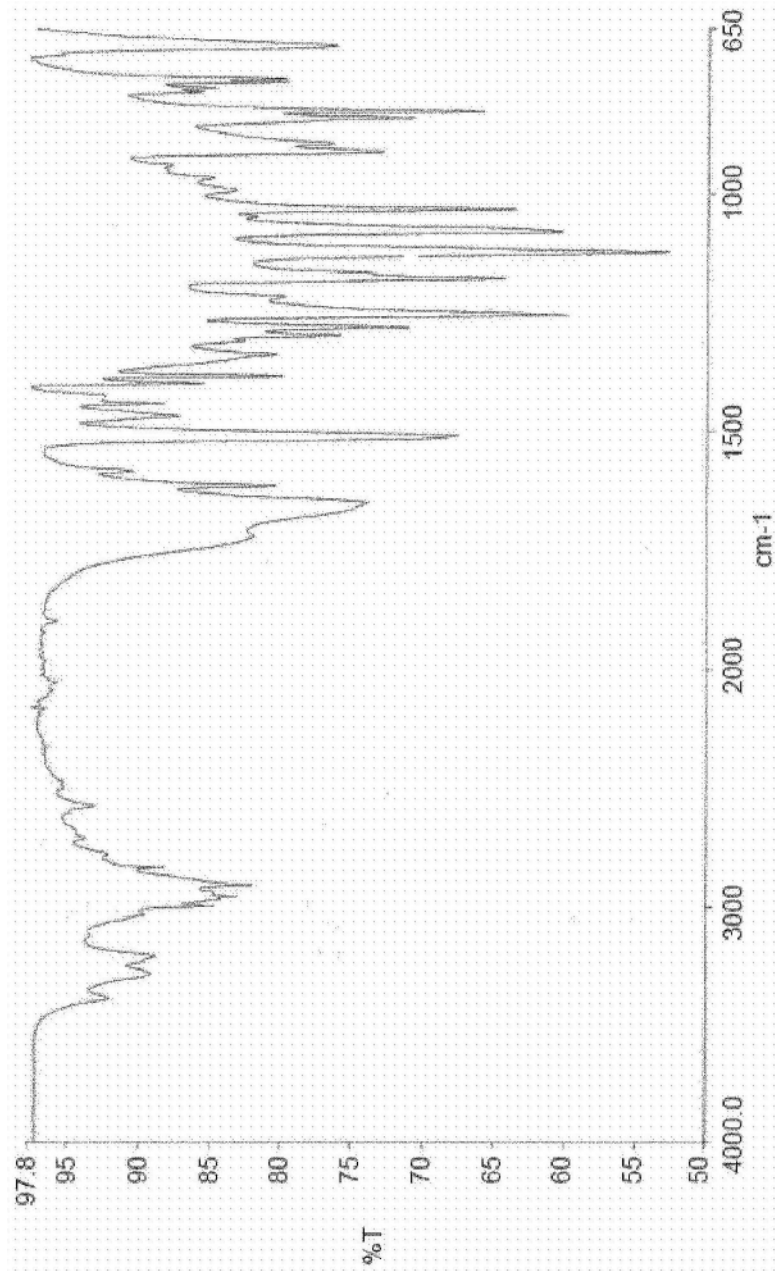


图3

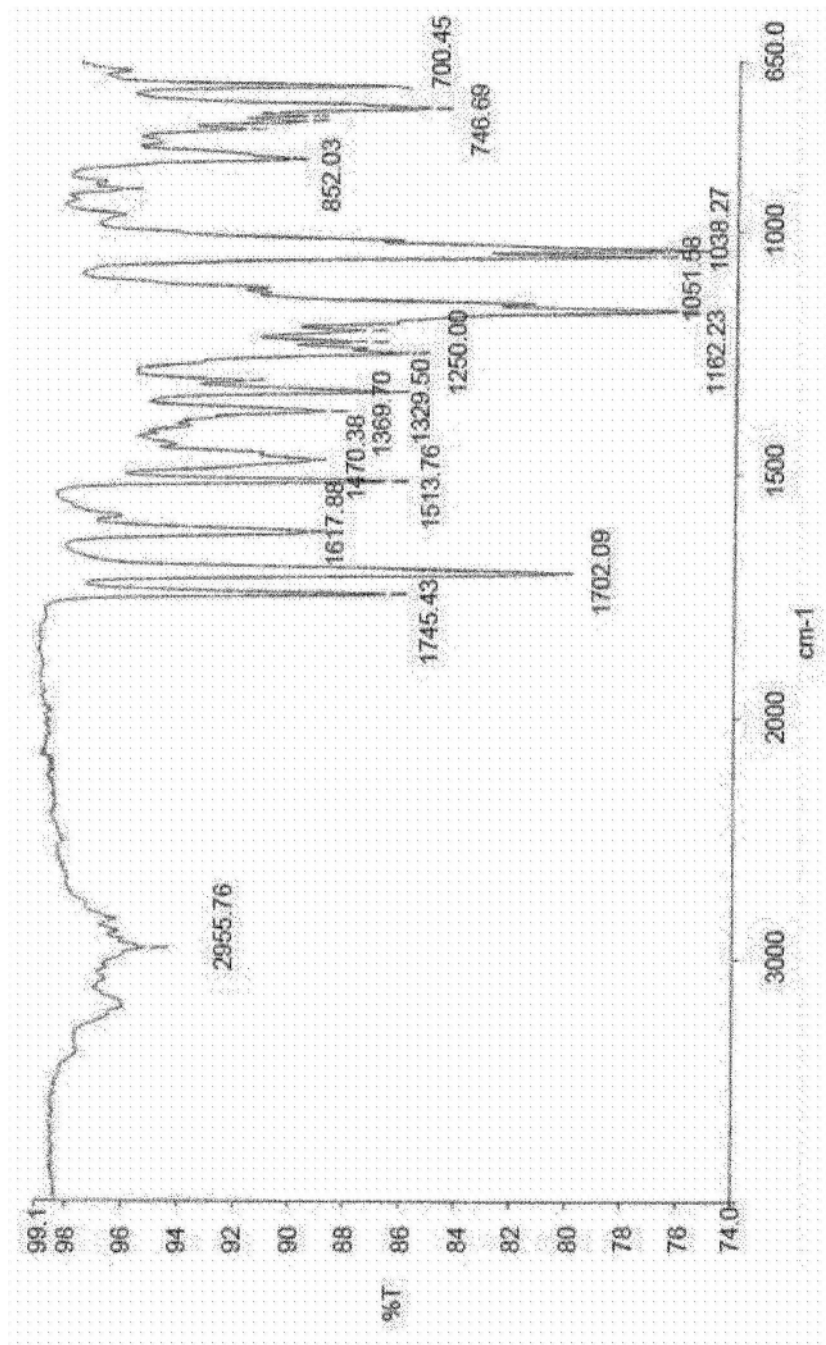


图4