(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103896779 B
(45)授权公告日 2015.12.30

(21)申请号 201410143892.0
(22)申请日 2009.06.02
(30)优先权数据
973/KOL/2008 2008.06.02 IN
(62)分案原申请数据
200980129438.7 2009.06.02
(73)专利权人 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 宾杜·马诺杰库马 桑迪普·索娜瓦内 达塔特雷·科卡内 辛德帕尔·汤克
(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 余刚 张英
(51)Int.Cl.
C07C 211/27(2006.01)
C07C 209/88(2006.01)
C07C 209/00(2006.01)

(56)对比文件
US 3855227 ,1974.12.17, 说明书全文 .
张丽娟等 . 盐酸司来吉兰的合成 .《中国药物化学杂志》.2005, 第 15 卷 (第 6 期),367-368.

审查员 安玲玲

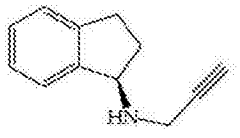
权利要求书1页 说明书8页

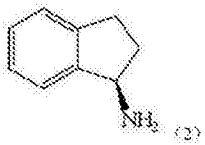
(54)发明名称

用于制备对映异构纯胺的方法

(57)摘要

本发明提供了用于制备对映异构纯胺的方法。本发明涉及一种用于制备 (R)-1-5 氨基茚满(2)、雷沙吉兰(1)以及雷沙吉兰的药用盐的改善方法。


(1)


(2)

CN 103896779 B

1. 一种用于制备对映异构纯 (R)-2- 甲基氨基 -1- 苯基 - 丙烷的方法，包括形成 2- 甲基氨基 -1- 苯基 - 丙烷与 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸的非对映盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述盐的形成在有机溶剂或有机溶剂和水的混合物中进行。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中，所述有机溶剂是 C_1-C_6醇。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中，所述有机溶剂选自包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇以及它们的混合物的组。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中，所述有机溶剂是甲醇。

6. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中，对形成的所述非对映盐进行重结晶。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中，对形成的所述非对映盐在有机溶剂或水或它们的混合物中进行重结晶。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，对形成的所述非对映盐在有机溶剂和水的混合物中进行重结晶。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的方法，其中，所述有机溶剂是 C_1-C_6醇。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中，所述有机溶剂选自包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇以及它们的混合物的组。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中，对形成的所述非对映盐在甲醇和水的混合物中进行重结晶。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，甲醇与水的比率在约 1:0.75 至 1:1.5 之间。

13. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中，将形成的 (R)-2- 甲基氨基 -1- 苯基 - 丙烷转化成司立吉林或其药用盐。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中，所述药用盐是盐酸盐。

用于制备对映异构纯胺的方法

[0001] 本申请为申请日为 2009 年 6 月 2 日，申请号为 200980129438.7，发明名称为“用于制备对映异构纯胺的方法”的发明专利申请的分案申请。

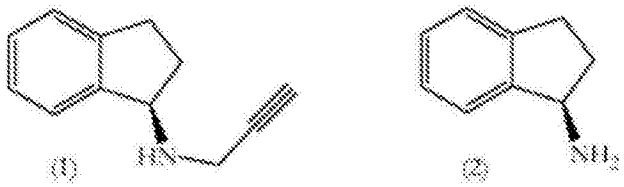
技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于制备 (R)-1- 氨基茚满（2）、雷沙吉兰（1）以及雷沙吉兰的药用盐的改善方法。

背景技术

[0003] 由结构式（1）表示且化学名称为 1-(R)-(2- 丙炔基氨基）茚满的雷沙吉兰是一种选择性且有效的不可逆单胺氧化酶 B 型（MAO-B）抑制剂。目前，市场上将雷沙吉兰作为甲磺酸盐，用于治疗帕金森病（PD），其可作为单一疗法以及左旋多巴的辅助疗法。雷沙吉兰（1）还可用于治疗痴呆、阿茨海默氏病、抑郁、多动综合症、中风、脑局部缺血、神经外伤、精神分裂症和多发性硬化。

[0004]



[0005] 雷沙吉兰最初描述在 US5457133 中，其中，其制备方法是一个单步骤方法，包括使 (R)-1- 氨基茚满（2）与炔丙基氯进行反应。该反应在 60℃的温度下在含碳酸钾的乙腈中进行 16 小时。

[0006] (R)-1- 氨基茚满（2）的制备披露在 Lawson 和 Rao 在 Biochemistry, vol. 19, pages2133-2139, 1980 的文章中，其中，外消旋 1- 氨基茚满通过在乙醇中用 L- 苹果酸对其非对映盐进行分步结晶（分级结晶）来拆分。然而，披露的纯化程序繁琐且耗时，并且不能提供非常纯的产物。

[0007] (R)-1- 氨基茚满（2）的制备还披露在 EP235590 中，其中，外消旋 1- 氨基茚满通过在甲醇中用昂贵的拆分剂 D-N- 乙酰基 -3,4- 二甲氧基苯丙氨酸对其非对映盐进行分步结晶来拆分。然而，披露的纯化程序仍然繁琐、耗时，并且不能提供非常纯的产物。

[0008] US5994408 披露了一种通过利用 (S)- 扁桃酸拆分 N- 苄基 -1- 氨基茚满来制备 (R)-1- 氨基茚满（2）的方法。然而，这种方法较长并且涉及多个保护 / 去保护步骤，且披露的纯化程序仍然繁琐、耗时，并且不能提供非常纯的产物。

[0009] 经由 (R)-1- 氨基茚满（2）来制备雷沙吉兰（1）的方法（披露在专利申请 WO02/068376 中）涉及由茚满酮或 1- 氯茚满和苄胺制备 N- 苄基 -1- 氨基茚满。利用 L- 酒石酸拆分 N- 苄基 -1- 氨基茚满和催化氢解以去除苄基基团，提供了 (R)-1- 氨基茚满（2），通过与炔丙基氯反应将其进一步转化成雷沙吉兰（1）。这种方法具有这样的缺点，即，具有包括保护和去保护的多个步骤，并且据报道用于制备 (R)-1- 氨基茚满的总产率非常低，为

19%。

[0010] 在专利申请 WO95/11016 中披露的用于制备雷沙吉兰(1)的可替换方法，其涉及在15%含水NaOH的存在下在甲苯中使外消旋1-氨基茚满与苯磺酸炔丙酯反应，从而形成外消旋雷沙吉兰。然后，通过用 L- 酒石酸对其非对映盐进行分步结晶来拆分外消旋雷沙吉兰，以形成雷沙吉兰(1)。然而，报道的方法产率较低，并且提供不纯的产物。

[0011] US2006/0199974 披露了一种这样的方法，其涉及将茚满酮不对称还原成 (S)- 茚满醇，随后转化为相应的甲苯磺酸盐，其随后与炔丙基胺偶合以获得雷沙吉兰(1)。总产率报道为66%。因为使用昂贵的催化剂用于不对称还原，因此这种方法在经济和商业上是不适合的。

[0012] 因此，用于制备雷沙吉兰(1)的现有技术方法可分为以下三个主要类别：第一，(R)-1-氨基茚满(2)与炔丙基烷化剂反应；第二，外消旋1-氨基茚满与炔丙基烷化剂反应，随后拆分形成的外消旋雷沙吉兰；以及第三，较长的化学合成，涉及拆分或立体定向合成不同的中间体。

[0013] 对于商业制备雷沙吉兰(1)及其药用盐，第一种方式原则上是最有效的。第二种和第三种方式具有这样的缺点，即，使用昂贵的试剂；是多步骤、较长的工艺；产率低；和/或产生需要大量纯化的不纯产物。然而，尽管第一种方式原则上最有吸引力，但是报道的遵循这种一般方式的方法并不是非常有效，并且不能提供用于产生所需的对映异构纯(R)-1-氨基茚满(2)的高产率、经济和商业上可行的方法。

[0014] 鉴于上述与现有技术相关的缺点，对用于制备对映异构纯 (R)-1- 氨基茚满(2)的改善方法存在需要，该方法不涉及多个步骤，利用相对便宜的试剂，消除了对于繁重纯化技术的需要，是经济且高产率的方法，并且以较高纯度提供 (R)-1- 氨基茚满(2)。

[0015] 由于商业生产雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰是极为重要的，并且鉴于上述与现有技术相关的缺点，对于用于制备雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰的可替换和改进的方法存在实际的需要，所述方法并不涉及多步骤，并进一步消除了对于繁重纯化技术的需要。可替换的方法必须是经济且高产的，并以较高的化学和光学纯度提供雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰。

发明内容

[0016] 现有技术在制备对映异构纯 (R)-1- 氨基茚满(2)和雷沙吉兰(1)时所遇到的困难在本发明中已被成功地克服。

[0017] 除非另外指明，否则如本文整个说明书和权利要求中使用的，术语“(R)-1- 氨基茚满”是指 (R)-1- 氨基茚满和/或其任何盐、溶剂化物或多晶型物。除非另外指明，否则如本文整个说明书和权利要求中使用的，术语“雷沙吉兰”是指雷沙吉兰和/或其任何盐、溶剂化物或多晶型物。

[0018] (R)-1- 氨基茚满和雷沙吉兰的盐包括与合适的酸的酸加成盐，合适的酸包括但不限于，无机酸，例如氢卤酸(例如，氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸)或其它无机酸(例如，硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸)；或有机酸，例如有机羧酸(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、琥珀酸、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、甲苯对磺酸、萘 -2- 磺酸或樟脑磺酸）或氨基酸（例如，鸟氨酸（ornithinic）、谷氨酸或天冬氨酸）。优选的雷沙吉兰的盐是甲磺酸加成盐，也称为甲磺酸雷沙吉兰。

[0019] 对于本发明的目的来说，如果 1- 氨基茚满、雷沙吉兰或甲磺酸雷沙吉兰包括 95% 或以上的仅一种对映异构体，优选 98% 或以上，优选 99% 或以上，优选 99.5% 或以上，优选 99.9% 或以上（例如，如通过手性 HPLC 测量的），则其为“对映异构纯”的。

[0020] 对于本发明的目的来说，如果 1- 氨基茚满、雷沙吉兰或甲磺酸雷沙吉兰以 70:30 至 30:70 的比率包括其对映异构体（例如，如通过手性 HPLC 测量的），则其为“外消旋”的。

[0021] 对于本发明的目的来说，如果 1- 氨基茚满、雷沙吉兰或甲磺酸雷沙吉兰包括少于 3% 的杂质，优选少于 2%，优选少于 1%，优选少于 0.5%，优选少于 0.1%（例如，如通过 HPLC 测量的），则其为“基本上不含”化学杂质。

[0022] 本发明提供了一种 (R)-1- 氨基茚满（2）的有效且经济的合成，所述 (R)-1- 氨基茚满（2）可以容易地被转化成雷沙吉兰（1）及其药用盐，如甲磺酸盐。本发明的方法是高产率的并且能以商业规模获得具有非常高化学和光学纯度的产品，而无需繁重的纯化技术。

[0023] 因此，根据本发明的第一方面提供了一种用于制备对映异构纯的 (R)-1- 氨基茚满（2）的方法，包括 1- 氨基茚满与 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸的非对映盐的形成。优选地，使用的 1- 氨基茚满是外消旋的。

[0024] 如本文整个说明书和权利要求中使用的，术语“2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸”包括 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸及其水合物，如 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物。

[0025] 优选地，盐的形成在有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中进行。有机溶剂优选为 C_1-C_6 醇，优先选自包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇及其混合物的组。最优选地，有机溶剂是甲醇，可选地与水混合。

[0026] 最优选地，有机溶剂和水的混合物是甲醇和水的混合物。优选地，如果使用有机溶剂和水的混合物，则有机溶剂与水的比率在约 1:0.1 至 1:2 之间，更优选在约 1:0.5 至 1:1.5 之间，并且最优选约 1:0.5。

[0027] 如果需要，可以对形成的非对映盐进行重结晶，优选从有机溶剂或水或其混合物中重结晶。有机溶剂优选为 C_1-C_6 醇，优先选自包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇及其混合物的组。最优选地，有机溶剂是甲醇，可选地与水混合。

[0028] 优选地，形成的非对映盐从甲醇和水的混合物中重结晶。优选地，甲醇与水的比率在约 1:0.1 至 1:2 之间，更优选在约 1:0.5 至 1:1.5 之间，并且最优选在约 1:0.75 至 1:1.5 之间。

[0029] 优选地，形成的 (R)-1- 氨基茚满（2）转化成雷沙吉兰（1）或其药用盐。最优选地，雷沙吉兰（1）的药用盐是甲磺酸盐。

[0030] 优选地，(R)-1- 氨基茚满（2）、雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰盐以 70% 或以上、优选 80% 或以上、优选 90% 或以上、优选 95% 或以上的产率获得。

[0031] 优选地，获得商品级的 (R)-1- 氨基茚满（2）、雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰盐，优选以 1kg 或以上、10kg 或以上、100kg 或以上、500kg 或以上、或 1000kg 或以上的批量。

[0032] 优选地，获得的 (R)-1- 氨基茚满（2）、雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰盐是对映异构纯

的，即，优选它们包括 95% 或以上的仅一种对映异构体，优选 98% 或以上，优选 99% 或以上，优选 99.5% 或以上，优选 99.9% 或以上（例如，如通过手性 HPLC 测量的）。

[0033] 优选地，获得的 (R)-1- 氨基茚满（2）、雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰盐基本上不含化学杂质，即，优选地，它们包括少于 3% 的杂质，优选少于 2%，优选少于 1%，优选少于 0.5%，优选少于 0.1%（例如，如通过 HPLC 测量的）。

[0034] 优选地，在不使用层析的情况下，可以获得这种光学和化学纯度。

[0035] 本发明的第二方面提供了当通过根据本发明第一方面的方法制备时的雷沙吉兰（1）或其药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰。

[0036] 本发明的第三方面提供了当通过根据本发明第一方面的方法制备时的对映异构纯的雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰（1）的对映异构纯药用盐，如对映异构纯的甲磺酸雷沙吉兰。

[0037] 本发明的第四方面提供了对映异构纯雷沙吉兰（1）或雷沙吉兰（1）的对映异构纯药用盐，如对映异构纯的甲磺酸雷沙吉兰。

[0038] 本发明的第五方面提供了基本上不含化学杂质的雷沙吉兰（1）或基本上不含化学杂质的雷沙吉兰（1）的药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰。

[0039] 根据本发明第二、第三、第四或第五方面的雷沙吉兰（1）的药用盐包括与合适的酸的酸加成盐，合适的酸包括但不限于，无机酸，例如氢卤酸（例如，氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸）或其它无机酸（例如，硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸）；或有机酸，例如有机羧酸（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、琥珀酸、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、甲苯对磺酸、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）。雷沙吉兰（1）的优选药用盐是甲磺酸加成盐，也称为甲磺酸雷沙吉兰。

[0040] 优选地，根据本发明第二、第三、第四或第五方面的雷沙吉兰（1）及其药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰，适合于治疗或预防帕金森病（PD）（包括作为单一疗法或作为左旋多巴的辅助疗法）、痴呆、阿茨海默氏病、抑郁、多动综合症、中风、脑局部缺血、神经外伤、精神分裂症或多发性硬化。

[0041] 本发明的第六方面提供了一种药物组合物，包括根据本发明第二、第三、第四或第五方面的雷沙吉兰（1）或其药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰。优选地，该药物组合物适合用于治疗或预防帕金森病（PD）（包括作为单一疗法或作为左旋多巴的辅助疗法）、痴呆、阿茨海默氏病、抑郁、多动综合症、中风、脑局部缺血、神经外伤、精神分裂症或多发性硬化。

[0042] 本发明的第七方面提供了一种用于治疗或预防帕金森病（PD）（包括作为单一疗法或作为左旋多巴的辅助疗法）、痴呆、阿茨海默氏病、抑郁、多动综合症、中风、脑局部缺血、神经外伤、精神分裂症或多发性硬化的方法，包括给予有需要的患者具治疗或预防效量的根据本发明第二、第三、第四或第五方面的雷沙吉兰（1）或其药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰，或者具治疗或预防效量的根据本发明第六方面的药物组合物。优选地，该患者是哺乳动物，并且最优选地，所述哺乳动物是人。

[0043] 本发明的第八方面提供了一种用于制备 (R)-1- 氨基茚满（2）的对映异构纯类似物的方法，包括外消旋类似物与 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸形成非对映盐。

[0044] 本发明的第九方面提供了一种用于制备对映异构纯 (R)-2- 甲基氨基 -1- 苯基 - 丙烷的方法，包括 2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷与 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸形成非对映盐。优选地，使用的 2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷是外消旋的。(R)-2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷是司立吉林的前体。

[0045] 本发明第一方面的方法的任何优选实施方式或特征等同于本发明第八和第九方面的方法的优选实施方式或特征。

具体实施方式

[0046] 本发明提供了一种用于制备对映异构纯 (R)-1- 氨基茚满 (2) 的简单、方便且低廉的方法，(R)-1- 氨基茚满 (2) 可容易地转化为雷沙吉兰 (1) 及其药用盐，如甲磺酸雷沙吉兰 (参见，例如在 US5457133 中报道的方法)。由本发明的方法获得的产品出人意料地非常纯，而无需繁重的纯化技术。

[0047] 本发明的优点是 :使用低廉、无危险的合成剂 (synthetic agents) 以及简单且方便的工艺条件，其可获得具有非常高化学和光学纯度的所得产物。

[0048] 在本发明的一个优选实施方式中，提供了一种通过使用 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸拆分外消旋 1- 氨基茚满来制备 (R)-1- 氨基茚满 (2) 的方法。这种方法以非常高的产率和光学纯度获得 (R)-1- 氨基茚满 (2)。

[0049] 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸优选以其一水合物的形式使用。

[0050] 本发明的一个特别优选的实施方式是用于制备 (R)-1- 氨基茚满 (2) 的方法，该方法包括以下步骤 :

[0051] (a) 提供外消旋 1- 氨基茚满和醇的混合物 ;

[0052] (b) 在相同的醇 (可选地与水混合) 中加入 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物的混合物 ;

[0053] (c) 过滤盐 ;

[0054] (d) 可选地加热醇和水的混合物中的盐，冷却并分离该盐 ;

[0055] (e) 搅拌在无机碱和水的混合物中的盐 ;

[0056] (f) 用水不混溶性溶剂提取 ;以及

[0057] (g) 蒸馏以除去溶剂。

[0058] 在步骤 (b) 中，可以将外消旋 1- 氨基茚满和醇的混合物加入到 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物、醇以及可选的水的混合物中以代替将 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物、醇以及可选的水的混合物加入到外消旋 1- 氨基茚满和醇的混合物中，。

[0059] 优选地，在步骤 (b) 中使用的 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物、醇以及可选的水的混合物是溶液。

[0060] 优选地，醇溶剂选自包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇以及它们的混合物的组。最优选地，该醇是甲醇。

[0061] 优选地，在步骤 (d) 中，在回流下加热醇和水的混合物。优选地，醇与水的比率在 1:0.75 至 1:1.5 之间。

[0062] 优选地，在步骤 (d) 中，将混合物冷却至 10-25℃。

[0063] 优选地，在步骤(e)中，用无机碱的水溶液搅拌盐，所述无机碱选自包括碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸钾、氢氧化钾和氢氧化铵的组。

[0064] 上述试剂和溶剂仅仅是本发明的示例并且所述反应并不受这些试剂和溶剂的限制。如上面所概述的，可以使用任何合适的替换方案。

[0065] (R)-1- 氨基茚满(2)可容易地转化为雷沙吉兰(1)及其药用盐，包括与合适的酸的酸加成盐，合适的酸包括但不限于，无机酸，例如氢卤酸(例如，氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸)或其它无机酸(例如，硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸)；或有机酸，例如有机羧酸(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、琥珀酸、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、甲苯对磺酸、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)。雷沙吉兰(1)的优选药用盐是甲磺酸加成盐，也称为甲磺酸雷沙吉兰(参见，例如，在 US54571333 中报道的方法)。雷沙吉兰(1)到甲磺酸雷沙吉兰的转化可通过以下很好建立且报道的盐形成途径来实现。

[0066] 优选地，(R)-1- 氨基茚满(2)、雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰以 70% 或以上、优选 80% 或以上、优选 90% 或以上、优选 95% 或以上的产率获得。

[0067] 优选地，获得商品级的 (R)-1- 氨基茚满(2)、雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰，优选以 1kg 或以上、10kg 或以上、100kg 或以上、500kg 或以上、或 1000kg 或以上的批量。

[0068] 优选地，获得的 (R)-1- 氨基茚满(2)、雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰是对映异构纯的。

[0069] 优选地，获得基本上不含化学杂质的 (R)-1- 氨基茚满(2)、雷沙吉兰(1)和甲磺酸雷沙吉兰。

[0070] 本发明的方法可以容易地适于制备胺，所述胺为雷沙吉兰或其前体 (R)-1- 氨基茚满(2)的类似物，如例如司立吉林及其前体 (R)-2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷。因此，本发明还提供了一种用于制备 (R)-2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷的方法，包括 2- 甲氨基 -1- 苯基 - 丙烷与 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸形成非对映盐。

[0071] 根据本发明第六方面的药物组合物可以是溶液或悬浮液形式，但优选为固体口服剂型。根据本发明的优选剂型包括片剂、胶囊等，可选地，如果需要，其可以进行涂敷。可以通过常规技术来制备片剂，包括直接压制、湿法造粒以及干法造粒。胶囊通常由明胶物质形成并可以包括根据本发明的常规制备的赋形剂颗粒。

[0072] 根据本发明的药物组合物典型地包括一种或多种选自包括填充剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂的组中的常规药用赋形剂，并且可选地进一步包括至少一种选自着色剂、吸附剂、表面活性剂、成膜剂和增塑剂中的赋形剂。

[0073] 如上所述，本发明的药物组合物典型地包括一种或多种填充剂，如微晶纤维素、乳糖、糖、淀粉、改性淀粉、甘露醇、山梨醇及其它多元醇、糊精、葡聚糖或麦芽糖糊精；一种或多种粘结剂，如乳糖、淀粉、改性淀粉、玉米淀粉、糊精、葡聚糖、麦芽糖糊精、微晶纤维素、糖、聚乙二醇、羟丙基纤维素、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、阿拉伯树胶、黄蓍胶、聚乙烯吡咯烷酮或交聚维酮；一种或多种崩解剂，如交联羧甲纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交聚维酮、交联羧甲基淀粉、淀粉、微晶纤维素或波拉克林钾(polyacrylin potassium)；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、硬脂酰延胡索酸钠、滑石、三硅酸镁、硬脂酸、棕榈酸、棕榈蜡或二氧化硅。

[0074] 如果需要，本发明的药物组合物还可以包括表面活性剂以及其他常规赋形剂。

[0075] 如果固体药物制剂以包衣片剂的形式，则该包衣可由至少一种成膜剂制得，如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基丙烯酸酯聚合物，其可选地包含至少一种增塑剂，如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、以及其他常规用于膜涂层的药物辅助性物质，如色素、填充剂(fillers)等。

[0076] 以下给出本发明优选实施例的实验细节。

[0077] 实施例

[0078] 实施例 1:(R)-1- 氨基茚满(2)

[0079] 将外消旋 1- 氨基茚满(1 当量)溶解在甲醇(3 体积)中并加入在甲醇(3 体积)中的 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物(1 当量)的溶液。过滤沉淀的固体，用甲醇(1 体积)洗涤并在真空下在 40℃下干燥。获得作为白色固体的产物。

[0080] 将上述盐在回流下溶解在甲醇(20 体积)和水(15 体积)中并冷却至 20-25℃，然后过滤。在真空下在 40℃下干燥该产物以获得白色固体。

[0081] 通过将上述盐(1 当量)加入到 10% 的碳酸钠水溶液(10 体积)中，搅拌 30 分钟并用 DCM (3×5 体积)提取产物，来完成盐破坏(salt breaking)。用水(3×5 体积)洗涤 DCM 层并在真空下在 40℃下除去 DCM。获得作为浅绿色着色油的产物。

[0082] 产率 =40%

[0083] 化学纯度 =99.95% (通过 HPLC 测量)

[0084] 光学纯度 =96.5% (通过手性 HPLC 测量)

[0085] 实施例 2:(R)-1- 氨基茚满(2)

[0086] 将外消旋 1- 氨基茚满(1 当量)溶解在甲醇(7 体积)中并加热至回流。制备在甲醇(7 体积)中 2,3,4,6- 二 -O- 异丙叉基 -2- 酮 -L- 古洛糖酸一水合物(0.75 当量)的溶液，并加入水(7 体积)。然后在回流温度下，将古洛糖酸的溶液加入到反应混合物中。在回流下加热混合物 1 小时并在搅拌下缓慢使其冷却至 25-30℃。过滤沉淀的固体，用甲醇(2 体积)洗涤并在真空下在 40℃下干燥。获得作为白色固体的产物。

[0087] 通过在 25-30℃下将上述盐(1 当量)加入到在水(6 体积)中氢氧化钠(2 当量)的溶液中，搅拌 1 小时并用 DCM(3×3 体积)提取产物，来完成盐破坏。用水(3 体积)洗涤 DCM 层并在真空下在 40℃下除去 DCM。获得作为浅绿色着色油的产物。

[0088] 产率 =41-42%

[0089] 化学纯度 =99.96% (通过 HPLC 测量)

[0090] 光学纯度 =96.8% (通过手性 HPLC 测量)

[0091] 本发明的方法已经成功地克服了现有技术在制备 (R)-1- 氨基茚满(2)和雷沙吉兰(1)时遇到的困难。

[0092] 当按照本发明的方法进行制备时，通过 HPLC 在 (R)-1- 氨基茚满(2)或雷沙吉兰(1)中没有观察到痕量的任何化学杂质。

[0093] 应当理解，以上仅以举例方式描述了本发明。实施例不用于限制本发明的范围。在不背离仅由所附权利要求所限定的本发明的范围和精神的情况下，可以进行各种修改和实

施方式。