

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 265/30 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410032369.7

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1249038C

[22] 申请日 1999.12.23

[21] 申请号 200410032369.7

分案原申请号 99815302.8

[30] 优先权

[32] 1998.12.29 [33] US [31] 60/114,092

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 K·E·赫尼伽 S·E·曼茨尼

K·D·麦斯托

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 王 健

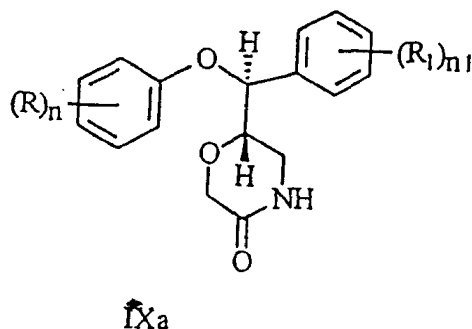
权利要求书 1 页 说明书 28 页 附图 4 页

[54] 发明名称

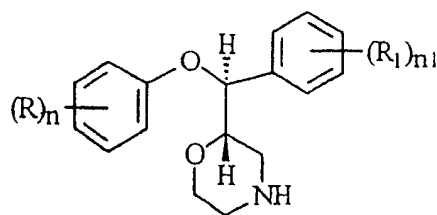
芳基醚的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了由通式 (IXa) 的化合物制备如下化合物的方法。



1. 一种制备下述通式化合物的方法，



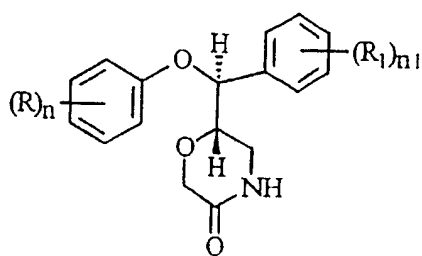
其中

n 和 n_1 为 1;

R 为甲氧基或乙氧基;

R_1 为氢或卤素;

该方法包括向含有 5~10 当量选自硼烷、氯化二异丁基铝、氯化二异丙基铝或氯化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠的还原剂的溶液中加入相应的通式 IXa 的化合物:



IXa

其中, n 、 n_1 、 R 和 R_1 如上所定义。

芳基醚的制备方法

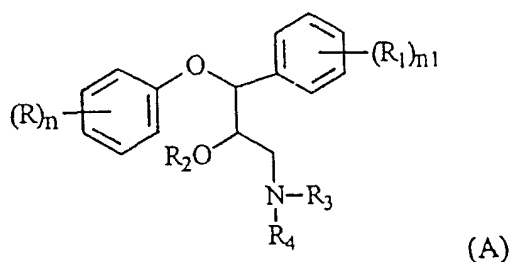
本申请是申请号 99815302.8、申请日 1999 年 12 月 23 日、发明名称为芳基醚的制备方法的分案申请。

发明领域

本发明涉及一种制备某些用作抗抑郁剂的芳基醚的改进的方法。本发明还涉及用于该方法中的中间体以及制备这些中间体的方法。

发明背景

1980.10.21 授权的 USP 4229449 公开了通式(A)的化合物或其药用盐，



其中

n 和 $n1$ 独立地表示 1、2 或 3；

每一可相同或不同的基团 R 和 R_1 为氢；卤素；卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基；羟基； $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；任选地取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基；任选地取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基；任选地取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； NR_5R_6 ，其中 R_5 和 R_6 独立地表示氢或 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或者两个相邻的 R 基团或两个相邻的 R_1 基团一起形成 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基团；

R_2 为氢；任选地取代的 $C_1 \sim C_{12}$ 烷基，或芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基；每一可相同或不同的基团 R_3 和 R_4 为氢；任选地取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基， $C_2 \sim C_4$ 链烯基， $C_2 \sim C_4$ 炔基，任选地取代的芳基- $C_1 \sim C_4$ 烷基，任选地取代的 $C_3 \sim C_7$ 环烷基，或者 R_3 和 R_4 和与它们相连的氮原子形成五元或六元饱和或不饱和的、任选地取代的杂单环基，任选地所述杂单环基

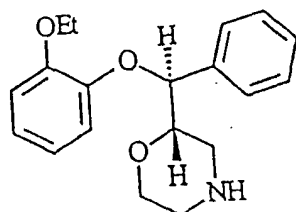
含有其它属于 O、S 和 N 一类的杂原子；

或者 R_2 和 R_4 一起形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基团。

据称这些化合物具有抗抑郁剂活性。

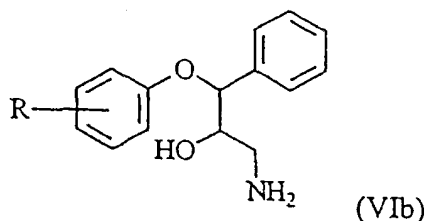
特别地，USP 4229449 公开下述化合物：

2-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉：



以及它的药用盐，它们具有抗抑郁性能。该化合物也称为 Reboxetine。

如在图 4 中所说明的，USP 5068433(1991.11.26 授权)以及相关的 USP 5391735(1995.2.21 授权)中公开了制备通式 VIb 的化合物的单一非对映体的方法和适用的中间体：

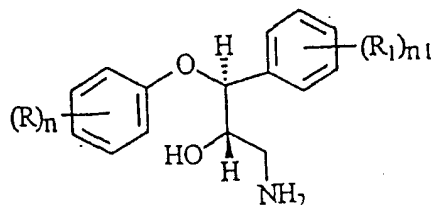


其中 R 为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基或三卤代甲基。据称这些非对映体是制备通式 A 的化合物，包括 Reboxetine 的有用中间体。然而，公开在这些专利及 USP 4229449 中的方法，其效率不高，当以工业规模进行时，通式 A 化合物的总收率较低。此外，这些方法需要使用昂贵的试剂并需要很长的生产时间。因此用这些专利中公开的方法以工业规模制备通式 A 的化合物是不经济的。

因此现在需要一种制备通式 (A) 化合物，以及制备适用于制备通式 (A) 化合物的中间体的改进方法。理想地，改进的方法与现有方法相比，应当使用价格低廉的试剂、反应进行的速度更快、或者提供改进的中间体或总收率。这些改进将易于使通式 (A) 化合物的生产工业规模化。

发明概述

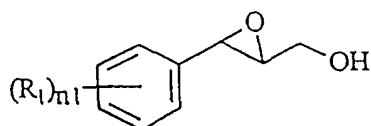
如图 2 所说明的, 本发明提供一种通式 VIIa 的胺化合物的制备方法,



VIIa

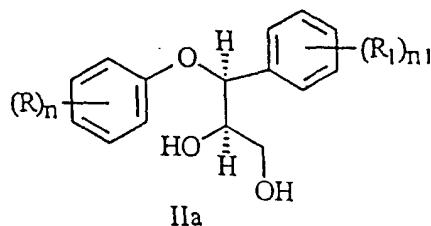
该方法包括:

a) 使任选地取代的反式-肉桂醇氧化, 得到通式 Ia 的中间体环氧化物:



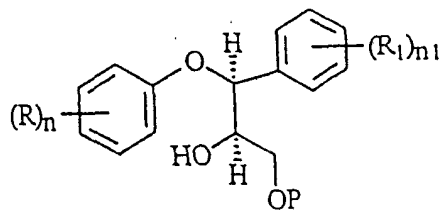
Ia

b) 使该环氧化物与任选地取代的酚反应, 得到通式 IIa 的二醇:



IIa

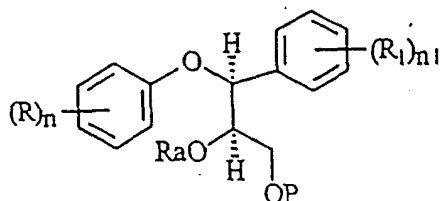
c) 使该二醇与甲硅烷基化试剂反应, 得到通式 IIIa 的醇:



IIIa

其中 P 为甲硅烷基连接的基团;

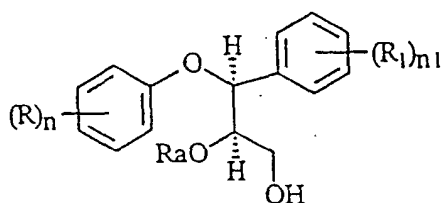
d) 使通式 IIIa 的醇与磺酸的活性衍生物反应, 得到通式 IVa 的化合物:



IVa

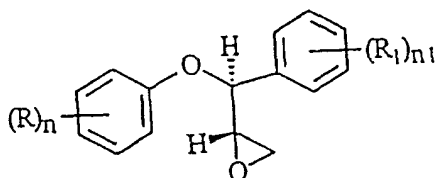
其中 Ra 为磺酸的残基;

e) 从通式 IVa 的化合物中除去 P, 得到通式 Va 的醇:



Va

f) 置换磺酰氧基, 得到通式 VIa 的环氧化物:



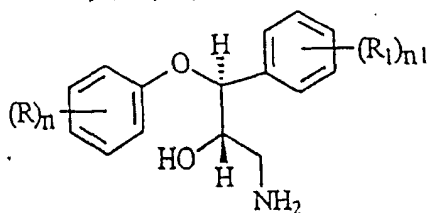
Vla

以及

g) 使该环氧化物与氨反应, 得到通式 VIIa 的化合物。

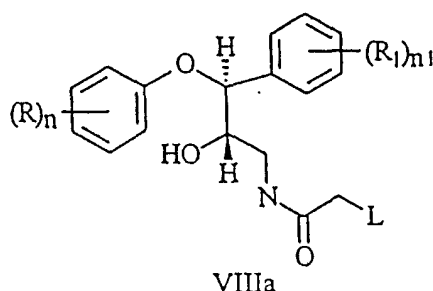
如图 3 所说明的, 本发明还提供一种方法, 进一步包括下述步骤:

h) 使通式 VIIa 的化合物

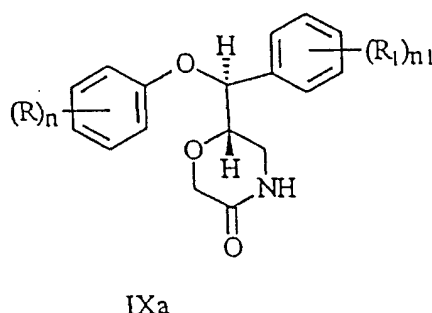


VIIa

与通式为 HOOCCH_2L 的羧酸或其活性衍生物反应，其中 L 为离去基团，得到通式 VIIIa 的酰胺：

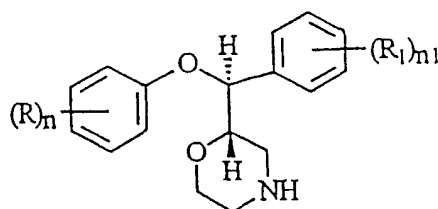


i) 使通式 VIIIa 的化合物反应，得到通式 IXa 的化合物：



以及

j) 还原通式 IXa 的化合物，得到相应的下述通式的化合物：



本发明还提供如这里所公开的新的中间体(例如通式 III-V 和 IIIa-Va 的化合物)，以及合成它们的方法。

发明详述

除非另加说明，使用下述定义：卤素为氟、氯、溴或碘。烷基、烷氧基、链烯基、炔基等指直链和支链基团；但涉及单个基团如“丙基”仅包括直链基团，支链异构体如“异丙基”有具体指出。芳基是指苯基或邻位稠合的具有约 9~10 个环原子的双环碳环基团，其中至

少一个环是芳香性的。“工业规模”是指足以分配给大量消费者的千克量级，例如至少约 10 千克，约 100 千克，或者约 1000 千克物料。

本领域技术人员应当理解，可以存在具有手性中心的、这里公开的通式(A)的化合物及中间体，并可以以光学活性和外消旋体的形式分离。一些化合物会具有多形性。应当理解的是，本发明包括任何外消旋体、光学活性、多形态或立体异构体形式，或其混合物，如何制备光学活性形式(例如由重结晶技术解析外消旋形式，通过光学活性原料合成，通过手性合成，或者用手性固定相通过色谱法分离)在本领域是公知的。

本发明的方法可制备这里公开的通式 A 化合物的单一非对映体和中间体的混合物。应当理解的是，可使用本领域公知的技术将其分离成相应的对映体。因此，本发明还提供制备这里公开的通式(A)化合物的单一对映体以及任何中间体化合物的单一对映体的方法。优选的化合物的立体化学对应于 Reboxetine 的立体化学。

下面所列的基团、取代基和范围的具体和优选值，仅仅是为了具体说明；它们不排除其它确定值或在基团和取代基所定义范围内的其它值。

具体地，n 为 1。

具体地，n1 为 1。

具体地，R 为氢、卤素、三氟甲基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、硝基或 NR_5R_6 。

具体地，n 为 2 且两个相邻的 R 基团形成亚甲二氧基团。

具体地， R_1 为氢、卤素、三氟甲基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、硝基或 NR_5R_6 。

具体地，n1 为 2 且两个相邻的 R_1 基团形成亚甲二氧基团。

具体地，每一 R_5 和 R_6 为氢。

具体地， R_2 为氢、甲基、乙基、苯基、苄基或苯乙基。

具体地，每一 R_3 和 R_4 为氢。

具体地，至少一个 R_3 和 R_4 为任选地取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_4$ 链

烯基, $C_2 \sim C_4$ 炔基, 任选地取代的芳基- $C_1 \sim C_4$ 烷基, 任选地取代的 $C_3 \sim C_7$ 环烷基, 或者 R_3 和 R_4 与它们相连的氮原子形成吗啉代、哌啶子基、N-吡咯烷基、N-甲基-哌嗪基或 N-苯基哌嗪基。

具体地, R_2 和 R_4 一起形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基团; 且 R_3 为氢。

具体地, 任何情况下当基团可被“一个或多个”基团取代时, 该基团可被至少 1、2 或 3 个基团取代。

优选的化合物中, n 为 1 且 R 为 2-甲氧基或 2-乙氧基。

另一组优选的化合物中, n_1 为 1 且 R_1 为氢或卤素。

USP 4229449、5068433 和 5391735 中公开了这里描述的取代基和基团的一些具体和优选值的实例。应当理解的是, 这些具体和优选的值也是这里所描述的相应取代基和基团的具体和优选值。例如, USP 4229449 包括了下述取代基和基团的描述:

a) 烷基、链烯基、炔基和烷氧基可以是直链或支链的;

b) 当一个或多个 R 和 R_1 基团为取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基时, 优选 $C_1 \sim C_6$ 烷基被一个或多个选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 的取代基所取代;

c) 芳基优选为苯基;

d) 当一个或多个 R_3 和 R_4 基团为取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基时, 优选 $C_1 \sim C_6$ 烷基被一个或多个选自卤素、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 的取代基所取代; 同样的取代基也可以存在于取代的 $C_1 \sim C_{12}$ 烷基上;

e) 取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_4$ 烷基和芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基优选地是其中芳基被一个或多个 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基和 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、芳基- $C_1 \sim C_4$ 烷基和芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基;

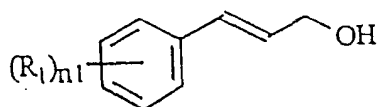
f) 取代的 $C_3 \sim C_7$ 环烷基为被一个或多个优选选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基和 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 的取代基取代的 $C_3 \sim C_7$ 环烷基;

g) $C_1 \sim C_6$ 烷基优选为甲基、乙基或异丙基;

- h) $C_1 \sim C_{12}$ 烷基优选为甲基、乙基、异丙基或辛基;
- i) $C_2 \sim C_4$ 链烯基优选为乙烯基或烯丙基; $C_2 \sim C_4$ 炔基优选为炔丙基;
- j) 卤代- $C_1 \sim C_6$ 烷基优选为三卤- $C_1 \sim C_6$ 烷基, 特别是三氟甲基;
- k) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基优选为甲氧基或乙氧基;
- l) 芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基或芳基- $C_1 \sim C_4$ 烷基优选为苄基或苯乙基;
- m) 芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基优选为苄氧基;
- n) 在 $-NR_5R_6$ 基团中, R_5 和 R_6 优选独立地为氢或 $C_1 \sim C_3$ 烷基; 特别是甲基、乙基或异丙基;
- o) $C_3 \sim C_7$ 环烷基优选为环丙基、环戊基或环己基;
- p) 当 R_3 和 R_4 和与其连接的氮原子形成取代的杂单环基团时, 取代基优选为 $C_1 \sim C_6$ 烷基或芳基, 特别是甲基或苯基; 优选的杂单环基团为吗啉代、哌啶子基、N-吡咯烷基、N-甲基-哌嗪基和 N-苯基-哌嗪基; 以及
- q) 当两个相邻的 R 基团或两个相邻的 R_1 基团形成 $-O-CH_2-O-$ 基团时, 它优选为 3, 4-亚甲二氧基;

USP 4229449 还公开了通式 (A) 的化合物可以以药用盐的形式给药, 包括与无机酸的盐, 无机酸例如为盐酸、氢溴酸和硫酸; 以及与有机酸的盐, 有机酸例如为柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、富马酸、苹果酸、马来酸和扁桃酸。公开的优选的盐为与胺基团 $-NR_3R_4$ 形成的酸盐(例如盐酸或甲磺酸盐)。因此, 本发明生产通式 (A) 化合物的方法任选地还可进一步包括制备通式 (A) 化合物的盐。可使用本领域公知的标准方法获得药用盐。

任选取代的通式如下的反式-肉桂醇的环氧化,



得到通式 Ia 的环氧化物的反应,可方便地通过使用适宜的环氧化试剂来进行,环氧化试剂例如为五氧化二钒和过氧化氢,二乙酰丙酮钒和叔丁基过氧化氢,或者过氧酸如过苯甲酸、间氯过苯甲酸、过乙酸、过三氟乙酸或单或二-过氧邻苯二甲酸。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行,例如在烃类、卤代烃、直链或支链醚、羧酸或酯类溶剂中进行。具体的溶剂包括苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚、二噁烷、乙酸和乙酸乙酯。该反应优选在二氯甲烷或乙酸乙酯中进行。更优选在二氯甲烷中进行。反应可在从反应混合物的凝固点至回流温度之间的任何适宜温度下进行。优选反应在约 0~约 50℃ 下进行,更优选约 5~约 25℃。

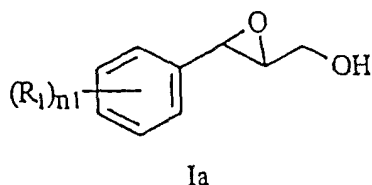
USP 5068433 和相关的 USP 5391735 指出,可用适宜的氧化剂如五氧化二钒和过氧化氢,或者过氧酸如过苯甲酸、间氯过苯甲酸、过乙酸、单或二-过氧邻苯二甲酸、或过氧三氟乙酸,从反式肉桂醇制备通式 Ib 的环氧化物。在实施例 1 中,这些专利具体说明了用间氯过苯甲酸对反式肉桂醇进行氧化,制备通式 Ib 的环氧化物。P. Melloni 等在 Tetrahedron, 1985, 41, no. 7, 1393-1399 也报导了用间氯过苯甲酸氧化反式肉桂醇。

以工业规模使用间氯过苯甲酸是很昂贵的。因此,对于工业规模生产通式 (A) 化合物来说,将优选不同的环氧化试剂。对于单-过氧邻苯二甲酸的研究显示,可用该试剂以工业规模制备环氧化物 Ib。然而,从邻苯二甲酸酐和过氧化氢制备单-过氧邻苯二甲酸是很耗时的。此外,用单-过氧邻苯二甲酸进行的环氧化反应生成大量的固体邻苯二甲酸副产物,这些副产物必须从产物混合物中滤去。这一过滤步骤是耗时的,且生成大量含水的固体废物。因此,间氯过苯甲酸和单-过氧邻苯二甲酸不能理想地适用于工业规模的反式肉桂醇的环氧化。

已经发现肉桂醇的环氧化可方便地用过乙酸工业规模地进行。过乙酸价格较便宜且为液体,它比为固体的间氯过苯甲酸更易于大规模处理。此外,由于不需要制备单-过氧邻苯二甲酸,使用过乙酸可减少制备环氧化物 Ib 所需的时间;与用单-过氧邻苯二甲酸的反应相比,

过乙酸还大大减少了由环氧化反应生成的含水的固体废物的量。

据此, 本发明提供一种通式 Ia 的环氧化物的制备方法,



该方法包括用过乙酸氧化相应的任选取代的反式肉桂醇。环氧化物 Ia 在强酸作用下非常容易分解。商品过乙酸用硫酸稳定。因此, 过乙酸应当在使用前用适宜的碱(例如乙酸钠或乙酸钾)处理; 或者可使反应在适宜的固体碱(例如碳酸钠或碳酸钾)存在下方便地进行。优选地, 该反应以工业规模进行。反应优选在二氯甲烷中并且在低于约 30℃ 的温度下进行。

可通过使用适宜的碱, 方便地进行通式 Ia 的环氧化物与任选取代的酚的反应制得通式 IIa 的二醇, 适宜的碱例如为氢氧化钠或氢氧化钾水溶液、氢化钠或氢化钾。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行, 例如在烃类、卤代烃或直链或支链醚类溶剂中进行, 这些溶剂例如为苯、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙醚或二噁烷。反应可在从反应混合物的凝固点至回流温度之间的任何适宜温度下进行。反应优选在约 0~约 100℃ 下进行, 更优选约 20~约 50℃。优选地, 反应可在相转移条件下使用适宜的相转移催化剂(例如三丁基甲基氯化铵)进行, 如在实施例 2 中所述的。

P. Melloni 等在 Tetrahedron, 1985, 41, no. 7, 1393-1399 报导了通过从异丙基醚中重结晶, 分离通式 II 的化合物(图 1)。已经发现通过从甲基叔丁基醚(MTBE)中重结晶, 可方便地分离通式 II 的化合物。MTBE 价格相对便宜, 且与异丁基醚相比不易于形成爆炸性的过氧化物。因此, 可优选通过从 MTBE 中重结晶来分离通式 II 的化合物。

可使用任何适宜的甲硅烷基化试剂(例如一氯叔丁基二甲基甲硅烷、一氯三甲基甲硅烷、一氯叔丁基二苯基甲硅烷、一氯三乙基甲硅

烷、一氯三异丙基甲硅烷、连同或不连同一氯三甲基甲硅烷的六甲基二硅烷基胺、或者一氯三苯基甲硅烷), 来保护通式 IIa 的二醇中的伯羟基, 以形成通式 IIIa 的单保护的化合物, 其中 P 为连接甲硅烷基的保护基团。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行, 例如在烃类、酯类、卤代烃或直链或支链醚类溶剂中进行, 这些溶剂例如为苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、乙酸乙酯或二噁烷。反应可在任何适宜的、可选择性保护伯醇而非仲醇的温度下进行, 条件是该温度在反应混合物的凝固点之上。反应优选在低于-5℃的温度下进行。更优选地, 反应在低于-10℃或低于-15℃的温度下进行。最优选地, 反应在约-15~约-25℃下进行。其它适宜的甲硅烷基化试剂和反应条件在本领域是公知的, 例如参见 Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. 的《有机合成中的保护基》(“Protecting Groups In Organic Synthesis”) 第二版, 1991, 纽约, John Wiley & sons, Inc..

如图 4 所说明的, USP 5068433 和 5391735 指出, 通式 IIb 的二醇可被酯化, 得到通式 IIIb 的化合物, 其中 R_2 为羧酸的残基。不幸的是, 在这些专利中所公开的条件, 对二醇中的伯醇的保护选择性很低; 同时形成了高达 13% 的仲醇的酯。在仲醇上的单对硝基苯甲酸酯的形成, 直接导致通式 VIb 的胺的收率的降低。在仲醇上的单对硝基苯甲酸酯的形成, 还生成不想要的通式 VIb 的胺的非对映体, 它是胺产物中的污染物。此外, 二对硝基苯甲酸酯的形成导致通式 VIb 的胺的收率降低, 并得到在产物胺中作为污染物的二对硝基苯甲酸酯。由于存在这些不希望的污染物, 需要对胺产物进行更进一步的提纯, 这耗时且导致收率的额外降低。因此, USP 5068433 和 5391735 中所公开的方法不能理想地适用于通式 VIa 的胺的工业规模生产。

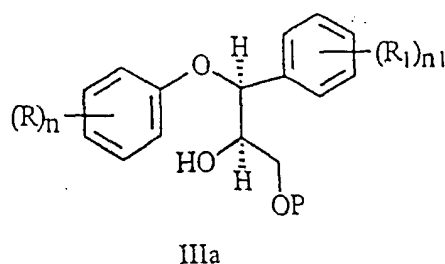
现已出人意料地发现, 可使用甲硅烷基保护基团来以高收率、选择性地保护通式 IIb 的二醇中的伯醇。特别地, 发现可用三甲基甲硅烷基来选择性地保护伯醇。在与伯醇和仲醇的反应中, 用一氯三甲基甲硅烷的反应几乎是完全选择性的, 并且不形成二(三甲基甲硅烷基)醚。结果, 与使用以前公知的方法所得到的收率相比, 由本发明方法

得到的胺 VIIb 的收率显著提高。此外，一氯三甲基甲硅烷价格较对-硝基苯甲酰氯便宜，更易于获得，并且更易于大规模处理，因为一氯三甲基甲硅烷是液体，对-硝基苯甲酰氯是固体。

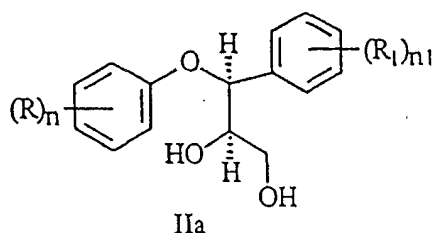
在 IIb 与一氯三甲基甲硅烷的反应中几乎未见选择性的先后。三甲基甲硅烷基被大量地用于醇的衍生，主要是在分析应用中，此时希望的结果是彻底甲硅烷基化。在仲醇在不同环境下的反应中，已发现了相当的选择性(例如参见 H. J. Schneider, R. Horning, Leibigs Ann. Chem., 1974, 1864-1871 和 E. W. Yankee 等, J. Am. Chem. Soc., 1974, 5865)。然而，有关伯醇和仲醇的反应的相对速率的信息却没有，且文献中也没有在仲醇存在下用一氯三甲基甲硅烷选择性保护伯醇的实例。有报导通过一氯三甲基甲硅烷催化的、用六甲基二硅烷基胺进行的、在仲醇存在下的伯醇的反应实例(J. Cossy, P. Pale, Tet. Lett. 1987, 6039-6040)，以及通过金属氯化物催化的、用六甲基二硅烷基胺进行的反应(H. Firouzabadi 等, Syn. Comm., 1997, 2709-2719)，其中最佳的选择性为 85:3:12(伯:仲:二醚)。

可在低温下用甲硅烷基保护基团(优选一氯三甲基甲硅烷)来实现伯醇的选择性保护。现还确定，可通过下述来防止甲硅烷基保护基团的迁移: 1) 在从通式 IIa 的化合物转变为通式 Va 的化合物的全过程中，使通式 IIIa 的受保护的化合物保持在低温下，以及 2) 在短时间内进行所需顺序的反应(例如小于约 5 小时，优选小于约 4 小时，约 3 小时，或者约 2 小时)。如在实施例 6 中所说明的，它的实现可方便地通过在一个反应器中进行从通式 IIa 的二醇向通式 IIIa、IVa 和 Va 的化合物的转化，而不用分离通式 IIIa、IVa 的中间体。

据此，本发明提供一种通式 IIIa 的化合物的制备方法，



其中 P 为连接甲硅烷基的基团；该方法包括使通式 IIa 的二醇与适宜的甲硅烷基化试剂反应。



优选地，P 为三甲基甲硅烷基，甲硅烷基化试剂为一氯三甲基甲硅烷。优选的溶剂包括乙酸乙酯和二氯甲烷。

通式 IIIa 的醇与磺酸的活性衍生物得到通式 IVa 的化合物的反应，其中 Ra 为磺酸的残基，可使用任何适宜的磺酰化试剂来进行，适宜的磺酰化试剂例如为磺酰卤，特别是磺酰氯（例如对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯、(C₁~C₆)烷基磺酰氯、或三氟甲基磺酰氯）。优选的磺酸的活性衍生物为甲磺酰氯。该反应可方便地在适宜的碱（例如三乙胺或吡啶）存在下进行。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行，例如在烃类、卤代烃、有机酯类、或直链或支链醚类溶剂中进行，这些溶剂例如为苯、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚或二噁烷。反应优选在乙酸乙酯中进行。反应可在高于反应混合物凝固点的任何温度下进行。优选地，反应在低于-5℃下进行。更优选地，反应在低于-10℃或低于-15℃的温度下进行。最优选地，反应在约-15~约-25℃下进行。其它适宜的磺酸的活性衍生物和反应条件在本领域是公知的，例如参见 Jerry March 的《高等有机化学》（“Advanced Organic Chemistry”）第四版，1992，纽约，John Wiley & sons, Inc., 352-356。

可使用任何适宜的催化剂，例如酸（如盐酸）或氟离子源（如四丁基氟化铵），从通式 IVa 的化合物中除去甲硅烷基 P，得到通式 Va 的醇。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行，例如在烃类、卤代烃、有机酯类、或直链或支链醚类溶剂中进行，这些溶剂例如为苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃或二噁烷。反应

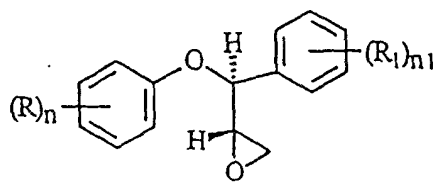
优选在乙酸乙酯中进行。反应可在高于反应混合物凝固点的任何温度下进行。优选地，反应在约-78~约100℃下进行。更优选地，反应在约-50~约50℃下进行。最优选地，反应在约-25~约25℃下进行。

可在任何适宜的碱，例如碱金属或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾存在下，使通式 Va 的醇反应得到通式 VIa 的环氧化物。该反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行，例如在烃类、卤代烃、或直链或支链醚类溶剂中进行，这些溶剂例如为苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃或二噁烷。优选地，反应在甲苯和水的混合物中，在适宜的相转移催化剂(例如三丁基甲基氯化铵)存在下，于相转移条件下进行。反应可在高于反应混合物的凝固点且低于回流温度的任何温度下进行。优选地，反应在约-78~约100℃下进行。更优选地，反应在约-50~约50℃下进行。最优选地，反应在约15~约30℃下进行。

如图4所说明的，USP 5068433 和 5391735 指出，在含水有机溶剂如二噁烷或二甲基甲酰胺中，通过用适宜的碱处理，可将通式 IVb 的化合物转化为通式 Vb 的环氧化物(参见其中的第4栏，第19~27行和实施例5)。P. Melloni 等在 Tetrahedron, 1985, 41, no. 7, 1393-1399 也公开了在二噁烷中通过用氢氧化钠处理，将通式 IVb 的具体化合物转化为相应的通式 Vb 的环氧化物(参见第1397页)。

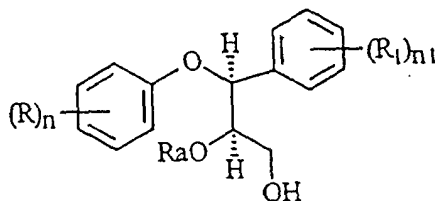
当大规模进行时(大约165千克)，该反应较慢(18小时)，由于二噁烷的沸点较高且凝固点较高(mp 11.8℃)，因此除去它很困难。因此蒸馏可能需要1天或2天，在蒸馏过程中存在二噁烷凝固在设备中的危险，导致损坏冷凝器。此外，二噁烷为致癌物且有毒。

如图2所说明的，以及由下面的实施例6所显示的，现已发现，在相转移条件下，在甲苯和水的混合物中，可将通式 Va 的化合物转化为通式 VIa 的环氧化物。该反应可在约45分钟内大规模地进行，且甲苯可很容易地从产物混合物中除去。据此，本发明提供一种通式 VIa 的化合物的制备方法，



VIa

其中 R、R₁、n 和 n₁ 如这里所定义；该方法包括在相转移条件下用适宜的碱处理相应的通式 Va 的化合物，



Va

其中 Ra 为磺酸的残基。优选地，该反应在约 0℃ 至约反应混合物的回流温度之间的温度范围内进行。更优选地，该反应在约 15 ~ 约 35℃ 下进行。

通式 VIa 的环氧化物与氨得到通式 VIIa 的胺的反应，可在任何适宜的氨源如氨水或氢氧化铵存在下进行。反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行，例如在烃类、卤代烃、脂族醇或直链或支链醚类溶剂中进行，这些溶剂例如为苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、乙醇、异丙醇、二噁烷、四氢呋喃或二甲基甲酰胺。优选地，如实施例 7 所述的，该反应用氢氧化铵作为氨源，在甲醇中进行。反应可在反应混合物的回流温度或低于回流温度的任何温度进行。优选地，反应在约 -50 ~ 约 100℃ 下进行。更优选地，反应在约 0 ~ 约 80℃ 下进行。最优选地，反应在约 20 ~ 约 50℃ 下进行。

可方便地用通式为 H₂COCH₂L 的羧酸的活性衍生物，使通式 VIIa 的胺反应，得到相应的通式 VIIIa 的酰胺，其中 L 为适宜的离去基团。适宜的离去基团在本领域是公知的，包括卤化物(如溴、氯或碘化物)、磺酰基(例如 4-甲苯磺酰基，甲基磺酰基，三氟甲基磺酰基，(C₁ ~ C₆)烷基磺酰基，或苯基磺酰基，其中苯基可任选地被一个或多个独立地选自卤素、(C₁ ~ C₆)烷基、硝基、(C₁ ~ C₆)烷氧基、三氟甲基和氰基的

取代基所取代)。优选的羧酸为氯代乙酰氯。

该反应可方便地在适宜的碱(例如三乙胺或吡啶)存在下进行。反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行,例如在烃类、卤代烃、有机酯、或直链或支链醚类溶剂中进行,这些溶剂例如为苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙醚、四氢呋喃或二噁烷。优选地,反应在碳酸二甲酯或二氯甲烷中进行。反应可在高于反应混合物的凝固点的任何温度下进行。优选地,反应在低于 50℃ 下进行。更优选地,反应在低于 25℃ 或低于 15℃ 的温度下进行。最优选地,反应在约 0 ~ 约 10℃ 下进行。

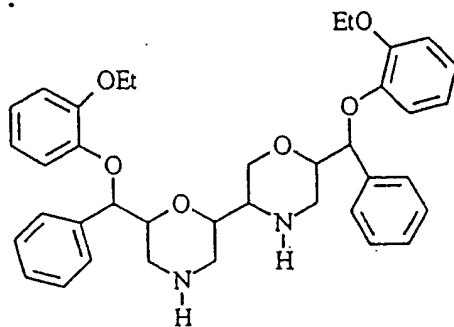
可方便地在适宜的碱(例如氢化钠、氢化钾、或叔丁醇钾)存在下,使通式 VIIIa 的化合物反应,形成通式 IXa 的吗啉酮。反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行,例如在烃类、卤代烃、脂族醇或直链或支链醚类溶剂中进行,这些溶剂例如为苯、甲苯、二氯甲烷、乙醚、异丙醇、四氢呋喃或二噁烷。优选地,如实施例 9 所述,该反应用叔丁醇钾作为碱,在异丙醇中进行。反应可在反应混合物的凝固点之上、其回流温度或低于回流温度的任何温度下进行。优选地,反应在约 -78 ~ 约 100℃ 下进行。更优选地,反应在约 -25 ~ 约 50℃ 下进行。最优选地,反应在约 0 ~ 约 30℃ 下进行。

可方便地在适宜的还原剂(例如硼烷、氢化铝锂、氢化二异丁基铝、氢化二异丙基铝、或氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠)存在下,使通式 IXa 的嗎啉酮还原,形成通式(A)的化合物,其中 R_2 和 R_4 是亚乙基。反应可在任何适宜的溶剂或溶剂混合物中进行,例如在烃类、或直链或支链醚类溶剂中进行,这些溶剂例如为苯、甲苯、乙醚或四氢呋喃。反应可在反应混合物的凝固点之上、其回流温度或低于回流温度的任何温度下进行。优选地,反应在约 -78 ~ 约 100℃ 下进行。更优选地,反应在低于 50℃ 或低于 10℃ 的温度下进行。最优选地,反应在约 -20 ~ 约 5℃ 下进行。

P. Melloni 等在 Tetrahedron, 1985, 41, no. 7, 1393-1399 第 1399 页指出,通过向吗啉酮的溶液中加入含 2.96 当量的 REDAL(氢

化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠)的甲苯溶液, 可将通式 IX 的吗啉酮(图 1)还原为相应的吗啉(Reboxetine).

当大规模(约 25 千克吗啉酮)进行该反应时, 通常有 0.6~1% 的下述杂质污染反应产物:

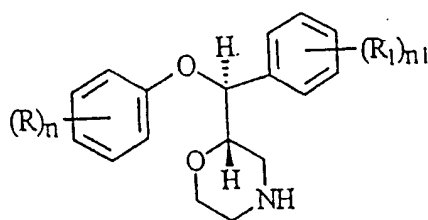


为使通式(A)的最终药物产物在某些国家符合管理要求, 该杂质在最终产物中的浓度必须小于 0.1%。除去该杂质是很困难的, 但在 pH 值约为 5.2 下, 可使用受控 pH 萃取法实现这一目的。然而在该萃取过程中, 通常损失 20~30% 的通式(A)化合物, 且不容易回收。

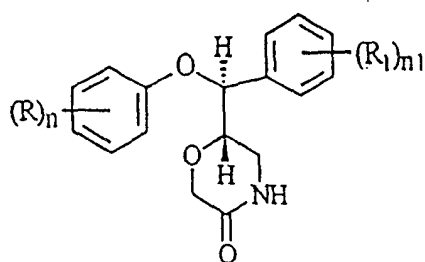
现已确定, 通过将吗啉酮 IXa 的溶液加入到含过量(例如约 5 当量)氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠的溶液中, 可显著降低由还原导致的杂质的量。使用该方法, 已发现该反应可直接生成含小于 0.1% 杂质的 Reboxetine 游离碱。不用进行受控的 pH 萃取, 可直接使用该物质。这减少了加工时间, 并消除了 20~30% 的产物损失。

发现使用小于 5 当量的还原剂将降低反应的收率。因此优选地, 使用至少约 4 当量的氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠或者其它适宜的还原剂进行还原。更优选地, 使用至少约 5 当量适宜的还原剂(例如至少约 5~约 10 当量的氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠)来进行还原。还原剂优选不是氢化铝锂。

据此, 本发明提供一种下述通式的化合物的制备方法,

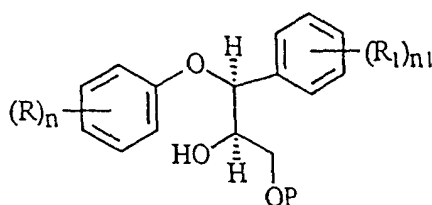


其中 R、R₁、n 和 n₁ 如这里所定义；该方法包括向含至少 4 当量的适宜还原剂的溶液中加入相应的通式 IXa 的化合物。



IXa

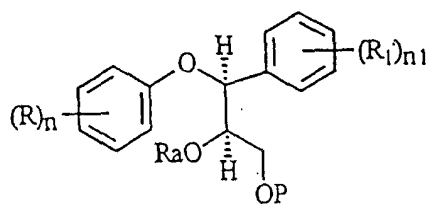
本发明还提供通式 IIIa 的化合物：



IIIa

其中 R、R₁、n 和 n₁ 如上述对通式 (A) 化合物中相应基团所定义的值、具体值或优选值，P 为适宜的甲硅烷基保护基团（例如叔丁基二甲基甲硅烷基，三甲基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，三异丙基甲硅烷基，三苯基甲硅烷基）。优选地，通式 IIIa 的化合物为通式 III 的化合物。

本发明还提供通式 IVa 的化合物：

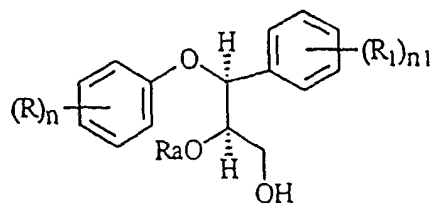


IVa

其中 R、R₁、n 和 n₁ 如上述对通式 (A) 化合物中相应基团所定义的值、具体值或优选值，P 为适宜的甲硅烷基保护基团（例如叔丁基二甲基甲硅烷基，三甲基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，三异丙基甲硅烷基，三苯基甲硅烷基）；Ra 为磺酸的残基（例如对甲苯磺酰基，苯磺酰基，甲磺酰基，乙磺酰基，或三氟甲磺酰基）。优选地，

通式 IVa 的化合物为通式 IV 的化合物。

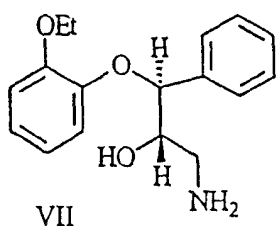
本发明还提供通式 Va 的化合物：



Va

其中 R、R₁、n 和 n₁ 如上述对通式 (A) 化合物中相应基团所定义的值、具体值或优选值；Ra 为磺酸的残基(例如对甲苯磺酰基，苯磺酰基，甲磺酰基，乙磺酰基，或三氟甲磺酰基)。优选地，通式 Va 的化合物为通式 V 的化合物。

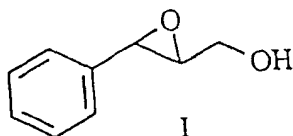
如图 1 所说明的，本发明还优选提供通式 VII 的化合物的制备方法，



VII

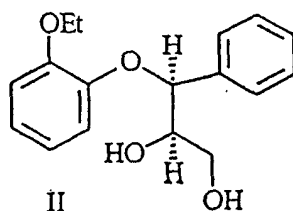
该方法包括：

a) 使任选地取代的反式-肉桂醇氧化，得到通式 I 的中间体环氧化物：

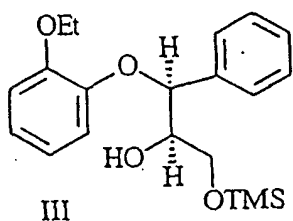


I

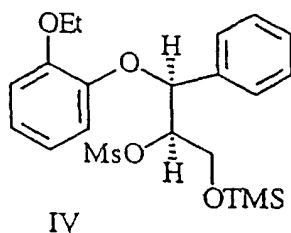
b) 使该环氧化物与任选地取代的酚反应，得到通式 II 的二醇：



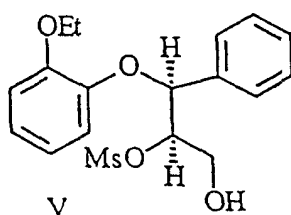
c) 使该二醇与甲硅烷基化试剂反应, 得到通式 III 的醇:



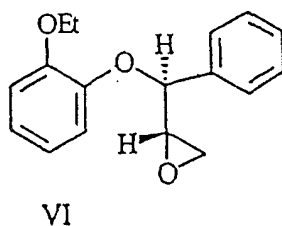
d) 使通式 III 的醇与甲磺酸的活性衍生物反应, 得到通式 IV 的化合物:



e) 从通式 IV 的化合物中除去三甲基甲硅烷基, 得到通式 V 的醇:



f) 置换磺酰氧基, 得到通式 VI 的环氧化物:

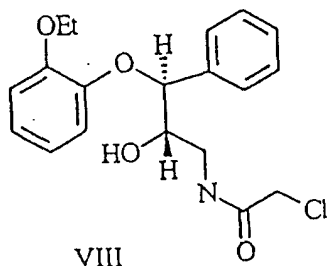


以及

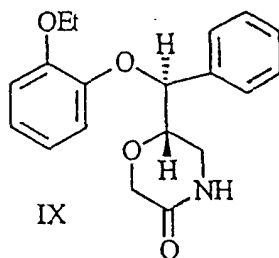
g) 使该环氧化物与氨反应, 得到通式 VII 的化合物。可方便地通过转化为甲磺酸盐而分离出所得的通式 VII 的化合物, 例如, 如实施例 7 所述。

上述通式 VII 的化合物的制备方法可选择性地进一步包括:

h) 使通式 VII 的化合物与氯代乙酰氯反应, 得到通式 VIII 的酰胺:

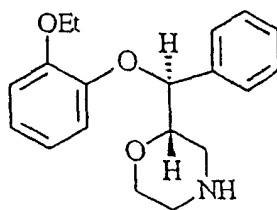


i) 使通式 VIII 的化合物反应, 得到通式 IX 的化合物:



以及

j) 还原通式 IX 的化合物, 得到相应的下述通式的吗啉化合物:



通过下述非限定性的实施例对本发明作进一步详述, 其中除非另加说明:

- a) 用 Buchi 熔点仪, 在开口毛细管中测定熔点, 该熔点未校正;
- b) 在 Bruker AMX400 上记录 NMR 光谱数据, 观察 ^1H 时在 400.13MHz 下操作, 观察 ^{13}C 时在 100.62MHz 下操作; 样品溶解于 CDCl_3 中, 并以其作内参比 ($^1\text{H} \delta = 7.26$; $^{13}\text{C} \delta = 77.0$);

c) 在 Fisons Trio 2000 单四极板光谱仪上获取质谱数据, 它以电子碰撞(EI)或化学电离(CI)方式操作; 对 CI 来说扫描范围为 110 ~ 600amu, 对 EI 来说扫描范围为 45 ~ 600amu; 源温度(source temperature)为 150℃, 电子倍增器 400V, 电子能量-70eV; 用氨作为试剂气体进行化学电离, 并将源压力(source pressure)调节至 1.4×10^{-4} mTorr;

d) 用 Perkin Elmer HPLC(系列 200 系, 235C 二极管阵列检测器)对反应进行常规监测, 使用 Nucleosil-100C-18 柱, 水和乙腈的混合物作为淋洗液, 加入或不加入三氟乙酸; 在 215nm 处检测肉桂醇向环氧化物的转化, 所有其它的均在 275nm 处;

e) 试剂和溶剂均为商品, 使用时未加提纯;

f) 反应在氮气下进行; 以及

g) 用 Analtech 单面硅胶板(250 μ , Cat. no. 02521)进行薄层色谱分析(TLC)。

实施例

实施例 1 (2RS, 3RS)-2, 3-环氧基-3-苯基丙醇(I)

将碳酸钠(224g)和反式肉桂醇(200.0g)与 2L 二氯甲烷混合。在烧瓶的有蒸气部分保持缓慢的氮气吹扫, 并用冷水浴将混合物冷却至 15 ~ 20℃。经 3 小时加入过乙酸溶液(35%, 381.2ml), 保持内部温度低于 25℃。过乙酸溶液加完后, 再将混合物搅拌 2 ~ 3 小时, 直至 HPLC 分析显示反应完成为止。用冰浴将混合物冷却至 10℃, 然后经 90 分钟缓慢地向其中加入亚硫酸钠(160g)在 1200ml 水中的溶液, 保持温度低于 30℃。进行相分离并用二氯甲烷(200ml)萃取水相, 得到标题化合物的溶液。

实施例 2 (2RS, 3SR)-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙醇(II)

混合水(800ml)、氢氧化钠(50%, 83.1ml)、三丁基甲基氯化铵(75%,

27.5ml)和2-乙氧基苯酚(306.72g),并在20~25℃下搅拌。加入实施例1得到的2,3-环氧基-3-苯基丙醇的二氯甲烷溶液,将两相混合物搅拌并加热至内部温度40℃。在大气压力下经3~4小时蒸馏二氯甲烷。当已除去二氯甲烷时,使内部温度升高至60℃,持续2小时。将混合物冷却至低于30℃,加入甲苯(1200ml),然后将混合物搅拌5分钟。进行相分离并用甲苯(800ml)萃取水相。混合甲苯溶液,并在大约25℃下用1N NaOH(2×400ml)以及水(400ml)洗涤。保持内部温度为40~50℃,在部分真空下对甲苯溶液进行浓缩。将残余的油溶解在甲基叔丁基醚(760ml)中,并用氟化钾分析确定水含量小于0.1%。在20~25℃下将标题化合物的晶种加入到溶液中,搅拌1小时,然后冷却至0℃,保持2小时。过滤所得的固体,用甲基叔丁基醚(2×200ml,冷却至-15℃)洗涤,并在真空下干燥,得到256.1g标题化合物(从肉桂醇的转化率为60.5%)。

实施例3 (2RS, 3SR)-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基-1-(三甲基甲硅烷氧基)丙烷(III)

将实施例2得到的3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙醇(1.44g, 5mmol)和三乙胺(0.77ml, 5.5mmol)溶解在乙酸乙酯(15ml)中,并冷却至-17℃。经10分钟向其中加入溶解在5ml乙酸乙酯中的一氯三甲基甲硅烷(0.64ml, 5.0mmol),保持温度低于-15℃,在该加料过程中形成白色沉淀。将该混合物在低于-15℃的温度下搅拌15分钟,并加入20ml戊烷。过滤除去固体并在真空下浓缩滤液,得到浑浊的油状物。用4:1的庚烷-乙酸乙酯作淋洗液,将该油状物在二氧化硅(230~400目)上进行色谱纯化。对含产物的级分进行浓缩,得到澄清无色油状物形式的标题化合物1.80g(88.5%);

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃)

δ 0.09 (s, 9H), 1.47 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J=5.2, 1H), 3.80 (m, 3H), 4.0-4.11 (m, 4H), 5.08 (d, J=6.0, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.2-7.45 (m, 5H); ¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃) δ 0.0, 15.54, 63.34, 65.06, 75.22, 83.71, 114.28, 118.60, 121.51, 122.95, 127.84, 128.49, 128.84, 138.93, 148.34, 150.40; MS (ei) m/e 360;

实施例4 (2RS, 3SR)-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲磺酰氧基-3-苯基-1-(三甲基甲硅烷氧基)丙烷(IV)

将实施例2得到的3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙醇(1.44g, 5mmol)和三乙胺(0.77ml, 5.5mmol)溶解在乙酸乙酯(15ml)中, 并冷却至-17℃。经10分钟向其中加入溶解在5ml乙酸乙酯中的一氯三甲基甲硅烷(0.64ml, 5.0mmol), 保持温度低于-15℃。在该加料过程中形成白色沉淀。将该混合物在低于-15℃的温度下搅拌15分钟。加入三乙胺(0.8ml, 5.7mmol), 随后加入溶解在5ml乙酸乙酯中的甲磺酰氯(0.46ml, 6.0mmol), 保持温度低于-15℃。将该混合物在低于-15℃下搅拌15分钟。加入戊烷(20ml), 并通过过滤除去固体。在真空下对滤液进行浓缩, 得到浑浊的油状物。用4:1的庚烷-乙酸乙酯作淋洗液, 将该油状物在二氧化硅(230~400目)上进行色谱纯化。对含产物的级分进行浓缩, 得到油状物形式的标题化合物2.00g(91.2%), 该化合物静置即固化; 熔点80~82.5℃; ^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.17 (s, 9H), 1.50 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.77 (dd, $J=11, 6, 1\text{H}$), 4.00 (dd, $J=11, 6, 1\text{H}$), 4.10 (q, $J=6.8, 2\text{H}$), 5.07 (m, 1H), 5.51 (d, $J=4.4, 1\text{H}$), 6.75 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.2-7.49 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.62 MHz, CDCl_3) δ 0.0, 15.66, 38.87, 61.57, 64.88, 79.90, 85.20, 113.97, 116.99, 121.32, 122.79, 128.26, 129.09, 129.14, 136.75, 147.72, 149.95; MS (ei) m/e 438.

实施例5 (2RS, 3SR)-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲磺酰氧基-3-苯基-1-丙醇(V)

将实施例2得到的3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙醇(0.288g, 1mmol)和三乙胺(0.15ml, 1.1mmol)溶解在乙酸乙酯(5ml)中, 并冷却至-17℃。经10分钟向其中加入溶解在2ml乙酸乙酯中的一氯三甲基甲硅烷(0.13ml, 1.0mmol), 保持温度低于-15℃。在该加料过程中形成白色沉淀。将该混合物在低于-15℃下搅拌15分钟。加入三乙胺(0.15ml, 1.1mmol), 随后加入溶解在2ml乙酸乙酯中的甲磺酰氯(0.085ml, 1.1mmol), 保持温度低于-15℃。将该混合物在低于-15℃下搅拌15分钟。加入盐酸(2N, 2ml)并将混合物温热至20~25℃,

搅拌 30 分钟。进行相分离，用饱和氯化钠水溶液(5ml)洗涤有机相，并经硫酸钠干燥。对溶液进行蒸发，得到 0.377g 油状物。用 1:1 的己烷乙酸乙酯作淋洗液，将该油状物在二氧化硅(230~400 目)上进行色谱纯化。对含产物的级分进行浓缩，得到油状物形式的标题化合物 0.33g (91%)，该化合物静置即固化；熔点 83~86℃；¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (t, J=8.2 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.14-4.35 (m, 4H), 5.12 (m, 1H), 5.52 (d, J=6.1 Hz), 6.8-7.15 (m, 4H), 7.5-7.7 (m, 5H); ¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃) δ 14.73, 37.80, 62.19, 64.27, 81.40, 84.04, 112.88, 117.19, 120.67, 122.86, 127.40, 128.77, 128.86, 137.02, 146.40, 149.30; MS (ei) m/e 366.

实施例 6 (2RS, 3RS)-1, 2-环氧基-3-(2-乙氧基苯氧基)-3-苯基丙烷(VI)

将实施例 2 得到的 3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基-1-丙醇(28.8g)和三乙胺(16.7ml)溶解在乙酸乙酯(170ml)中，并冷却至 -20~-15℃。向其中加入溶解在 20ml 乙酸乙酯中的一氯三甲基甲硅烷(13.2ml)溶液，保持反应温度为 -20~-15℃。加料完成后，将混合物在 -20~-15℃ 下搅拌 5 分钟。

向溶液中加入甲磺酰氯(9.3ml)，保持温度为 -20~-15℃。然后加入三乙胺(16.7ml)，同样保持温度为 -20~-15℃。加完三乙胺后搅拌混合物 15 分钟。

向反应混合物中加入浓盐酸(8.3ml)和水(92ml)的溶液。将混合物温热至 15~25℃并搅拌 45 分钟。用 TLC 监测反应。进行相分离，用碳酸氢钠(5g)在 45ml 水中的溶液洗涤有机相，然后用 12.5g 氯化钠和 37.5ml 水的溶液洗涤有机相。在真空下浓缩有机相，得到油状物。加入甲苯(200ml)，然后对溶液进行浓缩，得到油状物，将该油状物再次溶解在 200ml 甲苯中。

向该甲苯溶液中加入氢氧化钠溶液(50%，36g)、水(60ml)和三丁基甲基氯化铵(70%，2.5g)。向混合物中充入氮气，在 20~25℃下以高速率搅拌 45 分钟，用 HPLC 分析。进行相分离，并使油状的黄色界面保持在有机相中。用甲苯(50ml)萃取水相并将甲苯溶液混合。用饱

和氯化钠溶液(50ml, 12.5g 氯化钠和 37.5ml 水)洗涤甲苯溶液。在真空下将甲苯溶液浓缩至 60ml(浴温 40℃)。加入甲醇(300ml), 在真空下将溶液浓缩至 60ml。加入甲醇(300ml)并再次将混合物浓缩至 60ml, 得到标题化合物的溶液。

实施例 7 (2RS, 3RS)-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙胺(VII)

向实施例 6 得到的甲醇溶液中加入 270ml 甲醇和 300ml 氢氧化铵。将混合物在密闭容器中搅拌并加热至 40℃, 保持 3 小时。3 小时后使反应冷却并用 HPLC 进行分析。加入二氯甲烷(223ml)并搅拌混合物, 然后静置。进行相分离并用二氯甲烷(2 × 100ml)萃取水相。混合有机层并在真空下蒸馏至体积为 300ml。将二氯甲烷(180ml)再加回到溶液中。用 250ml 水洗涤二氯甲烷溶液。用 100ml 二氯甲烷萃取水, 然后混合二氯甲烷溶液。

向混合的二氯甲烷溶液中加入 250ml 水和 10ml 浓盐酸的溶液。通过加入更多的 HCl 使 pH 值调至 2 以下。搅拌混合物然后静置。进行相分离并用 250ml 水萃取有机相。混合水相并用 46ml 二氯甲烷洗涤。

向水相中加入二氯甲烷(144ml), 并用 50% 的 NaOH 水溶液(约 10gr)将 pH 值调节至大于 12。进行相分离并用 72ml 二氯甲烷萃取水相。混合有机相并蒸馏至体积为 200ml。加入异丙醇(200ml)并将混合物蒸馏至体积为 200ml。加入异丙醇(200ml)并再次将溶液蒸馏至体积为 200ml。加入甲磺酸(7.9g)并将混合物在 20~25℃下搅拌 2 小时。将所得的浆液冷却至 0~5℃并搅拌 60 分钟。对固体进行过滤并用 100ml 异丙醇洗涤。将所得固体在 60℃的真空烘箱中干燥, 得到甲磺酸盐形式的标题化合物 24.5g(从 3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基-1-丙醇出发的总转化率为 64%)。

实施例 8 (2RS, 3SR)-N-氯乙酰基-3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙胺(VIII)

搅拌 (2RS, 3RS)-1, 2-环氧基-3-(2-乙氧基苯氧基)-3-苯基丙烷 (47.7g) 和碳酸二甲酯 (700ml), 形成白色浆液。加入三乙胺 (52ml) 并用冰水浴将混合物冷却至 6~10℃。经 30 分钟加入氯代乙酰氯 (13.8ml) 在碳酸二甲酯 (50ml) 中的溶液, 保持温度在 4~10℃。搅拌混合物 1 小时。用 500ml 水, 然后用 500ml 3% 的氯化钠水溶液洗涤混合物。40℃、真空下对有机层进行浓缩, 得到深色的油状物。加入异丙醇 (500ml) 并再次对混合物进行浓缩, 以除去任何残留的碳酸二甲酯, 得到标题化合物。

实施例 9 (2RS, 3RS)-2-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉-5-酮 (IX)

将实施例 8 得到的产物与 200ml 异丙醇一起搅拌, 形成浆液。制备异丙醇 (305ml) 和叔丁醇钾 (30.6g) 的溶液。将该溶液加入到异丙醇浆液中, 用冰浴使反应温度保持在 20~23℃。将混合物在 20~25℃ 下搅拌 1 小时。通过加入 1N HCl (约 210ml) 将混合物的 pH 值调节至 6.4。真空下蒸发混合物至油状物。向残余物中加入水 (170ml) 和甲苯 (150ml), 并将混合物搅拌 5 分钟。用 100ml 甲苯萃取水层。混合甲苯萃取物, 并用 100ml 1N HCl 和 100ml 10% 的氯化钠溶液洗涤。将甲苯溶液蒸发至油状物, 并将残余物再次溶解在 240ml 甲苯中, 得到标题化合物的溶液。

实施例 10 (2RS, 3RS)-2-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉 (Reboxetine)

用 187ml 甲苯稀释双二氢铝钠 (aluminum hydride) 的甲苯溶液 (65%, 187ml), 然后将溶液冷却至低于 5℃。经 1 小时加入实施例 9 得到的甲苯溶液, 保持温度低于 5℃。该物料加完后将混合物搅拌 15 分钟。向 60g 50% 的氢氧化钠溶液中加入足够量的水至体积为 350ml, 将该溶液加入到上述混合物中, 保持温度低于 55℃。加完后在 55℃ 下搅拌两相混合物 15 分钟。用 5% 的碳酸钠溶液 (3×170ml) 洗涤甲苯相。向

甲苯溶液中加入水，并加入 1N HCl 使 pH 值为 3.11。用 480ml 甲苯萃取水相。向水溶液中加入甲苯(480ml)，并用 50% 的氢氧化钠将 pH 值调节至 12 以上。用 240ml 甲苯萃取水相。将两个甲苯溶液混合，然后用碳酸钠溶液(5%，175ml)和水(175ml)洗涤。蒸发掉甲苯，得到 32g 游离碱形式的标题化合物。

实施例 11 (2RS, 3RS)-2-[α -(2-乙氧基苯氧基)苄基]吗啉甲磺酸盐

将实施例 10 得到的油状物溶解在 122ml 丙酮中，并与 2g 活性炭(例如 Darco G-60, Calgon Carbon Corporation; 或者 Norit, American Norit Corporation)和 2g 塞利特硅藻土(celite)一起在 20~25℃ 下搅拌 1 小时。对混合物进行过滤，将滤液的体积调节至 320ml。将溶液冷却至 0℃ 并加入甲磺酸(5.1ml)。将混合物在 0℃ 下搅拌 70 分钟，然后过滤。用 100ml 丙酮洗涤固体，并在氮气下进行干燥，得到 30.08g 白色固体。将固体在 200ml 丙酮中制成浆液并在 50℃ 下搅拌 2 小时。将浆液冷却至 0℃，保持 30 分钟并过滤。在氮气下干燥固体，得到 27.72g 标题化合物(从 3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基-3-苯基丙胺出发的总转化率为 54.3%)。

这里提及的所有出版物、专利及专利文献以及 U.S. 临时申请 60/114092 的全部公开内容，均引入本文作为参考，就像它们单独引入作为参考一样。已经参考各种具体和优选的实施方案和技术对本发明作了详细的说明。然而应当理解的是，在本发明的精神和范围内可作出多种变形和改进。

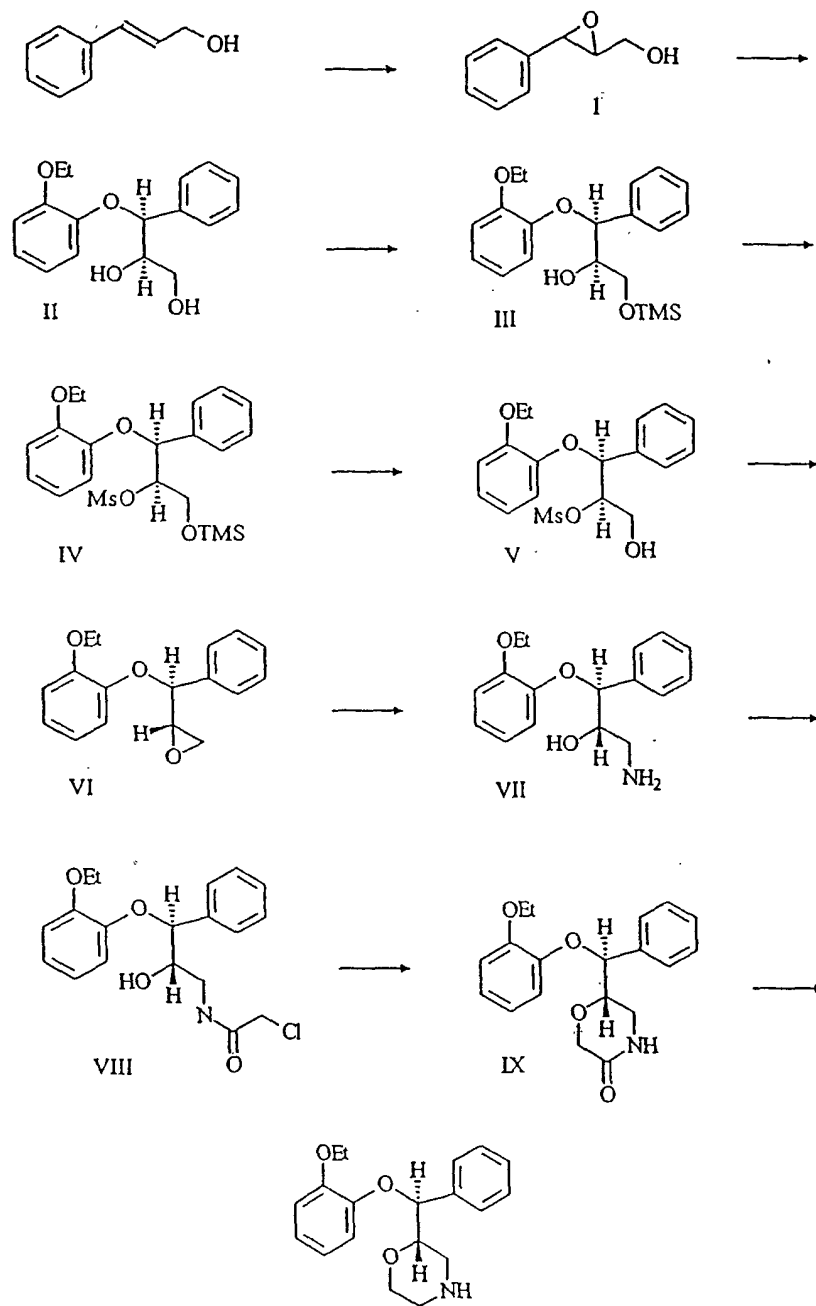


图 1

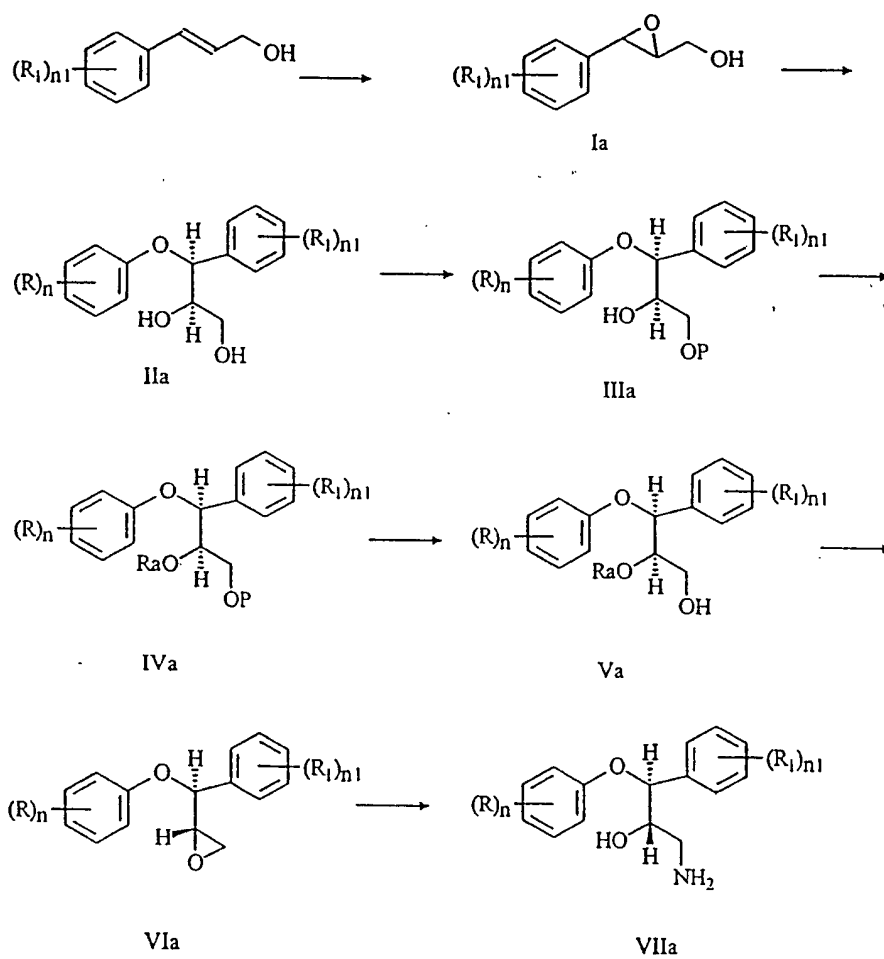


图 2

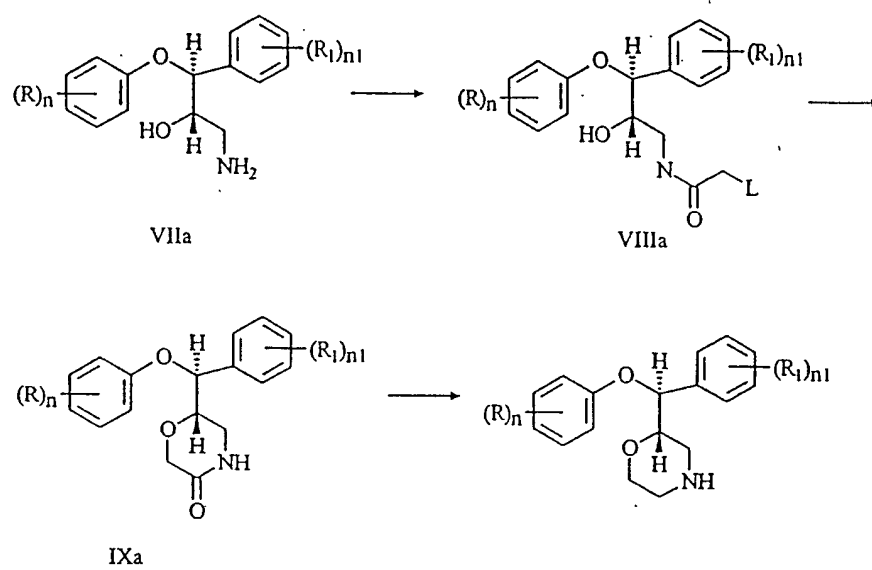


图 3

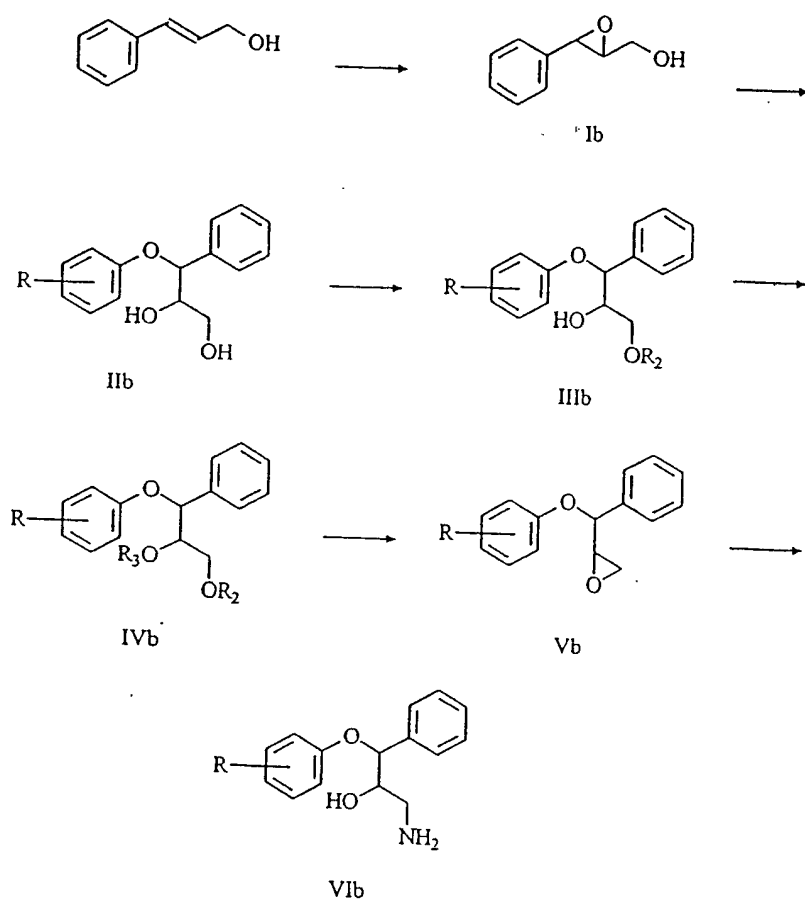


图 4