(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102112436 A
(43)申请公布日 2011.06.29

(21)申请号 200980129448.0

(22)申请日 2009.06.03

(30)优先权数据
985/KOL/2008 2008.06.03 IN

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.01.27

(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2009/050612 2009.06.03

(87)PCT申请的公布数据
WO2009/147434 EN 2009.12.10

(71)申请人 基因里克斯(英国)有限公司
地址 英国赫特福德郡

(72)发明人 维纳亚克·戈雷
马赫什库马·加达卡尔
达塔特雷亚·辛德

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 李丙林 张英

(51)Int.Cl.
C07C 227/04(2006.01)
C07C 229/08(2006.01)
C07C 205/51(2006.01)
A61K 31/197(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
C07C 205/15(2006.01)

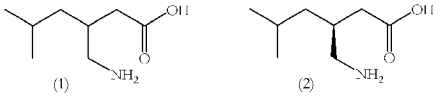
权利要求书 5 页 说明书 17 页

(54)发明名称

用于合成氨基酸的新的和有效方法

(57)摘要

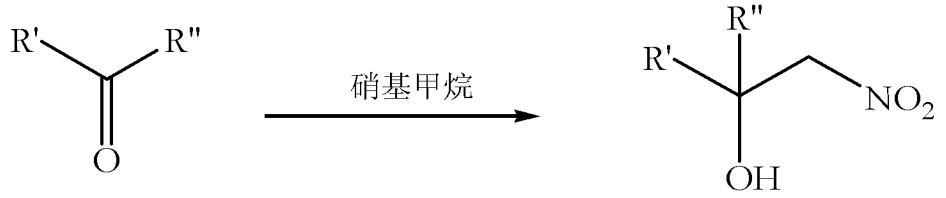
本发明涉及一种用于制备γ-氨基酸如(±)-3-(氨甲基)-5-甲基-己酸(1)及其类似物的新方法，其在强效抗惊厥普瑞巴林(S)-(+)-3-(氨甲基)-5-甲基-己酸(2)的制备中是一种关键中间体。



CN 102112436 A

1. 一种用于制备 γ- 氨基酸 VI 的方法，包括以下一个或多个步骤：

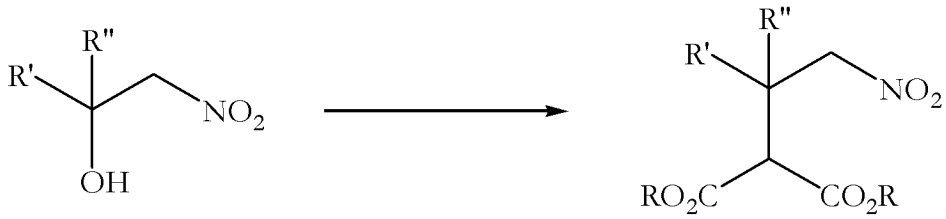
(i) 使羰基化合物 I 与硝基甲烷反应以形成醇 II；



I　　II

；和/或

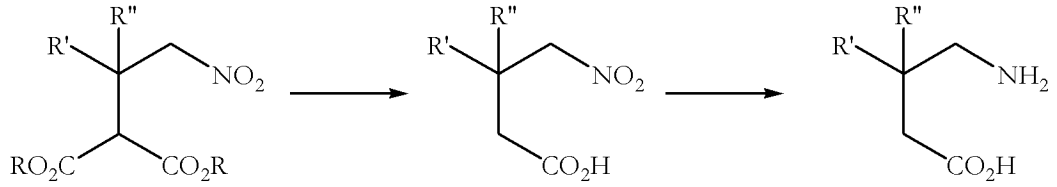
(ii) 将醇 II 转化为中间体 IV：



II　　IV

；和/或

(iii) 将中间体 IV 转化为 γ- 硝基酸 V，接着将 γ- 硝基酸 V 还原为 γ- 氨基酸 VI：



IV　　V　　VI

；

其中，每个 R 独立地是烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子；以及

其中，R′ 和 R″ 独立地是氢或烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团，每一个可以可选地被取代，并且每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子，或 R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环烷基或环烯基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述方法包括步骤 (i) 至 (iii) 中的两个或三个步骤。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的方法，其中，每个 R 独立地是烷基基团。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中，每个 R 独立地是甲基、乙基、丙基或丁基基团。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中，每个 R 是甲基基团。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，R′ 和 R″ 通过其连接于所述羰基基团的原子是氢或碳。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，R′ 和 R″ 独立地是氢或烷基基团，或 R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环烷基基团。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，R′ 和 R″ 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基基团，或 R′ 和

R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成 C_{5-7} 环烷基基团。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，R′ 和 R″ 之一是氢而另一个是异丁基。

10. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环己基基团。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，在步骤 (i) 中用碱产生硝基甲烷的碳负离子。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，所述碱不是胺。

13. 根据权利要求 11 或权利要求 12 所述的方法，其中，所述碱是氢化物、醇盐或氢氧化物。

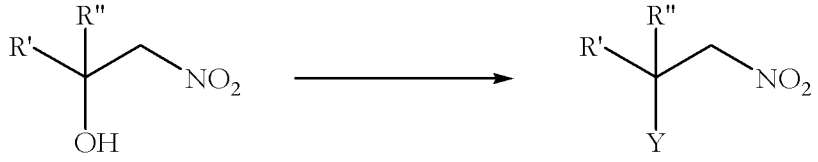
14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中，所述碱是甲醇钠。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，在醚溶剂中进行步骤 (i)。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中，所述醚溶剂选自四氢呋喃、二异丙醚、叔丁基甲醚、乙醚、或它们的混合物。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所述醚溶剂是四氢呋喃。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，步骤 (ii) 的转化包括取代醇 II 的羟基基团以产生中间体 IIIa：



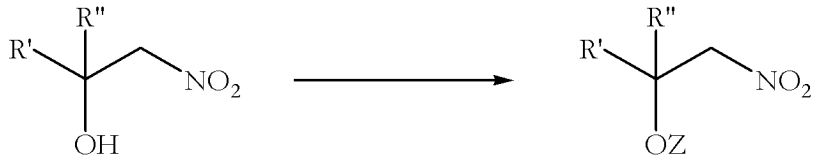
II　　**IIIa**　　；

其中，Y 是适合的离去基团。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中，Y 是卤素基团。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，Y 是 -Br。

21. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的方法，其中，步骤 (ii) 的转化包括活化醇 II 的羟基基团以产生中间体 IIIb：



II　　**IIIb**　　；

其中，Z 是能够使羟基基团作为离去基团的能力增强的任何基团。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其中，Z 选自 $-SO_2R^a$、$-SO_2OR^a$、$-NO_2$、$-COR^a$、$-P(=O)(OR^a)_2$ 或 $-B(OR^a)_2$ 基团，其中每个 R^a 独立地选自氢、卤素、或可选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基或芳炔基基团，以及其中任意两个 R^a 基团可以连同它们所连接的原子一起形成环。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，每个 R^a 独立地选自可选地被选自 -F、-Cl、-Br 或 $-NO_2$ 中的一个或多个基团取代的烷基、芳基或芳烷基基团。

24. 根据权利要求 22 或权利要求 23 所述的方法，其中，Z 选自 $-SO_2R^a$、$-SO_2OR^a$ 或 $-COR^a$

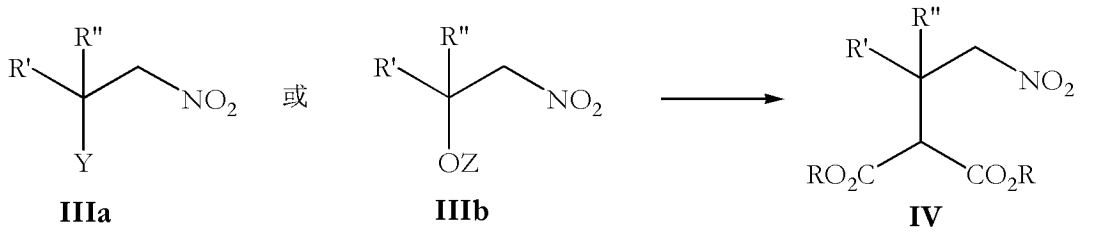
基团。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，-OZ 选自甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟乙基磺酸酯、全氟丁基磺酸酯或三氟甲磺酸酯基团。

26. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，Z 是 $-COR^a$ 基团。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其中，Z 是乙酰基或三氟乙酰基基团。

28. 根据权利要求 18 至 27 中任一项所述的方法，其中，步骤 (ii) 的转化进一步包括将中间体 IIIa 或中间体 IIIb 转化为中间体 IV：



IIIa **IIIb** **IV**

。

29. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，通过使用 $CH_2(CO_2R)_2$ 的碳负离子来实现所述转化。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中，利用醇盐碱，并且可选地连同金属碳酸盐一起产生 $CH_2(CO_2R)_2$ 的碳负离子。

31. 根据权利要求 30 所述的方法，其中，所述醇盐碱是甲醇钠。

32. 根据权利要求 30 或权利要求 31 所述的方法，其中，所述金属碳酸盐是碳酸钠。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，步骤 (iii) 的中间体 IV 到 γ- 硝基酸 V 的转化包括水解和脱羧。

34. 根据权利要求 33 所述的方法，其中，在有水存在的条件下，利用有机酸或无机酸来进行所述水解和脱羧。

35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中，所述无机酸是盐酸。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，步骤 (iii) 的 γ- 硝基酸 V 到 γ- 氨基酸 VI 的还原是利用催化氢化进行的。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中，所述氢化催化剂选自 Pd/C、Pt/C 或 PtO_2。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中，所述氢化催化剂是 Pd/C。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 是非手性的。

40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 是加巴喷丁。

41. 根据权利要求 1 至 38 中任一项所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 是手性 γ- 氨基酸 VI 的混合物。

42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 是外消旋混合物。

43. 根据权利要求 42 所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 是外消旋普瑞巴林。

44. 根据权利要求 41 至 43 中任一项所述的方法，其中，所述方法进一步包括拆分所述手性 γ- 氨基酸 VI 的混合物的步骤，以提供所述 γ- 氨基酸 VI 的对映体纯或对映体富集的立体异构体。

45. 根据权利要求 44 所述的方法，其中，所述 γ- 氨基酸 VI 的对映体纯或对映体富集的立体异构体是普瑞巴林。

46. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，获得基本上没有内酰胺杂质的所述

γ- 氨基酸 VI。

47. 一种用于制备普瑞巴林或外消旋普瑞巴林的方法，包括：

(a) 使异戊醛与硝基甲烷反应以形成 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷；

(b) 使 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷转化为 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸；以及

(c) 使 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸转化为普瑞巴林或外消旋普瑞巴林。

48. 根据权利要求 47 所述的方法，其中，在步骤 (a) 中用碱产生硝基甲烷的碳负离子。

49. 根据权利要求 48 所述的方法，其中，以催化量使用所述碱。

50. 根据权利要求 48 或 49 所述的方法，其中，所述碱是碱金属醇盐或碱金属氢氧化物。

51. 根据权利要求 50 所述的方法，其中，所述碱是甲醇钠。

52. 根据权利要求 47 至 51 中任一项所述的方法，其中，在醚溶剂中进行步骤 (a)。

53. 根据权利要求 52 所述的方法，其中，所述醚溶剂选自四氢呋喃、二异丙醚、叔丁基甲醚、乙醚、或它们的混合物。

54. 根据权利要求 53 所述的方法，其中，所述醚溶剂是四氢呋喃。

55. 根据权利要求 47 至 54 中任一项所述的方法，其中，步骤 (b) 包括将 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团转化为离去基团并用丙二酸二烷基酯阴离子替换所述离去基团，接着进行水解和脱羧，以提供 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸。

56. 根据权利要求 55 所述的方法，其中，所述离去基团是卤素基团、磺酸酯基团或羧酸酯基团。

57. 根据权利要求 56 所述的方法，其中，所述离去基团是三氟乙酸酯基团。

58. 根据权利要求 55 至 57 中任一项所述的方法，其中，步骤 (b) 包括用碱金属醇盐碱，并且可选地连同碱金属碳酸盐一起，产生所述丙二酸二烷基酯阴离子。

59. 根据权利要求 58 所述的方法，其中，所述碱金属醇盐碱是甲醇钠。

60. 根据权利要求 58 或 59 所述的方法，其中，所述碱金属碳酸盐是碳酸钠。

61. 根据权利要求 55 至 60 中任一项所述的方法，其中，所述丙二酸二烷基酯是丙二酸二甲酯。

62. 根据权利要求 55 至 61 中任一项所述的方法，其中，步骤 (b) 包括在有水存在的条件下利用有机酸或无机酸进行的水解和脱羧。

63. 根据权利要求 62 所述的方法，其中，所述无机酸是盐酸。

64. 根据权利要求 47 至 63 中任一项所述的方法，其中，步骤 (c) 包括催化氢化。

65. 根据权利要求 64 所述的方法，其中，所述氢化催化剂选自 Pd/C、Pt/C 或 PtO_2。

66. 根据权利要求 65 所述的方法，其中，所述氢化催化剂是 Pd/C。

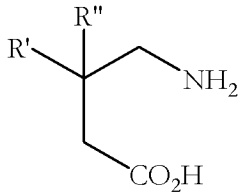
67. 根据权利要求 47 至 66 中任一项所述的方法，其中，获得基本上没有内酰胺杂质的外消旋普瑞巴林或普瑞巴林。

68. 根据权利要求 47 至 67 中任一项所述的方法，其中，所述方法进一步包括拆分外消旋普瑞巴林以形成普瑞巴林的步骤。

69. 根据权利要求 47 至 68 中任一项所述的方法，其中，获得对映体富集或对映体纯的普瑞巴林。

70. 通过根据权利要求 1 至 46 中任一项所述的方法制备的 γ- 氨基酸 VI。

71. 基本上没有内酰胺杂质的 γ- 氨基酸 VI：



VI

其中，R′ 和 R″ 是如在前述权利要求中任一项中所定义的。

72. 根据权利要求 70 或 71 所述的 γ - 氨基酸 VI，其中，所述 γ - 氨基酸是对映体纯或对映体富集的。

73. 通过根据权利要求 47 至 67 中任一项所述的方法制备的外消旋普瑞巴林。

74. 通过根据权利要求 47 至 69 中任一项所述的方法制备的对映体纯或对映体富集的普瑞巴林。

75. 基本上没有内酰胺杂质的外消旋普瑞巴林。

76. 基本上没有内酰胺杂质的对映体纯或对映体富集的普瑞巴林。

77. 根据权利要求 70、71 或 72 所述的 γ - 氨基酸 VI、或根据权利要求 73 或 75 所述的外消旋普瑞巴林、或根据权利要求 74 或 76 所述的对映体纯或对映体富集的普瑞巴林，用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑。

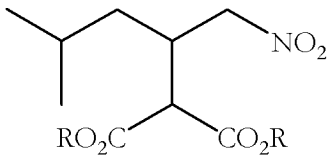
78. 一种药物组合物，包含根据权利要求 70、71、72 或 77 所述的 γ - 氨基酸 VI、或根据权利要求 73、75 或 77 所述的外消旋普瑞巴林、或根据权利要求 74、76 或 77 所述的对映体纯或对映体富集的普瑞巴林。

79. 根据权利要求 78 所述的药物组合物，用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑。

80. 一种用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑的方法，所述方法包括对有需要的患者提供有治疗或预防效量的根据权利要求 70、71、72 或 77 所述的 γ - 氨基酸 VI、或根据权利要求 73、75 或 77 所述的外消旋普瑞巴林、或根据权利要求 74、76 或 77 所述的对映体纯或对映体富集的普瑞巴林、或根据权利要求 78 或 79 所述的药物组合物。

81. 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷。

82. 一种式 IVa 的化合物：



IVa ，

其中，R 独立地是烷基基团。

83. 根据权利要求 82 所述的化合物，其中，R 独立地是甲基、乙基、丙基或丁基基团。

84. 根据权利要求 83 所述的化合物，其中，R 是甲基基团。

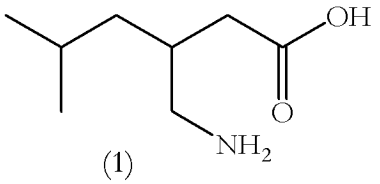
85. 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯。

用于合成氨基酸的新的和有效方法

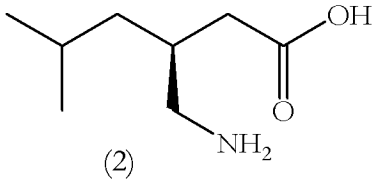
技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备 γ- 氨基酸（如 (±)-3-(氨甲基)-5- 甲基 - 己酸 (1)) 及其类似物的新方法，其在强效抗惊厥药普瑞巴林 (S)-(+)-3-(氨甲基)-5- 甲基 - 己酸 (2) 的制备中是一种关键中间体。

[0002]



(1)



(2)

背景技术

[0003] Synthesis,1989,953 中首次报道了 (±)-3-(氨甲基)-5- 甲基 - 己酸、或 (±)-β- 异丁基 -γ- 氨基 - 丁酸、或 (±)- 异丁基 -GABA，下文称作外消旋普瑞巴林 (1)。所报道的合成方法涉及将硝基甲烷加入到 2- 烯酸乙酯中并利用钯碳还原如此形成的硝基酯。随后利用盐酸将所提供的外消旋普瑞巴林 (1) 水解为盐酸盐。然后通过离子交换色谱法来制备外消旋普瑞巴林 (1) 的游离碱。

[0004] US 5,637,767 中报道的一种可替换方法描述了异戊醛与丙二酸二乙酯的缩合。使如此形成的 2- 羧基 -2- 烯酸与氰化物源，尤其是氰化钾反应。通过与氯化钠在 DMSO 和水溶液一起加热使氰基二酯产物脱羧，并利用 KOH 进行水解，以产生氰酸的钾盐。利用海绵状镍对其进行原位氢化并用乙酸中和以产生外消旋普瑞巴林 (1)。

[0005] 在 US 2005/0043565 中已报道了用于制备外消旋盐酸普瑞巴林的另一种方法。该方法涉及异戊醛和膦乙酸三乙酯之间的维蒂希 - 霍纳尔反应 (Wittig-Horner 反应）以产生 2- 烯酸乙酯。利用 TBAF 进行硝基甲烷的加成，接着利用阮内镍对所提供的内酰胺进行氢化，利用 HCl 使所述内酰胺水解以形成氨基酸的盐酸盐。

[0006] Synthesis 1989 的文章中所披露的方法的主要缺点是在非常低的温度条件 (-78℃）下使用昂贵的二（三甲基硅烷基酰胺）锂试剂，这种方法难以大规模地实施。

[0007] US 5,637,767 中报道的方法存在多种缺点，其使得难以实现按照 ICH 指南的可接受的杂质分布以及普瑞巴林 (2) 的可接受的手性纯度。US 5,637,767 中报道的方法使用高毒性的 KCN（应当避免使用），而且海绵状镍的使用可能是有害的。此外，US 5,637,767 中报道的方法涉及漫长的反应时间和非常高的温度，这会导致降解产物的形成和低产率。

[0008] US 2005/0043565 中报道的方法涉及使用非常难以从最终产物除去的磷化合物、漫长的反应时间以及高压反应。此外，该方法获得的是盐酸盐而不是游离碱，并且由于两性离子物质的形成，从水介质分离氨基酸存在实际困难是众所周知的。外消旋普瑞巴林 (1) 的 HCl 盐的形成必需在含水条件下进行，这会导致不良的产率以及漫长的处理程序。

[0009] 本发明的发明人需要制备外消旋普瑞巴林 (1) 和其他 γ- 氨基酸，并可以避免如上所述的与现有技术的方法有关的问题。尤其是，本发明的发明人需要以高产率、方便和简

短的途径来制备外消旋普瑞巴林 (1) 和其他 γ- 氨基酸，而且还避免使用危险的和 / 或破坏环境的试剂。

[0010] 发明目的

[0011] 因此，本发明的一个目的是提供一种用于制备 γ- 氨基酸，如外消旋普瑞巴林 (1)、普瑞巴林 (2) 以及它们的类似物的有效、简单且安全的方法。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种具有简单和精确实验参数的商业化方法，以提供非常纯的外消旋普瑞巴林 (1)，其将容易提供满足 ICH 指南要求的普瑞巴林 (2)。

[0013] 定义

[0014] 对于本发明的目的来说，“烷基”基团被定义为单价饱和烃，其可以是直链或支链的、或者是环状基团或包括环状基团。烷基基团可以可选地被取代，并且其碳骨架中可以可选地在包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。优选地，烷基基团是直链或支链的。优选地，烷基基团是未被取代的。优选地，烷基基团的碳骨架中不包括任何杂原子。烷基基团的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环戊基、环己基和环庚基基团。优选地，烷基基团是 C_{1-12} 烷基基团 (即，包含 1 至 12 个碳原子的烷基基团)，优选 C_{1-6} 烷基基团。优选地，环烷基基团是 C_{3-12} 环烷基基团，优选 C_{5-7} 环烷基基团。“亚烷基”基团类似地被定义为二价烷基基团。

[0015] “烯基”基团被定义为包含至少一个碳 - 碳双键的单价烃，其可以是直链或支链的，或者是环状基团或包括环状基团。烯基基团可以可选地被取代，并且其碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。优选地，烯基基团是直链或支链的。优选地，烯基基团是未被取代的。优选地，烯基基团的碳骨架中不包括任何杂原子。烯基基团的实例是乙烯基、烯丙基、丁 -1- 烯基、丁 -2- 烯基、环己烯基和环庚烯基基团。优选地，烯基基团是 C_{2-12} 烯基基团，优选 C_{2-6} 烯基基团。优选地，环烯基基团是 C_{3-12} 环烯基基团，优选 C_{5-7} 环烯基基团。“亚烯基”基团类似地被定义为二价烯基基团。

[0016] “炔基”基团被定义为包含至少一个碳 - 碳三键的单价烃，其可以是直链或支链的，或者是环状基团或包括环状基团。炔基基团可以可选地被取代，并且其碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。优选地，炔基基团是直链或支链的。优选地，炔基基团是未被取代的。优选地，炔基基团的碳骨架中不包括任何杂原子。炔基基团的实例是乙炔基、炔丙基、丁 -1- 炔基以及丁 -2- 炔基基团。优选地，炔基基团是 C_{2-12} 炔基基团，优选 C_{2-6} 炔基基团。优选地，环炔基基团是 C_{3-12} 环炔基基团，优选 C_{5-7} 环炔基基团。“亚炔基”基团类似地被定义为二价炔基基团。

[0017] “芳基”基团被定义为单价芳族烃。芳基基团可以可选地被取代，并且其碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。优选地，芳基基团是未被取代的。优选地，芳基基团的碳骨架中不包括任何杂原子。芳基基团的实例是苯基、萘基、蒽基和菲基基团。优选地，芳基基团是 C_{4-14} 芳基基团，优选 C_{6-10} 芳基基团。“亚芳基”基团类似地被定义为二价芳基基团。

[0018] 对于本发明的目的来说，基团的组合被称作一个部分，例如，芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基，最后提及的基团包含所述部分通过其连接于分子其余部分的原子。芳烷基基团的典型的实例是苄基。

[0019] 对于本发明的目的来说，可选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔

基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团可以被以下基团中的一种或多种取代：-F，-Cl，-Br，-I，-CF_3，-CCl_3，-CBr_3，-CI_3，-OH，-SH，-NH_2，-CN，-NO_2，-COOH，-R^{α}-O-R^{β}，-R^{α}-S-R^{β}，-R^{α}-SO-R^{β}，-R^{α}-SO_2-R^{β}，-R^{α}-SO_2-OR^{β}，-R^{α}O-SO_2-R^{β}，-R^{α}-SO_2-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-SO_2-R^{β}，-R^{α}O-SO_2-OR^{β}，-R^{α}O-SO_2-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-SO_2-OR^{β}，-R^{α}-NR^{β}-SO_2-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-N(R^{β})$_3^+$，-R^{α}-P(R^{β})$_2$，-R^{α}-Si(R^{β})$_3$，-R^{α}-CO-R^{β}，-R^{α}-CO-OR^{β}，-R^{α}O-CO-R^{β}，-R^{α}-CO-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-CO-R^{β}，-R^{α}O-CO-OR^{β}，-R^{α}O-CO-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-CO-OR^{β}，-R^{α}-NR^{β}-CO-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-CS-R^{β}，-R^{α}-CS-OR^{β}，-R^{α}O-CS-R^{β}，-R^{α}-CS-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-CS-R^{β}，-R^{α}O-CS-OR^{β}，-R^{α}O-CS-N(R^{β})$_2$，-R^{α}-NR^{β}-CS-OR^{β}，-R^{α}-NR^{β}-CS-N(R^{β})$_2$，-R^{β}，桥连取代基如 -O-、-S-、-NR^{β}- 或 -R^{α}-，或 π - 键取代基如＝ O、＝ S 或＝ NR^{β}。在本文中，-R^{α}- 独立地是化学键、或 C_1-C_{10} 亚烷基、C_2-C_{10} 亚烯基或 C_2-C_{10} 亚炔基基团。-R^{β} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基或未取代的 C_6-C_{10} 芳基基团。当计算在被可选取代基取代的母体基团中的碳原子总数时，可选取代基中的碳原子优选被计算在内。优选地，可选被取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团未被桥连取代基取代。优选地，可选被取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团未被 π - 键取代基取代。优选地，被取代的基团包含 1、2 或 3 个取代基，更优选 1 或 2 个取代基，甚至更优选 1 个取代基。

[0020] 优选地，可选被取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团被卤素、烷基卤、羟基、巯基 (thio)、硝基、氨基、烷基、烷氧基或羧基基团中的一种或多种取代。

[0021] 可以保护任何可选取代基。适宜保护可选取代基的保护基团是本领域中已知的，例如，T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts 的“ProtectiveGroups in Organic Synthesis”(Wiley-Interscience，1999 年第 3 版和 2006 年第 4 版)。

[0022] “烷氧基”基团被定义为 -O- 烷基、-O- 烯基、-O- 炔基、-O- 芳基、-O- 芳烷基、-O- 芳烯基、-O- 芳炔基、-O- 烷芳基、-O- 烯芳基或 -O- 炔芳基基团。优选地，“烷氧基”基团是 -O- 烷基或 -O- 芳基基团。更优选地，“烷氧基”基团是 -O- 烷基基团。“醇盐”类似地被定义为在代替连接化学键的氧原子上带有负电荷的烷氧基基团。

[0023] “卤素”基团是氟基、氯基、溴基或碘基。

[0024] “烷基卤”基团是被一个或多个卤素基团取代的烷基基团。

[0025] “羟基”基团是 -OH 基团。“硫代”基团是 -SH 基团。“硝基”基团是 -NO_2 基团。“氨基”基团是 -NH_2 基团。“羧基”基团是 -CO_2H 基团。

[0026] 本发明的化合物包括本发明方法的任何起始材料、中间体或产物，其可以以它们的游离酸或游离碱的形式，或作为盐（如酸加成盐或在羧酸官能团 (functionality) 和适合的阳离子之间形成的盐）来使用。优选地，在使用盐的情况下，该盐是药用盐。

[0027] 酸加成盐优选是适合的酸的无毒加成盐，包括但不限于无机酸如氢卤酸（例如，氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸）或其他无机酸（例如，硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸）；或有机酸如有机羧酸（例如，丙酸、丁酸、乙醇酸、乳酸、扁桃酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、水杨酸、丁二酸、苹果酸或羟基琥珀酸、酒石酸、富马酸、马来酸、羟基马来酸、粘酸或半乳糖二酸、葡糖酸、泛酸或扑酸）、有机磺酸（例如，甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、2- 羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘 -2- 磺酸或樟脑磺酸）或氨基酸（例如，鸟氨酸、谷氨酸或天冬氨酸）。酸加成盐可以是一元酸或二元酸加成盐。优选的盐是氢卤酸、硫酸、磷酸或有机酸加成盐。更优

选的盐是氢氯酸加成盐。

[0028] 除药用酸加成盐以外，本发明还包括其他酸加成盐，因为它们有可能在其他盐（例如，药用酸加成盐）的纯化或制备中作为中间体，或用于鉴定、表征、制备或纯化游离碱。

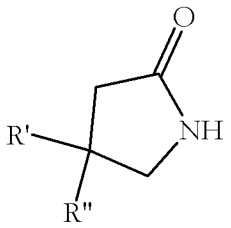
[0029] 用于与本发明的化合物的羧酸官能团形成盐的适合阳离子包括但不限于锂、钠、钾、镁、钙和铵。盐可以是单盐、二盐或三盐。优选地，盐是一元或二元锂、钠、钾、镁、钙或铵盐。更优选地，盐是单钠盐或二钠盐。

[0030] 然而，除非另有说明，优选以它们的游离酸或碱的形式来使用本发明方法的起始材料、中间体和产物。

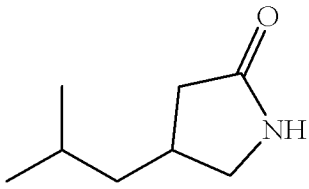
[0031] 本发明的 γ- 氨基酸可以具有至少一个手性中心，因此可以存在至少两种立体异构形式。对于本发明的目的来说，如果具有一个手性中心的 γ- 氨基酸以 60 ： 40 至 40 ： 60 的比率包含两种立体异构体，优选比率为约 50 ： 50，则其为“外消旋的”。如果 γ- 氨基酸包含 60％或更多，优选 70％或更多，优选 80％或更多，优选 90％或更多的仅一种立体异构体，则其为“对映体富集的 (enantiomericallyenriched)”。如果 γ- 氨基酸包含 95％或更多，优选 98％或更多，优选 99％或更多，优选 99.5％或更多，优选 99.9％或更多的仅一种立体异构体，则其为“对映体纯的 (enantiomerically pure)”。

[0032] 对于本发明的目的来说，如果 γ- 氨基酸包含少于 3％，优选少于 2％，优选少于 1％，优选少于 0.5％，优选少于 0.1％的内酰胺杂质，则其“基本上没有”内酰胺杂质 (3a)，如内酰胺杂质 (3b)。“内酰胺杂质”是内酰胺 (3a)，如外消旋内酰胺 (3b)，或其对映体，其是通过相应 γ- 氨基酸（如外消旋普瑞巴林或普瑞巴林）的分子内缩合反应而获得的，其中 R′ 和 R″ 是如下文所定义的。

[0033]



(3a)



(3b)

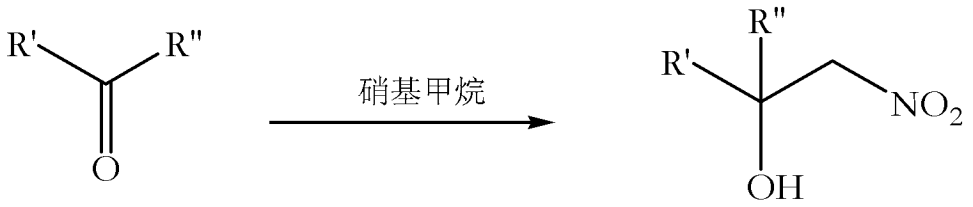
发明内容

[0034] 本发明成功克服了现有技术在制备外消旋普瑞巴林 (1) 时所面临的困难。当利用本发明的方法合成普瑞巴林时，使用异戊醛作为关键的起始材料来合成外消旋普瑞巴林 (1)。随后可以拆分通过本发明制备的外消旋普瑞巴林 (1) 以提供光学纯的普瑞巴林 (2)。可替代地，代替拆分外消旋普瑞巴林 (1)，可以拆分任何过程中间体。可以通过以下已很好建立和报道的途径来进行拆分。例如，US5,637,767 报道了通过用 (S)- 或 (R)- 扁桃酸的选择性结晶将外消旋普瑞巴林 (1) 拆分成普瑞巴林 (2)，其全部内容以引用方式结合于本文。

[0035] 因此，本发明的第一方面提供了一种用于制备 γ- 氨基酸 VI 的方法，该方法包括以下一个或多个步骤：

[0036] (i) 使羰基化合物 I 与硝基甲烷反应以形成醇 II：

[0037]

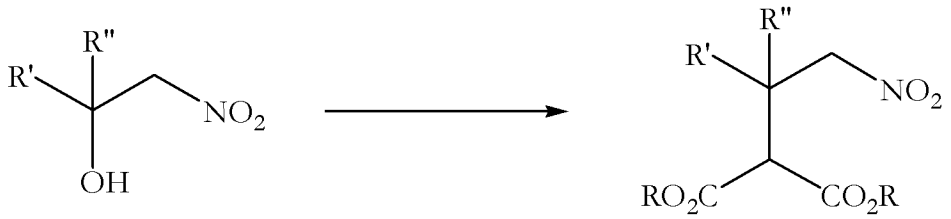


I II

；和/或

[0038] (ii) 将醇 II 转化为中间体 IV：

[0039]

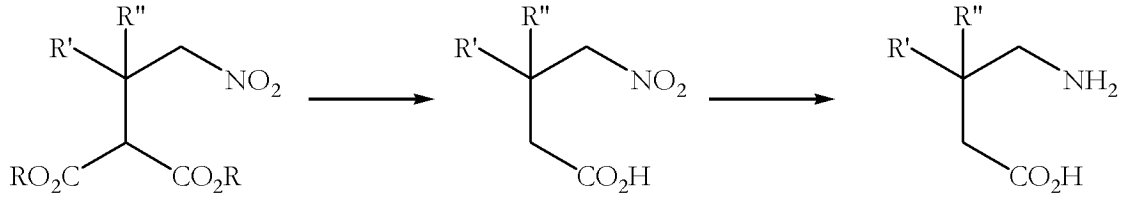


II IV

；和/或

[0040] (iii) 将中间体 IV 转化为 γ- 硝基酸 V，接着将 γ- 硝基酸 V 还原为 γ- 氨基酸 VI：

[0041]



IV V VI

[0042] 其中，每个 R 独立地是烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子；以及

[0043] 其中，R′ 和 R″ 独立地是氢或烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的其碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子，或 R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环烷基或环烯基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。

[0044] 为了避免疑惑，应当注意到，当发明的方法是用作制备化合物并且包括一个步骤，应该理解为所述步骤是方法的主要部分，从而该步骤的最终产物被最终转化成所期望的化合物。

[0045] 在本发明第一方面的一种实施方式中，该方法包括步骤 (i) 至 (iii) 中的两个步骤，如步骤 (i) 和 (ii)，或步骤 (i) 和 (iii)，或步骤 (ii) 和 (iii)。可替代地或另外，如在以上步骤 (iii) 中所述的，该方法可以包括步骤 (ii) 并将中间体 IV 转化为 γ- 硝基酸 V。优选地，该方法包括步骤 (i) 至 (iii) 的全部三个步骤。

[0046] 在本发明第一方面的另一种实施方式中，每个 R 含有 1 至 12 个碳原子、或 1 至 6

个碳原子。可选地，每个 R 是相同的。优选地，每个 R 独立地是烷基基团，例如甲基、乙基、丙基或丁基基团。最优选地，每个 R 是甲基基团。

[0047] 在本发明第一方面的任一实施方式中，优选 R′ 和 R″ 通过其连接于羰基基团的原子是氢或碳。类似地，优选两个 R 基团通过其连接于羧酸基团的氧的原子不是杂原子。

[0048] 在本发明第一方面的一种实施方式中，R′ 和 R″ 独立地是氢或含有 1 至 12 个碳原子、或 1 至 6 个碳原子。在一种优选实施方式中，R′ 和 R″ 之一是氢，可选地其中的另一个不是氢。

[0049] 在本发明第一方面的另一种实施方式中，R′ 和 R″ 独立地是氢或烷基基团，优选 C_{1-6} 烷基基团，或 R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环烷基基团，优选形成 C_{5-7} 环烷基基团。在一种优选实施方式中，R′ 和 R″ 之一是氢而另一个是异丁基。在另一种优选实施方式中，R′ 和 R″ 连同它们所连接的碳原子一起形成环己基基团。

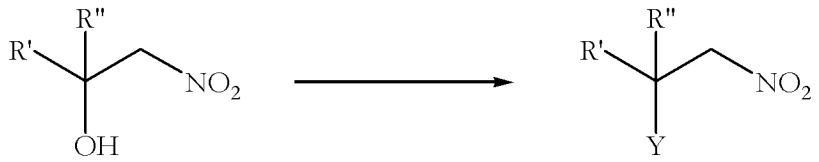
[0050] 在本发明第一方面的又一种实施方式中，在步骤 (i) 中利用碱来产生硝基甲烷的碳负离子。可选地，所述碱不是伯胺或仲胺，并且优选不是胺。优选地，所述碱是氢化物、醇盐或氢氧化物，如碱金属氢化物、醇盐或氢氧化物。更优选地，所述碱是醇盐。示例性的醇盐包括例如 MeO^-、EtO^-、$i\text{-}PrO^-$、$t\text{-}BuO^-$ 和 PhO^-。优选的醇盐是甲醇盐，最优选甲醇钠。

[0051] 在使用碱的情况下，优选以催化量使用，如 0.001 至 0.040 摩尔当量 (eq)，更优选约 0.015 摩尔当量。相对于羰基化合物 I，硝基甲烷的优选量为 1 至 6 摩尔当量，更优选约 2 摩尔当量。

[0052] 可选地在非质子溶剂中，优选醚溶剂或偶极非质子溶剂，例如 N, N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈进行步骤 (i)。优选地，在醚溶剂中进行步骤 (i)，如四氢呋喃、二异丙醚、叔丁基甲醚、乙醚、或它们的混合物。最优选地，在四氢呋喃中进行步骤 (i)。

[0053] 在本发明第一方面的一种实施方式中，步骤 (ii) 的转化包括取代醇 II 的羟基基团以得到中间体 IIIa：

[0054]



II **IIIa** ；

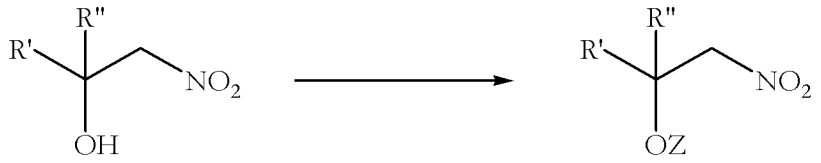
[0055] 其中，Y 是适合的离去基团。

[0056] 可以经由 Y- 对活化的羟基基团的 S_N2 置换由例如中间体 II 产生中间体 IIIa。优选地，原位产生活化的羟基基团。

[0057] Y 可以是例如卤素基团如 -Cl、-Br 或 -I。优选地，Y 是 -Br。优选地，当 Y 是卤素基团时，使用 Y_2 和 $R^X{}_3P$，或使用 HY、PY_3、PY_5、N- 卤代琥珀酰亚胺或 SOY_2 由中间体 II 产生中间体 IIIa，其中每个 R^x 独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、烷芳基、烯芳基或炔芳基基团，其中每一个可以可选地被取代，并且其中每一个的碳骨架中可以可选地包括一个或多个 N、O、或 S 杂原子。优选地，$R^X{}_3P$ 是三苯膦。可替代地，当 Y 是卤素基团时，可以使用偶氮二羧酸酯（如偶氮二羧酸二乙酯）、烷基卤化物（如甲基碘化物）和 $R^X{}_3P$（如三苯膦）由中间体 II 产生中间体 IIIa，其中 R^x 是如上文所定义的。

[0058] 在本发明第一方面的另一种实施方式中，步骤 (ii) 的转化包括活化醇 II 的羟基基团以产生中间体 IIIb：

[0059]



II IIIb ；

[0060] 其中，Z 是能够增强羟基基团作为离去基团的能力的任何基团。

[0061] Z 可以例如选自 $-SO_2R^a$、$-SO_2OR^a$、$-NO_2$、$-COR^a$、$-P(=O)(OR^a)_2$ 或 $-B(OR^a)_2$ 基团，其中每个 R^a 独立地选自氢、卤素、或可选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基或芳炔基基团，并且其中任何两个 R^a 基团可以连同它们所连接的原子一起形成环。优选地，每个 R^a 独立地选自可选地被选自 -F、-Cl、-Br 或 $-NO_2$ 中的一个或多个基团所取代的烷基、芳基或芳烷基基团。

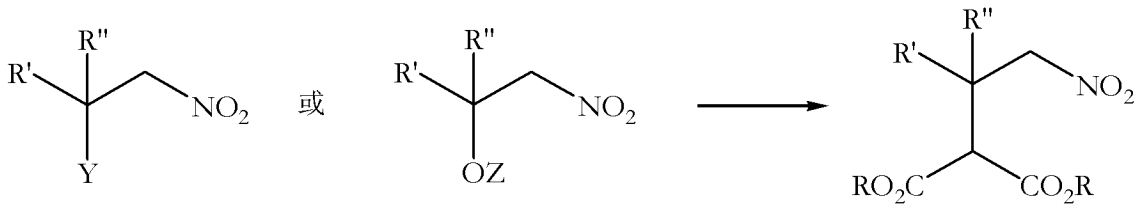
[0062] 在一种实施方式中，Z 选自 $-SO_2R^a$、$-SO_2OR^a$ 或 $-COR^a$ 基团。例如，Z 可以选自甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯 (nosylate)、甲磺酸酯、三氟乙基磺酸酯 (tresylate)、全氟丁基磺酸酯 (nonaflate) 或三氟甲磺酸酯 (triflate) 基团。可替代地，Z 可以是 $-COR^a$ 基团，在这种情况下，R^a 优选是可选地被选自 -F、-Cl、-Br 或 $-NO_2$ 中的一个或多个基团所取代的 C_{1-12} 烷基、芳基或芳烷基基团，以及更优选地 R^a 是可选地被选自 -F、-Cl 或 -Br 中的一个或多个基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团。最优选地，Z 是乙酰基或三氟乙酰基基团。

[0063] 当 Z 为 $-COR^a$ 基团时，它可以例如通过醇 II 的羟基基团与酰基氯如 $ClCOR^a$、或酸酐如 $R^aC(O)OC(O)R^a$ 的反应来产生。优选地，使用乙酸酐或三氟乙酸酐。相对于醇 II，酰基氯或酸酐的用量可以例如为 1 至 6 摩尔当量，优选 1 至 2 摩尔当量，更优选约 1.3 摩尔当量。

[0064] 在步骤 (ii) 中，可选地在非质子溶剂，优选醚溶剂或偶极非质子溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈中产生中间体 IIIa 或中间体 IIIb。优选地，在醚溶剂如四氢呋喃、二异丙醚、叔丁甲醚、乙醚、或它们的混合物中产生中间体 IIIa 或 IIIb。最优选地，在四氢呋喃中产生中间体 IIIa 或 IIIb。

[0065] 在本发明第一方面的一种实施方式中，步骤 (ii) 的转化进一步包括使中间体 IIIa 或中间体 IIIb 转化为中间体 IV：

[0066]



IIIa 或 IIIb IV 。

[0067] 可以例如通过使用 $CH_2(CO_2R)_2$ 的碳负离子来实现上述转化。可以使用碱，如氢化物或优选碱金属醇盐或其他醇盐碱，可选地连同金属碳酸盐（如碱金属碳酸盐）一起产生所述碳负离子。示例性的醇盐包括例如 MeO^-、EtO^-、$i\text{-}PrO^-$、$t\text{-}BuO^-$ 和 PhO^-。优选的醇盐是甲醇盐，最优选甲醇钠。优选的金属碳酸盐是碳酸钠。优选地，在与中间体 IIIa 或中间体

IIIb 接触前产生 $CH_2(CO_2R)_2$ 的碳负离子。

[0068] 步骤 (ii) 中的转化可选地在非质子溶剂，优选醚溶剂或偶极非质子溶剂如 N，N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈中进行。优选地，在醚溶剂中，如四氢呋喃、二异丙醚、叔丁甲醚、乙醚、或它们的混合物进行转化。最优选地，在四氢呋喃中进行转化。优选地，在与用于产生中间体 IIIa 或中间体 IIIb 的相同溶剂中进行转化。

[0069] 优选地，实现转化而不分离中间体 IIIa 或中间体 IIIb。

[0070] 在本发明第一方面的一种实施方式中，步骤 (iii) 的中间体 IV 到 γ - 硝基酸 V 的转化包括水解和脱羧。

[0071] 可以在有水存在的条件下例如利用有机酸或无机酸来实现水解和脱羧。优选的无机酸是盐酸。可替代地，可以在有水存在的条件下利用氢氧化物源 (如 NaOH) 来实现水解和脱羧。

[0072] 优选地，在高于 40℃的温度下进行水解和脱羧，更优选高于 60℃或高于 80℃。最优选地，在约 100℃下进行水解和脱羧。

[0073] 在本发明第一方面的另一种实施方式中，利用催化氢化进行步骤 (iii) 的 γ - 硝基酸 V 到 γ - 氨基酸 VI 的还原。可以例如使用催化剂来实施催化氢化，其中所述催化剂选自 Pt、Pt/C、PtO_2、Pd、Pd/C、Rh、Ru、Ni 或阮内镍。优选地，氢化催化剂选自 Pd/C、Pt/C 或 PtO_2。最优选地，氢化催化剂是 Pd/C。

[0074] 可以例如在极性质子溶剂 (如醇) 中进行催化氢化。优选地，醇选自甲醇、乙醇、1- 丙醇、异丙醇、1- 丁醇、2- 甲基 -1- 丙醇、叔丁醇、1- 戊醇、环戊醇、1- 己醇、环己醇、1- 庚醇或 1- 辛醇。最优选地，该醇是甲醇。

[0075] 可替代地，可以使用氢化物如 $LiAlH_4$ ；Zn、Sn 或 Fe 和酸 ；AlH_3-$AlCl_3$ ；肼和催化剂 ；$[Fe_3(CO)_{12}]$- 甲醇 ；$TiCl_3$ ；热的液体石蜡 ；甲酸或甲酸铵和催化剂如 Pd/C ；或使用硫化物如 NaHS、$(NH_4)_2S$ 或聚硫化物来实施步骤 (iii) 的 γ - 硝基酸 V 到 γ - 氨基酸 VI 的还原。

[0076] 在本发明第一方面的又一种实施方式中，当该方法包括步骤 (i) 和 / 或步骤 (ii) 时，步骤 (iii) 可以变为包括以任何交替次序进行水解、脱羧和还原，以使得步骤 (iii) 的总体结果是中间体 IV 转化为 γ - 氨基酸 VI。

[0077] 在本发明第一方面的一种实施方式中，γ - 氨基酸 VI 是非手性的。例如 γ - 氨基酸 VI 可以是加巴喷丁。

[0078] 可替代地，γ - 氨基酸 VI 可以是手性 γ - 氨基酸 VI 的混合物，如外消旋混合物。优选地，γ - 氨基酸 VI 是外消旋普瑞巴林。在这样的情况下，所述方法可以进一步包括以下步骤 ：拆分手性 γ - 氨基酸 VI 的混合物以提供 γ - 氨基酸 VI 的对映体纯的或对映体富集的立体异构体。优选地，γ - 氨基酸 VI 的对映体纯的或对映体富集的立体异构体是普瑞巴林。可替代地，代替拆分手性 γ - 氨基酸 VI 的混合物，可以拆分任何过程中间体，如中间体 IV 或 γ - 硝基酸 V。

[0079] 在本发明第一方面的另一种实施方式中，获得基本上没有内酰胺杂质的 γ - 氨基酸 VI。

[0080] 本发明的第二方面提供了一种用于制备普瑞巴林或外消旋普瑞巴林的方法，该方法包括以下一个或多个步骤 ：

[0081] (a) 使异戊醛和硝基甲烷反应以形成 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 ；和 / 或

[0082] (b) 将 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷转化为 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 ;和 / 或

[0083] (c) 将 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸转化为普瑞巴林或外消旋普瑞巴林。

[0084] 在本发明第二方面的一种实施方式中,所述方法包括步骤 (a) 至 (c) 中的两个步骤,如步骤 (a) 和 (b)、或步骤 (a) 和 (c)、或步骤 (b) 和 (c)。优选地,所述方法包括全部三个步骤 (a) 至 (c)。

[0085] 优选地,在步骤 (a) 中利用碱来产生硝基甲烷的碳负离子,其中优选以催化量使用碱。可选地,碱不是伯胺或仲胺,并且优选不是胺。优选地,碱是氢化物、醇盐或氢氧化物,如碱金属醇盐或碱金属氢氧化物。更优选地,碱是醇盐。示例性的醇盐包括例如 MeO^-、EtO^-、$i\text{-}PrO^-$、$t\text{-}BuO^-$ 和 PhO^-。优选的醇盐是甲醇盐,最优选甲醇钠。

[0086] 在使用碱的情况下,优选使用 0.001 至 0.040 摩尔当量 (eq),更优选约 0.015 摩尔当量。相对于异戊醛,硝基甲烷的优选量是 1 至 6 摩尔当量,更优选约 2 摩尔当量。

[0087] 可选地在非质子溶剂中,优选醚溶剂或偶极非质子溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈进行步骤 (a)。优选地,在醚溶剂中进行步骤 (a),所述醚溶剂优先选自四氢呋喃、二异丙醚、叔丁甲醚、乙醚、或它们的混合物。最优选地,醚溶剂是四氢呋喃。

[0088] 优选地,步骤 (b) 包括将 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团转化为离去基团并用丙二酸二烷基酯阴离子置换所述离去基团,接着进行水解和脱羧,以提供 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸。

[0089] 优选地,离去基团是卤素基团如 -Cl、-Br 或 -I,磺酸酯基团如甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟乙基磺酸酯、全氟丁基磺酸酯或三氟甲磺酸酯基团,或羧酸酯基团如 $-OCOR^a$,其中 R^a 独立地选自氢或可选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基或芳炔基基团。优选地,R^a 独立地选自可选地被选自 -F、-Cl、-Br 或 $-NO_2$ 中的一个或多个基团所取代的烷基、芳基或芳烷基基团。更优选地,R^a 是可选地被选自 -F、-Cl、-Br 或 $-NO_2$ 中的一个或多个基团所取代的 C_{1-12} 烷基、芳基或芳烷基基团,以及更优选地 R^a 是可选地被选自 -F、-Cl 或 -Br 中的一个或多个基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团。最优选地,离去基团是可选取代的乙酸酯基团,如三氟乙酸酯基团。

[0090] 当离去基团是羧酸酯基团时,这可以例如通过使羟基基团与酰基氯如 $ClCOR^a$、或酸酐如 $R^aC(O)OC(O)R^a$ 反应来产生。优选使用乙酸酐或三氟乙酸酐。相对于 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷,酰基氯或酸酐的用量可以例如为 1 至 6 摩尔当量,优选 1 至 2 摩尔当量,更优选约 1.3 摩尔当量。

[0091] 可选地在非质子溶剂,优选醚溶剂或偶极非质子溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈中进行在步骤 (b) 中的 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团到离去基团的转化。优选地,在醚溶剂如四氢呋喃、二异丙醚、叔丁甲醚、乙醚、或它们的混合物中进行。最优选地,在四氢呋喃中进行羟基基团到离去基团的转化。

[0092] 优选地,步骤 (b) 包括利用碱,如氢化物或优选地碱金属醇盐或其他醇盐碱,可选地连同金属碳酸盐 (如碱金属碳酸盐) 一起产生丙二酸二烷基酯阴离子。示例性的醇盐包括例如 MeO^-、EtO^-、$i\text{-}PrO^-$、$t\text{-}BuO^-$ 以及 PhO^-。优选的醇盐是甲醇盐。优选地,碱金属醇盐碱是甲醇钠。优选地,碱金属碳酸盐是碳酸钠。优选地,在与中间体接触前产生丙二酸二烷基酯阴离子,其中所述中间体由 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团到离去基团的转

化而形成。

[0093] 优选地，丙二酸二烷基酯是丙二酸二（C_{1-12}烷基）酯，优选丙二酸二（C_{1-6}烷基）酯。更优选地，丙二酸二烷基酯是丙二酸二甲酯、丙二酸二乙酯、丙二酸二丙酯或丙二酸二丁酯。最优选地，丙二酸二烷基酯是丙二酸二甲酯。

[0094] 可选地在非质子溶剂，优选醚溶剂或偶极非质子溶剂如 N，N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈中进行步骤 (b) 中的置换。优选地，在醚溶剂，如四氢呋喃、二异丙醚、叔丁甲醚、乙醚、或它们的混合物中进行置换。最优选地，在四氢呋喃中进行置换。优选地，在与用于 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团到离去基团的转化相同的溶剂中进行置换。

[0095] 优选地，实现置换而不分离中间体，该中间体由 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷的羟基基团到离去基团的转化而形成。

[0096] 优选地，步骤 (b) 包括水解和脱羧，例如在有水存在的条件下使用有机酸或无机酸。最优选地，无机酸是盐酸。可替代地，步骤 (b) 可以包括水解和脱羧，其中在有水存在的条件下使用氢氧化物源如 NaOH。

[0097] 优选地，在高于 40℃，更优选高于 60℃或高于 80℃的温度下进行水解和脱羧。最优选地，在约 100℃下进行水解和脱羧。

[0098] 优选地，步骤 (c) 包括催化氢化，其中氢化催化剂优选选自 Pt、Pt/C、PtO_2、Pd、Pd/C、Rh、Ru、Ni 或阮内镍，并且更优先选自 Pd/C、Pt/C 或 PtO_2。最优选地，氢化催化剂是 Pd/C。

[0099] 可以例如在极性质子溶剂（如醇）中进行催化氢化。优选地，醇选自甲醇、乙醇、1- 丙醇、异丙醇、1- 丁醇、2- 甲基 -1- 丙醇、叔丁醇、1- 戊醇、环戊醇、1- 己醇、环己醇、1- 庚醇或 1- 辛醇。最优选地，醇是甲醇。

[0100] 可替代地，可以使用氢化物如 $LiAlH_4$；Zn、Sn 或 Fe 和酸；AlH_3-$AlCl_3$；肼和催化剂；[$Fe_3(CO)_{12}$]- 甲醇；$TiCl_3$；热的液体石蜡；甲酸或甲酸铵和催化剂如 Pd/C；或使用硫化物如 NaHS、$(NH_4)_2S$ 或多硫化物来实施步骤 (c) 的还原。

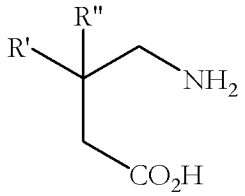
[0101] 在根据本发明第二方面的方法中，优选获得基本上没有内酰胺杂质的外消旋普瑞巴林或普瑞巴林。

[0102] 优选地，本发明第二方面的方法进一步包括以下步骤：拆分外消旋普瑞巴林以形成普瑞巴林。可替代地，代替拆分外消旋普瑞巴林，可以拆分任何过程中间体，如 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯或 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸。优选地，获得的普瑞巴林是对映体富集或对映体纯的。

[0103] 当通过根据本发明第一方面的方法制备时，本发明的第三方面提供了 γ - 氨基酸 VI。优选地，γ - 氨基酸 VI 基本上没有内酰胺杂质。γ - 氨基酸 VI 可以是对映体纯或对映体富集的。

[0104] 本发明的第四方面提供了 γ - 氨基酸 VI：

[0105]



VI

[0106] 其基本上没有内酰胺杂质，其中 R′ 和 R″ 是如上文所定义。γ- 氨基酸 VI 可以是对映体纯或对映体富集的。

[0107] 当通过根据本发明的第一或第二方面的方法制备时，本发明的第五方面提供了外消旋普瑞巴林或对映体富集的普瑞巴林或对映体纯的普瑞巴林。

[0108] 本发明的第六方面提供了基本上没有内酰胺杂质的外消旋普瑞巴林或对映体富集的普瑞巴林或对映体纯的普瑞巴林。

[0109] 优选地，根据本发明第三或第四方面的 γ- 氨基酸、或根据本发明第五或第六方面的外消旋、对映体富集或对映体纯的普瑞巴林用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑。

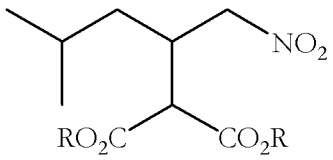
[0110] 本发明的第七方面提供了一种药物组合物，该组合物包含根据本发明第三或第四方面的 γ- 氨基酸、或根据本发明第五或第六方面的外消旋、对映体富集或对映体纯的普瑞巴林。优选地，该药物组合物用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑。

[0111] 本发明的第八方面提供了一种用于治疗或预防癫痫、疼痛、神经性疼痛、脑缺血、抑郁症、精神病、纤维肌痛或焦虑的方法，该方法包括给予有需要的患者治疗或预防有效量的根据本发明第三或第四方面的 γ- 氨基酸、或根据本发明第五或第六方面的外消旋、对映体富集或对映体纯的普瑞巴林、或根据本发明第七方面的药物组合物。所述患者优选为哺乳动物，最优选人。

[0112] 本发明的第九方面提供了 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷。

[0113] 本发明的第十方面提供了式 IVa 的化合物：

[0114]



IVa ，

[0115] 其中，每个 R 独立地是烷基基团。优选地，每个 R 独立地是 C_{1-6} 烷基基团，如甲基、乙基、丙基或丁基，并且最优选地，每个 R 是甲基基团，以使得式 IVa 的化合物为 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯。

[0116] 为了避免疑惑，在可实施的范围内，本发明给定方面的任何实施方式可以连同本发明的相同方面的任何其他实施方式一起实施。此外，应当明了，在可实施的范围内，本发明任何方面的任何优选或可选的实施方式也应被看作是本发明的任何其他方面的优选或可选的实施方式。

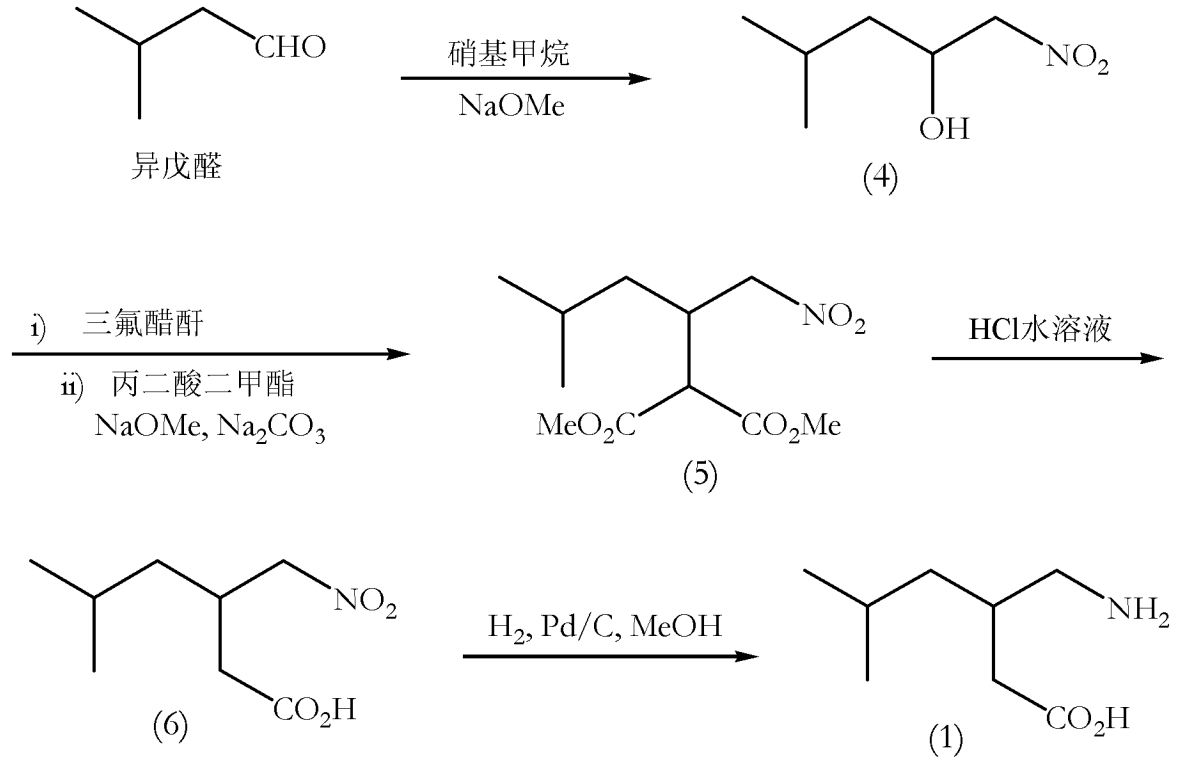
具体实施方式

[0117] 本发明提供了一种简单、方便且便宜的用于制备外消旋普瑞巴林 (1) 的方法，其是合成普瑞巴林 (2) 的关键中间体。

[0118] 本发明的发明人已观察到，本发明的优点在于：使用便宜的、安全的合成试剂；简单和方便的工艺条件；以及非常快速的合成过程，该过程具有对外消旋普瑞巴林 (1) 的杂质分布的严格控制，这导致获得具有非常高化学纯度和光学纯度的普瑞巴林 (2)。

[0119] 本发明方法的一种优选实施方式（示于图解 1）包括四个步骤：使硝基甲烷与异戊醛反应以形成 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)；将 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4) 转化为 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)；将 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5) 转化为 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)；以及将 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6) 转化为外消旋普瑞巴林 (1)。

[0120]



[0121] 图解 1

[0122] 图解 1 中所示的试剂和溶剂仅仅是用于说明本发明，反应并不限于这些试剂和溶剂。如下所述，可以使用任何适合的可替换物。

[0123] 在第一步骤中，通过硝基羟醛缩合来制备 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)。该方法包括产生硝基甲烷碳负离子，接着碳负离子和异戊醛发生化学反应。可以借助于任何适合的碱来产生硝基甲烷碳负离子，并且优选地，使用催化量的碱来产生碳负离子。

[0124] 用于产生硝基甲烷碳负离子的优选的碱是碱金属醇盐或碱金属氢氧化物，更优选碱金属醇盐，且最优选甲醇钠。

[0125] 所选择的用于产生碳负离子的碱（如甲醇钠）的优选量为 0.001 至 0.040 摩尔当量 (eq)，更优选约 0.015 摩尔当量。

[0126] 优选在有机溶剂或有机溶剂的混合物（如醇溶剂、酮溶剂、烃溶剂或醚溶剂）中制

备硝基甲烷碳负离子。更优选地，溶剂是醚，如四氢呋喃 (THF)、二异丙醚、叔丁甲醚、或乙醚。溶剂最优选为四氢呋喃。

[0127] 优选地，在 15-50℃下，更优选在 25-30℃下，产生最初的碳负离子。

[0128] 相对于异戊醛，硝基甲烷的优选量为 1 至 6 摩尔当量，更优选约 2 摩尔当量。

[0129] 在一种优选实施方式中，将催化量的甲醇钠加入硝基甲烷的四氢呋喃溶液中。在添加甲醇钠以后，在 25-30℃下，搅拌反应混合物 5 分钟至 5 小时，更优选约 30 分钟，然后冷却至约 -10℃至 15℃，更优选至约 -5℃至 0。然后，以受控添加速率添加异戊醛，以致温度保持为 -5℃至 0℃。然后使反应混合物缓慢回到约 25-30℃的优选温度并搅拌 6-8 小时。优选在减压和 35-45℃下，通过除去四氢呋喃来分离产物。将残余物进一步冷却至 0-10℃并用水处理以溶解任何无机副产物。通过用有机溶剂如乙酸乙酯进行萃取来分离产物，然后除去溶剂，以获得 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)，其为浅黄色油状物。

[0130] 优选地，以 80％或更高，优选 90％或更高，优选 95％或更高的产率获得产物 (4)。

[0131] 在第二步骤中，通过将羟基基团转化为适合的离去基团，使 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4) 进一步转化为 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)，其中所述离去基团可以容易地被丙二酸二甲酯的阴离子取代。优选地，离去基团是卤素、羧酸酯或磺酸酯基团。当离去基团是卤素基团时，它可以是氯基、溴基或碘基基团，优选溴基基团。当离去基团是磺酸酯基团时，它可以是甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基团。当离去基团是羧酸酯基团时，它可以是乙酸酯或三氟乙酸酯基团。最优选地，离去基团是三氟乙酸酯基团。

[0132] 在一种优选实施方式中，通过与酸酐试剂如三氟乙酸酐的反应，使 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4) 的羟基基团转化为羧酸酯离去基团。选择用于此反应的溶剂优选为醚溶剂，最优选四氢呋喃。

[0133] 在一种优选过程中，在 0.5 至 10 容积的四氢呋喃中，更优选在约 2 容积的四氢呋喃中，制备 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4) 溶液，然后优选冷却至 0-5℃。以受控添加速率添加三氟乙酸酐，优选约 1 至 1.5 摩尔当量，以避免发生放热反应。为了避免杂质形成，在 15℃以下添加三氟乙酸酐。在完成添加以后，优选搅拌反应混合物 1 至 10 小时，更优选约 1 小时，以实现完全反应。

[0134] 同时，可以借助于任何适合的碱（如碱金属醇盐或氢化物）产生丙二酸二烷基酯（如丙二酸二甲酯）的碳负离子溶液。甲醇钠是优选的碱。

[0135] 在一种优选过程中，通过使用在四氢呋喃中的 1 摩尔当量的甲醇钠来制备丙二酸二甲酯碳负离子的溶液，然后在 25-30℃下搅拌 1-4 小时。以使反应混合物的温度不增加至高于 10℃的方式以受控速率将丙二酸二甲酯碳负离子的溶液加入三氟乙酸酯化合物。在 10℃下搅拌反应混合物 1 小时并在 10℃下搅拌 1 小时以后，在 10℃下加入 1.5 摩尔当量的碳酸钠以增加反应介质的碱度并加速反应。在 55-60℃下加热混合物 4-6 小时以完成反应，然后通过以下水处理程序来分离产物。在减压下除去四氢呋喃以产生油状残余物并用 2N HCl 酸化残余物以破坏任何无机盐。将水加入到反应混合物中并用乙酸乙酯萃取产物。在除去乙酸乙酯以后，分离 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)，其为淡红色油状物。

[0136] 优选地，以 80％或更高，优选 90％或更高，优选 95％或更高的产率获得产物 (5)。

[0137] 在第三步骤中，以一种优选包括水解和脱羧两个阶段的方法将 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5) 转化为 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)。在有水存在的条件下，并优选在中等高温下，用于水解和脱羧的最优选的试剂是有机酸或无机酸。

[0138] 因此，在一种优选程序中，将 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5) 加入水中并加入适当比率的无机酸，优选盐酸。优选的条件是 30％含盐酸水溶液并在 100-105℃下加热 6-8 小时，以将二酯产物水解为二元酸并将二元酸脱羧为一元酸，以获得 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)。

[0139] 通过用乙酸乙酯萃取来分离 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6) 并用水洗涤乙酸乙酯层，以从有机层除去任何微量的酸。通过在减压下除去乙酸乙酯来分离产物以获得 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)，其为略带红色的黄色油状物。

[0140] 优选地，以 80％或更高，优选 90％或更高，优选 95％或更高的产率获得产物 (6)。

[0141] 在第四步骤中，通过使硝基基团还原为胺基团，将 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6) 转化为外消旋普瑞巴林 (1)。可以通过许多还原剂将脂肪族硝基基团（如 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6) 中那些硝基基团）还原成胺基团，所述还原剂包括：催化氢化（使用氢气和催化剂如 Pt、Pt/C、PtO_2、Pd、Pd/C、Rh、Ru、Ni 或阮内镍）；Zn、Sn 或 Fe 和酸；AlH_3-$AlCl_3$；肼和催化剂；$[Fe_3(CO)_{12}]$- 甲醇；$TiCl_3$；热的液体石蜡；甲酸或甲酸铵和催化剂如 Pd/C；$LiAlH_4$；以及硫化物如 NaHS、$(NH_4)_2S$ 或聚硫化物。优选地，在 25-30℃和大气压下，通过催化氢化并使用 Pd/C 催化剂和氢气来进行还原。

[0142] 在一种典型的程序中，将 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6) 溶解于醇溶剂，如甲醇中，然后用 Pd/C 进一步搅拌透明溶液以使催化剂完全混合。在 25-30℃下使氢气鼓泡通过混合物 6-8 小时以将硝基基团完成还原到胺基团。在反应完成以后，过滤除去催化剂并通过在减压下浓缩溶剂来分离溶剂，以获得普瑞巴林 (1)，其为浅黄色油状物。通过用异丙醇和水处理，进一步将浅黄色油状物转化为固体产物。可选地使通过这种方法获得的普瑞巴林 (1) 结晶，优选从异丙醇和水混合物结晶。

[0143] 可选地，以 70％或更高，优选 80％或更高，优选 90％或更高的产率获得产物 (1)。优选地，获得基本上没有内酰胺杂质的外消旋普瑞巴林 (1)。

[0144] 可以通过以下已很好建立和报道的拆分途径将外消旋普瑞巴林 (1) 转化为普瑞巴林 (2)，例如，通过以下在 US 5,637,767 中概述的程序。可替代地，代替拆分外消旋普瑞巴林 (1)，可以拆分任何过程中间体如 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5) 或 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)。

[0145] 优选地，以商业规模获得外消旋普瑞巴林 (1)、拆分普瑞巴林 (2) 以及合成中间体 (4)、(5) 和 (6)，优选以 1kg 或更多、10kg 或更多、100kg 或更多、500kg 或更多、或 1000kg 或更多的批料获得。

[0146] 本发明的方法可以容易地适合用于制备 γ - 氨基酸，其类似于外消旋普瑞巴林或普瑞巴林。

[0147] 根据本发明第七方面的药物组合物可以是溶液或悬浮液形式，但优选是固体口服剂型。根据本发明的优选剂型包括片剂、胶囊剂等，其可选地可以加以包衣（如果需要的话）。可以通过常规技术，包括直接压缩、湿法制粒和干法制粒来制备片剂。根据本发明，胶囊剂通常由明胶材料形成并且可以包括常规制备的赋形剂颗粒。

[0148] 根据本发明的药物组合物通常包含一种或多种常规药用赋形剂，例如选自由填充剂、粘合剂、崩解剂以及润滑剂组成的组中的那些赋形剂，并且可选地进一步包含选自着色剂、吸附剂、表面活性剂、成膜剂以及增塑剂中的至少一种赋形剂。

[0149] 如上所述，本发明的稳定药物组合物通常包含一种或多种填充剂，如微晶纤维素、乳糖、糖类、淀粉、改性淀粉、甘露醇、山梨醇以及其他多元醇、糊精、右旋糖酐或麦芽糖糊精；一种或多种粘合剂，如乳糖、淀粉、改性淀粉、玉米淀粉、糊精、右旋糖酐、麦芽糖糊精、微晶纤维素、糖类、聚乙二醇、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、聚乙烯吡咯烷酮或交联聚乙烯吡咯烷酮；一种或多种崩解剂，如交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基淀粉、淀粉、微晶纤维素或聚丙烯酸钾；一种或多种不同的助流剂或润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、山嵛酸钙、硬脂酰基富马酸钠、滑石粉、三硅酸镁、硬脂酸、软脂酸、巴西棕榈蜡或二氧化硅。

[0150] 如果需要的话，本发明的药物组合物还可以包括表面活性剂和其他常规赋形剂。可以使用的典型表面活性剂是离子型表面活性剂如月桂硫酸钠，或非离子型表面活性剂如不同的泊洛沙姆（聚氧乙烯和聚氧丙烯共聚物）、天然或合成卵磷脂、山梨聚糖和脂肪酸的酯（如Spano®）、聚氧乙烯失水山梨醇和脂肪酸的酯（如Tween®）、聚氧乙基化氢化蓖麻油（如Cremophor®）、聚氧乙烯硬脂酸酯（如Brij®）、二甲基聚硅氧烷或上述表面活性剂的任何组合。

[0151] 如果固体药剂剂型为包衣片剂的形式，则包衣可以由至少一种成膜剂如羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素或甲基丙烯酸酯聚合物来制备，其可选地可以包含至少一种增塑剂如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯，以及常规用于薄膜包衣的其他药物助剂，如颜料、填充剂等。

[0152] 以下给出本发明的优选实施例的实验细节。

[0153] 实施例

[0154] 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)

[0155] 搅拌四氢呋喃 (1vol，1.0L)、硝基甲烷 (2eq，1248ml) 以及催化量的甲醇钠 (0.015eq，9.4g) 的混合物 30 分钟以形成硝基甲烷阴离子的浆料。在 0℃的冰盐浴中冷却反应物料并在 1 小时内以温度不上升至高于 5℃的方式受控地添加异戊醛 (1eq，1kg)。在最后添加以后，在 25-30℃下搅拌反应混合物 6-8 小时。通过 TLC 来验证反应的完成。

[0156] 在 50℃下减压 (0.6kg/cm^2) 除去四氢呋喃。将获得的残余物冷却至 25-30℃并用水 (4vol，4.0L) 骤冷。用乙酸乙酯 (3vol，3.0L) 萃取产物并分离。用乙酸乙酯 (2.5vol，2.5L) 进一步萃取水层并用水 (3vol，3.0L) 洗涤合并的有机层。减压除去乙酸乙酯以获得 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)，其为浅黄色油状物。

[0157] 摩尔产率：95-98％

[0158] 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)

[0159] 混合丙二酸二甲酯 (1eq，89.76g)、四氢呋喃 (3vol，300ml) 以及甲醇钠 (1eq，36.7g) 并在 25-30℃下连续搅拌反应混合物 1.5 小时，以形成丙二酸二甲酯的烯醇化物。

[0160] 同时，将 2- 羟基 -4- 甲基 -1- 硝基 - 戊烷 (4)(1eq，100g) 溶解于四氢呋喃 (2.5vol，250ml) 中并使透明溶液冷却至 0-5℃。在 0-5℃下，以受控添加速率小心将三氟乙

酸酐 (1.3eq,122.8ml) 加入到透明溶液中,以使溶液的温度不升高至高于 15℃。在添加三氟乙酸酐以后,搅拌反应混合物 1 小时。通过 TLC 来验证反应的完成。

[0161] 在反应完成以后,在 10℃下将三氟乙酸盐衍生物加入到丙二酸二甲酯的烯醇化物中并在 10℃下搅拌混合物 1 小时。在搅拌 1 小时以后,在 10℃下添加碳酸钠 (1.5eq,108g) 并在 55-60℃下进一步搅拌反应混合物 6-8 小时。在证实反应完成以后,除去四氢呋喃并在冰浴中将反应混合物冷却至 10-15℃。在 10-15℃下,用 1N HCl(1vol,100ml) 酸化残余物并将产物萃取到乙酸乙酯 (5vol,500ml) 中。用乙酸乙酯 (3vol,300ml) 进一步萃取水层,然后用 5%碳酸钠溶液 (5vol,500ml) 和水 (3vol,300ml) 洗涤合并的乙酸乙酯层。通过减压除去乙酸乙酯分离产物以获得淡红色油状物 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)。

[0162] 摩尔产率 :85-90%

[0163] 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)

[0164] 将 2- 甲酯基 -3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸甲酯 (5)(1eq,100g) 加入到水 (2vol,200ml) 中并用盐酸 (3.5vol,350ml) 酸化混合物。在 100-105℃下回流反应混合物 6-8 小时。在反应完成以后,将混合物冷却至 25-30℃并用乙酸乙酯 (6vol,600ml) 萃取产物。用乙酸乙酯 (3vol,300ml) 进一步萃取水层并用水 (2.5vol,250ml) 洗涤合并的乙酸乙酯层。在 45-50℃下,通过减压除去乙酸乙酯来分离产物 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)。

[0165] 摩尔产率 :85-90%

[0166] 外消旋普瑞巴林 (1)

[0167] 搅拌 3- 硝基甲基 -5- 甲基 - 己酸 (6)(1eq,70g) 和甲醇 (20vol,1400ml) 的混合物 15 分钟以获得透明溶液。向此透明溶液中加入 Pd/C(5%)(20.0g) 并再搅拌反应混合物 15 分钟。在 25-30℃下使氢气鼓泡通过混合物 6-8 小时。通过 TLC 来验证反应的完成。在反应完成以后,停止氢气鼓泡并通过寅式盐过滤床 (Celite®床) 来过滤反应物料。用甲醇进一步洗涤Celite®床,然后在 45-50℃和减压下完全除去甲醇。将异丙醇加入上述残余物料中并加热反应物料至 60℃,然后搅拌 10-20 分钟,以获得浆料。将该浆料冷却至 25-27℃并在 25-30℃下搅拌 2 小时。过滤产物并用异丙醇 (100ml) 洗涤。在 50-55℃和减压下干燥过滤产物 6-8 小时以产生外消旋普瑞巴林 (1)。

[0168] 摩尔产率 :80%

[0169] HPLC 纯度 :98-99.5%

[0170] ^{1}H NMR(D_2O, δ) :0.83(d,3H,J = 6.48Hz),0.87(d,3H,J = 6.48Hz),1.20(m,2H),1.64(m,1H),2.21(m,3H),3.00(m,2H).

[0171] ^{13}C NMR(D_2O+DCl+$DMSOd_6$, δ) :23.39,23.96,26.26,32.92,39.26,42.14,45.02,179.36.

[0172] IR(cm^{-1},KBr) :2896,2690,1645。

[0173] 本发明提供了以四个简短步骤由异戊醛有效合成外消旋普瑞巴林 (1),这些步骤的产率高并提供非常纯的产物。可以通过按照如上所述的已很好建立和报道的拆分途径使外消旋普瑞巴林 (1) 转化为普瑞巴林 (2)。

[0174] 通过本发明的方法和通过使用新的中间体成功克服了现有技术在制备外消旋普瑞巴林 (1) 时所面临的困难。

[0175] 当按照本发明的方法制备时，通过 HPLC 在外消旋普瑞巴林 (1) 或普瑞巴林 (2) 中没有观察到令人烦恼的微量内酰胺杂质 (3)。

[0176] 应当明了，以上仅通过举例的方式描述了本发明。实施例并不是意在用来限制本发明的范围。在不偏离本发明的范围和精神的情况下，可以实施各种改变和实施方式，本发明的范围仅由所附权利要求限定。