



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664564 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201210325871. 1

(22) 申请日 2012. 09. 06

(73) 专利权人 重庆博腾制药科技股份有限公司
地址 401120 重庆市长寿区化工园区精细化工一区

(72) 发明人 郑星 覃军 刘登贵 魏国祥 吉澍

(51) Int. Cl.

C07C 49/84(2006. 01)

C07C 45/65(2006. 01)

C07C 69/738(2006. 01)

C07C 67/343(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102260156 A, 2011. 11. 30, 全文.

CN 101671245 A, 2010. 03. 17, 说明书第 2 页
第 1、4 段.

EP 0079134 A1, 1983. 05. 18, 权利要求
7-10.

US 2010130738 A1, 2010. 05. 27, 实施例
109.

US 6642418 B1, 2003. 11. 04, 全文.

Ulrik S. Sørensen 等

等. Structural determinants for

AMPA agonist activity of aryl or heteroaryl
substituted AMPA analogues. Synthesis and
pharmacology. 《Arch. Pharm. Pharm. Med.
Chem》. 2001, 第 334 卷 (第 2 期), 62-68.

唐鹤 等. 3, 5 - 二羟基苯乙酮的合成.
《中国医药工业杂志》. 1998, 第 29 卷 (第 11
期), 521-522.

唐鹤 等. Grignard 反应合成 3, 5 - 二羟
基苯乙酮. 《湘潭矿业学院学报》. 1998, 第 13 卷
(第 3 期), 第 47-50 页.

审查员 赵愈林

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

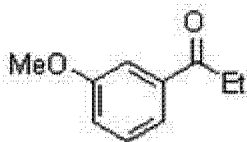
一种镇痛药物中间体的制备方法

(57) 摘要

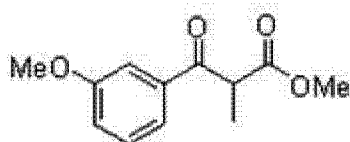
本发明公开了式 I 所示的间甲氧基
苯丙酮的制备方法, 具体合成路线如下。



1. 一种化合物 I 所示间甲氧基苯丙酮的制备方法,其特征在于:



I

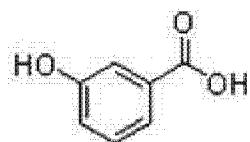


II

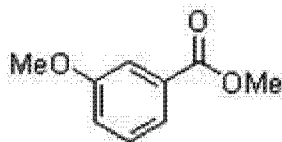
化合物 II 水解、脱羧,得到化合物 I,其中反应体系为酸性体系,采用三氯氧磷为反应的催化剂。

2. 权利要求 1 所示的制备方法,其中化合物 II 的制备方法如下:

A) 化合物 III 与硫酸二甲酯反应,



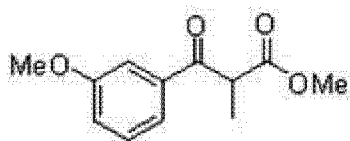
III



IV

得到化合物 IV;

B) 化合物 IV 与丙酸甲酯缩合,



II

得到化合物 II。

3. 权利要求 2 所示的制备方法,步骤 B 在缩合剂存在下进行缩合。

4. 权利要求 3 所示的制备方法,所述的缩合剂为三氯氧磷。

5. 权利要求 2 所示的制备方法,制备化合物 I 用一锅煮,不单独将化合物 II 分离,而直接在反应体系中进行下一步反应,制备化合物 I。

一种镇痛药物中间体的制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种镇痛药中间体间甲氧基苯丙酮的制备方法,具体来说,是制备他喷他多中间体的制备方法。

背景技术：

[0002] 镇痛药主要作用于中枢神经系统,选择性地抑制痛觉的药物。很多镇痛药如哌替啶、镇痛新、强痛定等均属管理药品,一般不轻易使用。

[0003] 镇痛药主要作用于中枢神经系统,选择性地抑制痛觉的药物。大多为阿片类药物(如吗啡)及其人工合成品(如哌替啶、镇痛新等),能缓解骨折、烧伤等锐痛(是与解热镇痛药区别之处),长期连续应用,多有成瘾性,故应避免长期使用。对呼吸中枢有抑制作用,中毒时,可因呼吸抑制而导致死亡。很多镇痛药如哌替啶、镇痛新、强痛定等均属管理药品,一般不轻易使用。

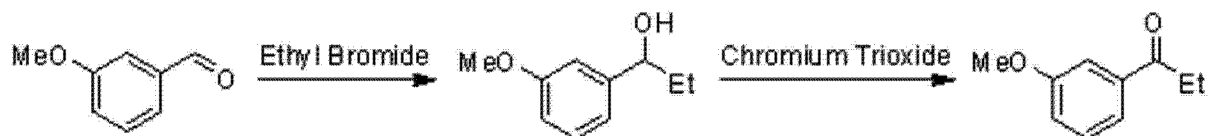
[0004] 他喷他多(tapentadol hydrochloride)于2008年11月21日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,其商品名还没有确认。该药是由美国Johnson&Johnson公司研发,临床上使用的速释片有50、75、100 mg 3种规格。本品用于缓解中度及重度急性疼痛。他喷他多的中文化学名称:(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐;英文化学名称:(-)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)Phenol hydrochloride;分子式: $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$;相对分子质量:257180;CAS登记号:17559120920。文献报道了他喷他多的合成路线:以3-戊酮为原料,与二甲胺盐酸盐发生Mannich反应生成外消旋体,继而与3-溴苯甲醚发生Grignard反应,再经过非对映异构体的分离、外消旋体的拆分,氯化 and 还原后得到中间体(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯甲醚盐酸盐,该中间体经浓氢溴酸水解后成盐得到他喷他多。他喷他多能够激活阿片受体,尤其是 μ_2 受体(MOR),可用来缓解中度及重度急性疼痛。吗啡作为一种典型的MOR拮抗剂,对急性疼痛具有显著作用,但是对慢性疼痛、神经痛及炎症疼痛疗效较低,且长期使用吗啡将会产生镇痛作用的耐受性和成瘾性。

[0005] 他喷他多是一种新颖的作用于中枢神经系统的口服止痛药物,它有两种作用机制:一种是作用于阿片 μ_2 受体,通过改善疼痛感觉和情感因素,抑制疼痛在脊髓中的传递,从而影响和控制感知疼痛的大脑皮层部位的活动;另一种是对去甲肾上腺素重吸收的抑制作用,抑制其重吸收进入神经细胞,从而提高大脑中的去甲肾上腺素水平,同样也起到镇痛作用。他喷他多不依赖代谢活化作用,没有代谢活化产物,对各种急性炎症和神经痛均具有强效作用,其效能介于吗啡和曲马多之间,静脉注射和口服均可获得较高的血药浓度,与吗啡相比更不易产生镇痛耐受性和依赖性。药代动力学研究表明,他喷他多的口服绝对生物利用度为32%,且代谢稳定,几乎可全部代谢为无活性的结合物,大约在5d后代谢达到平衡。他喷他多常见的不良反应是恶心、呕吐、头晕及失眠,同时也可能出现呼吸抑制;当共同服用其他阿片类药物、违禁药物或酒精时,对中枢神经系统具有抑制成瘾作用。

[0006] 本专利中描述的镇痛药中间体间甲氧基苯丙酮为他喷他多的中间体,目前查到有以下方法对其进行合成:

[0007] 1、1987 年的文献 Canadian Journal of Chemistry, 65(11), 2568-74 报道的间甲氧基苯丙酮的制备方法如下:

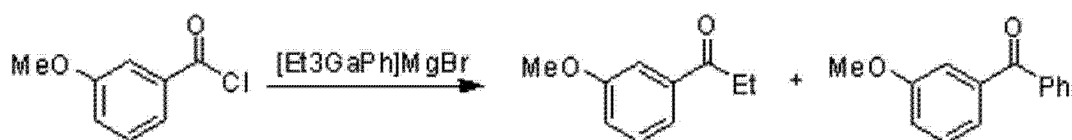
[0008]



收率:77%。

[0009] 2、1995 年的文献 Tetrahedron Letters, 36(8), 1287-90 报道的间甲氧基苯丙酮的制备方法如下:

[0010]



[0011] 收率:34%。

[0012] 3、NPS PHARMA INC 申请的专利 US5198451 以及唐保清申请的专利 CN200910035465. X 都报道的间甲氧基苯丙酮的如下制备方法:

[0013]



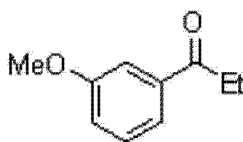
发明内容:

[0014] 本发明的目的是提供用于合成医药中间体间甲氧基苯丙酮的改进方法,与之前所知的方法相比,本发明方法更有效。

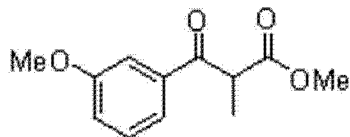
[0015] 本发明的特征在于:

[0016] 1、化合物 I 所示间甲氧基苯丙酮的制备方法,其特征在于:

[0017]



I



II

[0018] 化合物 II 水解、脱羧,得到化合物 I。

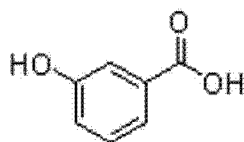
[0019] 2、如 1 所示的方法,其中反应体系为酸性体系。

[0020] 3、如 2 所示的方法,采用三氯氧磷为反应的催化剂。

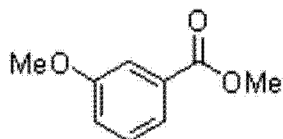
[0021] 4、如 1 ~ 3 中任一项制备方法,其中化合物 II 的制备方法如下:

[0022] A) 化合物 III 与硫酸二甲酯反应,

[0023]



III

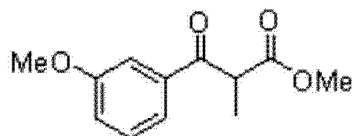


IV

[0024] 得到化合物 IV;

[0025] B) 化合物 IV 与丙酸甲酯缩合,

[0026]



[0027] II

[0028] 得到化合物 II。

[0029] 5、如 4 所示的制备方法,步骤 B 在缩合剂存在下进行缩合。

[0030] 6、如 5 所示的制备方法,所述的缩合剂为三氯氧磷。

[0031] 7、如 6 所示的方法,制备化合物 I 用一锅煮,不单独将化合物 II 分离,而直接在反应体系中进行下一步反应,制备化合物 I。

具体实施例：**[0032] 实施例 1**

[0033] 向 500L 三口瓶中加入 75g 纯化水, 30g 氢氧化钠, 50g 化合物 III, 搅拌下将反应混合物加热至内温 80 ~ 90°C, 保持该温度下滴加 35g 硫酸二甲酯, 滴加完毕后, 升温到 95°C ~ 102°C 回流反应, 反应 4 小时后 (整个过程保持 pH ≥ 10), 继续滴加 15g 硫酸二甲酯, 滴加完毕后, 保持 95°C ~ 102°C 回流反应至化合物 III < 5% 时, 降温到 30 ~ 35°C, 然后加入 100g 甲苯和 30.4g 碳酸氢钠保持温度 30 ~ 35°C, 滴加 36.5g 硫酸二甲酯, 滴加完毕后, 保持温度 30 ~ 35°C 反应 4 小时后 (整个过程保持 pH ≥ 8), 继续滴加 36.5g 硫酸二甲酯, 滴加完毕后, 保持温度 30 ~ 35°C 反应 4 小时后 (整个过程保持 pH ≥ 8), 继续滴加 18.3g 硫酸二甲酯, 滴加完毕后, 保持温度 30 ~ 35°C 反应 4 小时后 (整个过程保持 pH ≥ 8), 至化合物 III + 间甲氧基苯甲酸 < 5%, 过滤, 洗涤, 分层, 有机层加入元明粉干燥, 然后浓缩得 59.5g 化合物 IV, 纯度 96.3%, 收率 95%。

[0034] 实施例 2

[0035] 向 250mL 反应瓶中加入 20g 化合物 IV, 20g DMF 和 7.2g 氢化钠, 氮气保护, 体系成灰色浑浊, 向体系中缓慢滴加 13.7g 丙酸甲酯和 5g 甲苯混合溶液, 滴加过程中保持温度 18 ~ 22°C, 约 1 小时滴加完毕, 保持温度 18 ~ 22°C 反应至化合物 IV < 5%, 将反应体系缓慢倒入预先冷却到 -5°C ~ 0°C 的 40g 浓盐酸中, 整个过程控制温度小于 40°C。加入完毕后, 缓慢向体系中滴加 20.3g 三氯氧磷, 滴加过程中控制温度小于 40°C, 滴加完毕后升温到 60 ~ 65°C 反应至化合物 II < 1%, 降温到 10 ~ 20°C, 过滤, 洗涤, 分层, 有机层用氯化钠水溶液洗涤, 水层弃, 有机层浓缩得 20.2g 化合物 I, 纯度 90.2%, 收率 : 95.8%。

[0036] 实施例 3

[0037] 250ml 反应瓶中加入 20g 化合物 IV, 20g DMF 和 7.2g 氢化钠, 氮气保护, 搅拌, 向体系中缓慢滴加 15.9g 丙酸甲酯, 滴加过程约 2hr, 反应 1.5hr, 取样 GC 分析化合物 IV 反应完全, 停止加热, 冷却至 20 ~ 25°C, 加入 250g 甲基叔丁基醚搅拌待用, 制得反应液 1。200g 冰水加入 250g 甲基叔丁基醚, 用 HCl 调 pH=1 ~ 2, 慢慢加入反应液 1, 边搅拌边用 HCl 调 pH=1 ~ 2, 分层, 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 25.1g 化合物 II, 收率 90%, 纯度 90%。

[0038] 实施例 4

[0039] 在 250ml 反应瓶中, 加入 20g 化合物 II, 250g 甲基叔丁基醚, 缓慢倒入预先冷却到 -5°C ~ 0°C 的 38g 浓盐酸中, 整个过程控制温度小于 40°C。加入完毕后, 缓慢向体系中滴加 18g 三氯氧磷, 滴加过程中控制温度小于 40°C, 滴加完毕后升温到 60 ~ 65°C 反应至化合物 II < 1%, 降温到 10 ~ 20°C, 过滤, 洗涤, 分层, 有机层用氯化钠水溶液洗涤, 水层弃, 有机层浓缩得 13.0g 化合物 I, 纯度 94.5%, 收率 : 92.3%。