



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102089273 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 08

(21) 申请号 200980118926. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 02

C07C 227/34 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 229/08 (2006. 01)

679/KOL/2008 2008. 04. 04 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/050326 2009. 04. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/122215 EN 2009. 10. 08

(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 德巴希什·达塔

马赫什库马·加达卡尔

基兰·波克哈尔卡尔

维拉杰·曼卡尔 斯奈哈·瓦夫哈尔

(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

权利要求书 7 页 说明书 18 页

(54) 发明名称

新方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备对映体富集的 γ -氨基酸如对映体富集的 (S)-普瑞巴林的新方法。

1. 一种制备对映体富集的 γ -氨基酸的方法,包括使用下述的对映体:酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸,或它们的衍生物,或扁桃酸衍生物的对映体。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸是对映体富集的(S)-普瑞巴林。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,酒石酸的对映体或其衍生物是(L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸或0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中,酒石酸的对映体或其衍生物是(L)-酒石酸。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,扁桃酸衍生物的对映体是(S)-3-氯-扁桃酸或(S)-3-溴-扁桃酸。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,包括以下步骤:

(a) 用酒石酸的对映体或其衍生物处理外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;

(b) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐重结晶;

(c) 将在步骤(a)或(b)中获得的所述对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的pH以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

7. 根据权利要求6所述的方法,包括以下步骤:

(a) 用(L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物;

(b) 可选地使所述对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶;

(c) 将在步骤(a)或(b)中获得的所述对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的pH以获得对映体富集的(S)-普瑞巴林;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的(S)-普瑞巴林重结晶。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,包括以下步骤:

(a) 用酒石酸的对映体或其衍生物处理外消旋 γ -氨基酸以获得 γ -氨基酸盐,其中在所述 γ -氨基酸盐中的所述 γ -氨基酸是外消旋的;

(b) 使所述 γ -氨基酸盐重结晶以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;

(c) 将所述对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的pH以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

9. 根据权利要求8所述的方法,包括以下步骤:

(a) 用(L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物,其中在所述普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物中的所述普瑞巴林是外消旋的;

(b) 使所述普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物;

(c) 将所述对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

10. 根据权利要求 6 至 9 中任一项所述的方法,其中,在步骤 (c) 中使用的所述碱是有机碱和无机碱。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中,所述有机碱是胺。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述胺是甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N, N- 二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物。

13. 根据权利要求 10 所述的方法,其中,所述无机碱是氨、金属氢氧化物、金属碳酸盐、或它们的混合物。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述金属氢氧化物是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂,和 / 或其中,所述金属碳酸盐是碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙。

15. 根据权利要求 6 至 14 中任一项所述的方法,其中,在存在或不存在水的条件下在有机溶剂中进行步骤 (a)。

16. 根据权利要求 6 至 15 中任一项所述的方法,其中,在步骤 (b) 中在存在或不存在水的条件下使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐从有机溶剂中重结晶。

17. 根据权利要求 6 至 16 中任一项所述的方法,其中,在步骤 (d) 中使所述对映体富集的 γ -氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。

18. 根据权利要求 6 至 17 中任一项所述的方法,其中,所述有机溶剂是质子溶剂或非质子溶剂。

19. 根据权利要求 6 至 18 中任一项所述的方法,其中,所述有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

20. 一种制备对映体富集的 γ -氨基酸盐的方法,包括使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐从包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中结晶。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中,所述溶剂混合物包含以 85 : 15 至 50 : 50 比率的醇 : 水。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述溶剂混合物包含以 80 : 20 至 60 : 40 比率的醇 : 水。

23. 根据权利要求 20 至 22 中任一项所述的方法,其中,所述醇是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、2- 戊醇、3- 戊醇、4- 戊烯-2- 醇、1,6- 己二醇、1- 己醇、5- 己烯-1- 醇、甘油、1- 庚醇、2- 庚醇、1- 辛醇、2- 辛醇、或 3- 辛醇。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中,所述醇是正丁醇。

25. 根据权利要求 20 至 24 中任一项所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是 (S)-普瑞巴林盐。

26. 根据权利要求 20 至 25 中任一项所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐 : 酒石酸、樟脑-10- 磺酸、樟脑-3- 磺酸、3- 溴-樟脑-9- 磺酸、2- 酮-古洛

糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:(L)-酒石酸、O, O'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸、O, O'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或(S)-3-溴-扁桃酸。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是(L)-酒石酸的盐。

29. 根据权利要求 20 至 28 中任一项所述的方法,包括以下步骤:

(a) 在包含醇和至少 15%水的溶剂混合物中用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐,其中使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐从所述溶剂混合物中结晶。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,进一步包括以下步骤:

(b) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐从包含醇和至少 15%水的溶剂混合物中重结晶;

(c) 将在步骤(a)或(b)中获得的所述对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

31. 根据权利要求 29 所述的方法,包括以下步骤:

(a) 在包含醇和至少 15%水的溶剂混合物中用(L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物,其中使所述对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物从所述溶剂混合物中结晶。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,进一步包括以下步骤:

(b) 可选地使所述对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物从包含醇和至少 15%水的溶剂混合物中重结晶;

(c) 将在步骤(a)或(b)中获得的所述对映体富集的(S)-普瑞巴林(L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的(S)-普瑞巴林;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的(S)-普瑞巴林重结晶。

33. 根据权利要求 20 至 28 中任一项所述的方法,包括以下步骤:

(b) 使 γ -氨基酸盐从包含醇和至少 15%水的溶剂混合物中重结晶以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐,其中在所述 γ -氨基酸盐中的所述 γ -氨基酸是外消旋的。

34. 根据权利要求 33 所述的方法,其中,在步骤(b)以前是以下步骤:

(a) 用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得所述 γ -氨基酸盐。

35. 根据权利要求 33 或 34 所述的方法,进一步包括以下步骤:

(c) 将所述对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

36. 根据权利要求 33 所述的方法,包括以下步骤:

(b) 使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物从包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中重结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物,其中在所述普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物中的所述普瑞巴林是外消旋的。

37. 根据权利要求 36 所述的方法,其中,在步骤 (b) 以前是以下步骤:

(a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得所述普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物。

38. 根据权利要求 36 或 37 所述的方法,进一步包括以下步骤:

(c) 将所述对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

(d) 可选地使所述对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

39. 根据权利要求 29、30 或 34 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。

40. 根据权利要求 39 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是 (L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或 (S)-3-溴-扁桃酸。

41. 根据权利要求 40 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是 (L)-酒石酸。

42. 根据权利要求 30、32、35 或 38 所述的方法,其中,在步骤 (c) 中使用的所述碱是有机碱和无机碱。

43. 根据权利要求 42 所述的方法,其中,所述有机碱是胺。

44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中,所述胺是甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物。

45. 根据权利要求 42 所述的方法,其中,所述无机碱是氨、金属氢氧化物、金属碳酸盐、或它们的混合物。

46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述金属氢氧化物是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂,和/或其中,所述金属碳酸盐是碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙。

47. 根据权利要求 30、32、35 或 38 所述的方法,其中,在步骤 (d) 中使所述对映体富集的 γ -氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。

48. 根据权利要求 30、32、35、38 或 47 所述的方法,其中,在步骤 (c) 或 (d) 中使用的所述有机溶剂是质子溶剂或非质子溶剂。

49. 根据权利要求 30、32、35、38 或 47 所述的方法,其中,在步骤 (c) 或 (d) 中使用的所述有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

50. 一种制备对映体富集的 γ -氨基酸的方法,包括以下步骤:

(c) 将对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并

且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 γ -氨基酸。

51. 根据权利要求 50 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是 (S)-普瑞巴林盐,以及其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸是 (S)-普瑞巴林。

52. 根据权利要求 50 或 51 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。

53. 根据权利要求 52 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:(L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或 (S)-3-溴-扁桃酸。

54. 根据权利要求 53 所述的方法,其中,所述对映体富集的 γ -氨基酸盐是 (L)-酒石酸的盐。

55. 根据权利要求 50 至 54 中任一项所述的方法,其中,在步骤 (c) 以前是以下步骤:

(a) 用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;以及

(b) 可选地使所述对映体富集的 γ -氨基酸盐重结晶。

56. 根据权利要求 50 至 54 中任一项所述的方法,其中,在步骤 (c) 以前是以下步骤:

(a) 用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得 γ -氨基酸盐,其中在所述 γ -氨基酸盐中的所述 γ -氨基酸是外消旋的;以及

(b) 使所述 γ -氨基酸盐重结晶以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐。

57. 根据权利要求 55 或 56 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。

58. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是 (L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或 (S)-3-溴-扁桃酸。

59. 根据权利要求 58 所述的方法,其中,所述酸拆分剂是 (L)-酒石酸。

60. 根据权利要求 50 至 59 中任一项所述的方法,进一步包括以下步骤:

(d) 使所述对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

61. 根据权利要求 50 至 60 中任一项所述的方法,包括以下步骤:

(c) 将对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH 以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中,在步骤 (c) 以前是以下步骤:

(a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴

林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物 ; 以及

(b) 可选地使所述对映体富集的 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物重结晶。

63. 根据权利要求 61 所述的方法, 其中, 在步骤 (c) 以前是以下步骤:

(a) 用 (L)- 酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物, 其中在所述普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物中的所述普瑞巴林是外消旋的; 以及

(b) 使所述普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物重结晶以获得对映体富集的 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物。

64. 根据权利要求 61 至 63 中任一项所述的方法, 进一步包括以下步骤:

(d) 使所述对映体富集的 (S)- 普瑞巴林重结晶。

65. 根据权利要求 50 至 64 中任一项所述的方法, 其中, 在步骤 (c) 中使用的所述碱是有机碱和无机碱。

66. 根据权利要求 65 所述的方法, 其中, 所述有机碱是胺。

67. 根据权利要求 66 所述的方法, 其中, 所述胺是甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N, N- 二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物。

68. 根据权利要求 65 所述的方法, 其中, 所述无机碱是氨、金属氢氧化物、金属碳酸盐、或它们的混合物。

69. 根据权利要求 68 所述的方法, 其中, 所述金属氢氧化物是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂, 和 / 或其中, 所述金属碳酸盐是碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙。

70. 根据权利要求 55、56、62 或 63 所述的方法, 其中, 在存在或不存在水的条件下在有机溶剂中进行步骤 (a)。

71. 根据权利要求 55、56、62 或 63 所述的方法, 其中, 在步骤 (b) 中在存在或不存在水的条件下使所述对映体富集的 γ - 氨基酸盐从有机溶剂中重结晶。

72. 根据权利要求 60 或 64 所述的方法, 其中, 在步骤 (d) 中使所述对映体富集的 γ - 氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。

73. 根据权利要求 50 至 72 中任一项所述的方法, 其中, 所述有机溶剂是质子溶剂或非质子溶剂。

74. 根据权利要求 50 至 73 中任一项所述的方法, 其中, 所述有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

75. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 在工业规模上制备所述对映体富集的 γ - 氨基酸。

76. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 在整个反应中的反应温度低于 80°C。

77. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 总反应时间少于 30 小时。

78. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 以 80% 或更高的摩尔产率获得所述对映体富集的 γ - 氨基酸盐。

79. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 获得的所述对映体富集的 γ - 氨基酸盐具有 95% 或更高的对映体纯度 (如通过手性 HPLC 所测得的)。

80. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 获得的所述对映体富集的 γ - 氨基

酸盐具有 95%或更高的化学纯度（如通过 HPLC 所测得的）。

81. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,以 80%或更高的摩尔产率获得所述对映体富集的 γ -氨基酸。

82. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,获得的所述对映体富集的 γ -氨基酸具有 99%或更高的对映体纯度（如通过手性 HPLC 所测得的）。

83. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,获得的所述对映体富集的 γ -氨基酸具有 99%或更高的化学纯度（如通过 HPLC 所测得的）。

84. 通过根据前述权利要求中任一项所述的方法获得的对映体富集的 γ -氨基酸。

85. 一种 γ -氨基酸,具有 99%或更高的对映体纯度（如通过手性 HPLC 所测得的）。

86. 一种 γ -氨基酸,具有 99%或更高的化学纯度（如通过 HPLC 所测得的）。

87. 一种 γ -氨基酸盐,具有 95%或更高的对映体纯度（如通过手性 HPLC 所测得的）。

88. 一种 γ -氨基酸盐,具有 95%或更高的化学纯度（如通过 HPLC 所测得的）。

89. 一种药物组合物,包含根据权利要求 84 至 86 中任一项所述的 γ -氨基酸、或根据权利要求 87 或 88 所述的 γ -氨基酸盐。

新方法

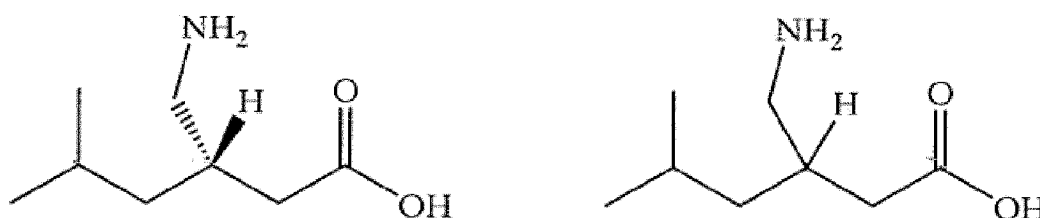
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备对映体富集的 γ -氨基酸如对映体富集的 (enantiomerically enriched) (S)-普瑞巴林的新方法。

背景技术

[0002] 许多 γ -氨基酸,如 (S)-普瑞巴林 (1),可用作抗惊厥药。

[0003]



[0004] (S)-普瑞巴林 (1)

外消旋普瑞巴林 (2)

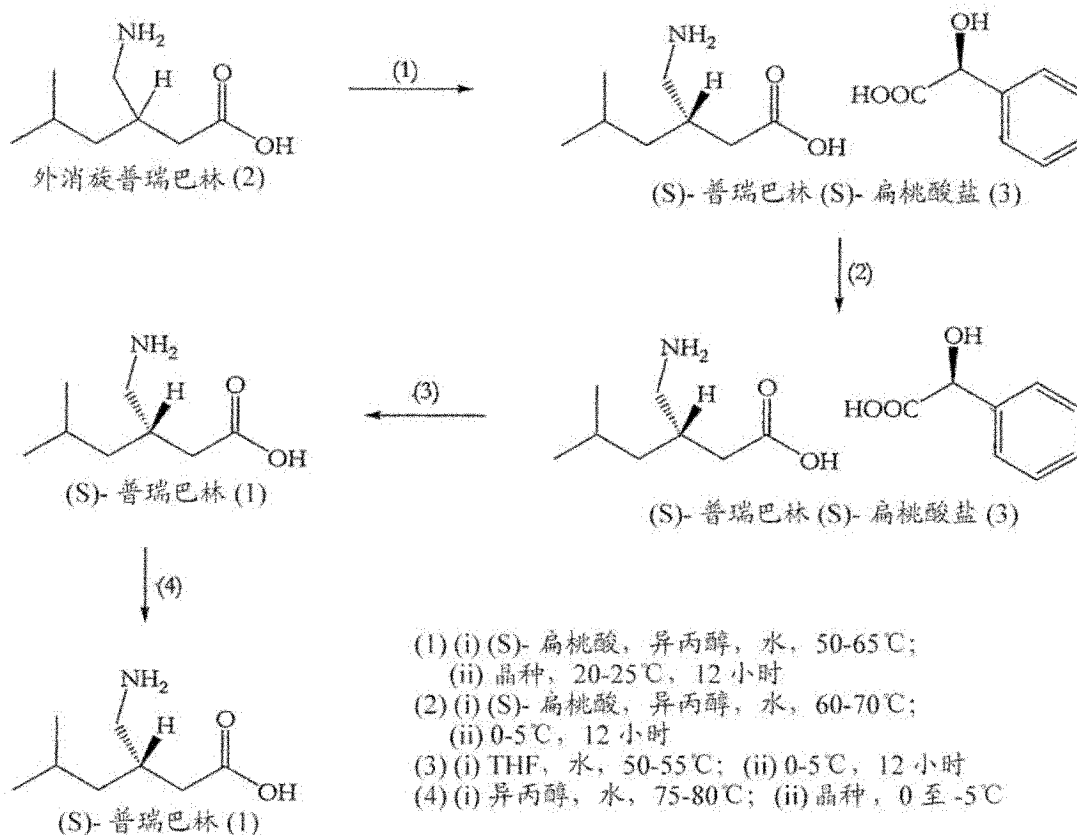
[0005] (S)-普瑞巴林 (1) 与参与脑神经元活动调节的内源性抑制性神经递质 γ -氨基-丁酸 (GABA) 有关。(S)-普瑞巴林 (1) 表现出抗癫痫活性 (anti-seizure activity) 并且还被认为可用于在其它病症中治疗疼痛、与精神运动兴奋剂有关的生理病症、炎症、胃肠道损伤、酒精中毒、失眠、纤维肌痛以及各种精神障碍,包括躁狂症和双相型障碍。

[0006] 各种文献文章和专利申请已披露了外消旋 γ -氨基酸的合成途经,如 WO 2000/039074 ;WO 2004/031124 ;US 2005/0043565 ;以及 Synthesis,1989,第 953-955 页。用于对映体富集的 γ -氨基酸的不对称合成的方法,其利用手性起始原料、手性助剂、手性试剂、或手性催化剂,或其涉及酶催化反应或外消旋反应中间体的拆分,也已经在各种文献文章和专利申请中加以报道,如 WO 93/23383 ;WO 2001/055090 ;WO 2005/087370 ;WO 2005/100580 ;WO2006/110783 ;WO 2006/121557 ;WO 2006/122255 ;WO 2006/122258 ;WO 2007/035789 ;WO 2007/035890 ;WO 2007/139933 ;WO2007/143152 ;US 5,616,793 ;US 2004/0186177 ;US 2005/0222464 ;US 2005/0283023 ;RU 2146246 ;Bioorganic & Medical Chemistry Letters,1994, vol. 4, no. 6, pages 823-826 ;Bioorganic & Medical Chemistry Letters,1997, vol. 7, no. 19, pages 2481-2484 ;J. Med. Chem. ,1998, vol. 41, pages 1838-1845 ;Tetrahedron Asymmetry,2007, vol. 18, pages 1481-1485 ;Tetrahedron Letters,2007, vol. 48, pages 4305-4308 ;Tetrahedron,2007, vol. 63, pages 5820-5831 ;Syn. Lett. ,2006, vol. 10, pages 1589-1591 ;Journal of Molecular Catalysis B : Enzymatic,2006, vol. 41, pages 75-80 ;Organic Process Research & Development, 1997, vol. 1, pages 26-38 ;Journal of American Chemical Society,2003, vol. 125, pages 10219-10227 ;Journal of American Chemical Society,2004, vol. 126, pages 9920-9921 ;Journal of American Chemical Society,2007, vol. 129, pages 9216-9221 ;Journal of Organic Chemistry,2003, vol. 68, pages 5731-5734 ;Journal of Organic Chemistry,2007, vol. 72, pages 7390-7393 ;以及 Drugs of the Future,1999, vol. 24, no. 8, pages 862-870。对于拆分外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸几乎没

有提示。

[0007] US 5,637,767 披露了外消旋普瑞巴林 (2) 的合成和外消旋普瑞巴林 (2) 的拆分以获得 (S)-普瑞巴林 (1)。在 US 5,637,767 中报道的拆分方法概述在方案 1 中。该方法涉及在 50-65℃ 下使用在异丙醇中的 3% v/v 水中的 1.5eq. (当量) 的 (S)-扁桃酸。通过在 20-25℃ 下引入晶种和冷却反应混合物至少 12 小时来分离 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3)。通过手性 HPLC 发现在第一拆分步骤以后分离的 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3) 具有约 92.5% 的 (S)-异构体含量。因此,在 60-70℃ 下利用另外的在异丙醇中的 3% v/v 水中的 (S)-扁桃酸 (0.2eq.) 来纯化 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3),以在 0-5℃ 下冷却至少 12 小时以后获得对映体较纯的 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3)。通过手性 HPLC 发现,在第二拆分 / 结晶步骤以后分离的 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3) 具有约 98.6% 的 (S)-异构体含量。通过在 50-55℃ 下加热在四氢呋喃中的 5% v/v 水中的 (S)-普瑞巴林 (S)-扁桃酸盐 (3) 来分离 (S)-普瑞巴林 (1),以在 0-5℃ 下冷却至少 12 小时以后获得 (S)-普瑞巴林 (1)。为了进一步纯化,通过在 75-80℃ 下加热将 (S)-普瑞巴林 (1) 溶解于在异丙醇中的 25% v/v 水中,然后通过 0 至 -5℃ 下引入晶种和冷却而重结晶。例如在 US 2006/0270871;以及 Organic Process Research & Development,1997, vol. 1, pages 26-38 中也披露了利用 (S)-扁桃酸来拆分外消旋普瑞巴林 (2) 的相同的方法;并且例如在 Drugs of the Future,1999, vol. 24, no. 8, pages 862-870;Journal of Organic Chemistry,2003, vol. 68, pages 5731-5734;以及 Tetrahedron Asymmetry,2007, vol. 18, pages 1481-1485 中提及了上述相同的方法。

[0008]



[0009] 方案 1

[0010] 因此,现有技术教导了各种各样的不对称合成来制备对映体富集的 γ -氨基酸。几乎没有提示拆分外消旋 γ -氨基酸来获得对映体富集的 γ -氨基酸。然而,如果技术人员仍然倾向于通过拆分外消旋 γ -氨基酸来制备对映体富集的 γ -氨基酸,那么现有技术则教导本领域技术人员在相对较高温度下在异丙醇中的 3% v/v 水中使用 (S)-扁桃酸作为拆分剂。

[0011] 然而,在 US 5,637,767 中披露的利用 (S)-扁桃酸的方法存在各种缺点,其导致通过该方法获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 过于对映体不纯和过于化学不纯而不能满足 ICH 准则。最重要的是,该方法需要使用相对较高的温度 (达到 80°C),其导致降解和内酰胺形成,这使得该方法具有低产率并使得获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 不纯。在 US 5,637,767 中披露的方法还存在各种缺点,其导致该方法不适合于商业制造。如上所指出的,该方法具有低产率,这是由于因为使用相对较高的温度而引起的降解和内酰胺形成。另外,该方法需要很长时间,其中第一拆分步骤、第二拆分 / 结晶步骤以及分离 (S)-普瑞巴林 (1) 的步骤各自需要至少 12 小时。此外,过量 (1.7eq.) 使用的 (S)-扁桃酸是昂贵的拆分剂。

[0012] 鉴于 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 对于惊厥治疗的重要性,非常需要简单、方便、价廉以及商业上可行的方法用于合成具有商业上可接受的产率和足够高纯度的 γ -氨基酸。出人意外地,本发明的发明人已发现,不是 (S)-扁桃酸的光学纯的酸对映体适用于制备对映体富集的 γ -氨基酸,如对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0013] 发明目的

[0014] 本发明的一个目的是通过简单、方便、可规模化的以及商业上可接受的方法来制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0015] 本发明的另一个目的是通过使用简单的拆分技术来提供用于制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 的方法。

[0016] 本发明的另一个目的是通过使用便宜和容易获得的拆分剂来提供用于制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 的方法。

[0017] 本发明的另一个目的是通过使用非对映体盐的有效分级结晶来提供用于制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 的方法。

[0018] 本发明的另一个目的是通过使用简单、方便以及可规模化的技术来提供用于制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 的方法以从其非对映体盐中分离对映体富集的 γ -氨基酸。

[0019] 本发明的另一个目的是提供满足 ICH 准则要求的用于制备对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1) 的方法。

[0020] 本发明的又一个目的是提供一种药物组合物,该药物组合物包含通过本发明的新方法获得的对映体富集的 γ -氨基酸如 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0021] 定义

[0022] 对于本发明的目的,如果具有一个或多个手性中心的化合物包含大于 75% 的一种立体异构体,优选大于 80%,优选大于 85%,优选大于 90%,优选大于 95%,则该化合物是“对映体富集的”。因此,术语“对映体富集的 γ -氨基酸”包括,例如,包含大于 75% 的 (S)-立体异构体和小于 25% 的 (R)-立体异构体的“对映体富集的 (S)-普瑞巴林”。类似地,术语“对映体富集的 γ -氨基酸盐”包括,例如,包含大于 75% 的 (S), (L)-立体异构体

和小于 25% 的 (S), (D)-、(R), (L)- 以及 (R), (D)- 立体异构体的“对映体富集的 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐”。

[0023] 对于本发明的目的, 如果具有一个或多个手性中心的化合物不是对映体富集的, 则该化合物是“外消旋的”。优选地, 具有一个或多个手性中心的“外消旋”化合物包含以 1 : 1.5 至 1.5 : 1 比率的相对于各种其他立体异构体的各种立体异构体。这意味着, 如果具有一个手性中心的化合物包含两种立体异构体的每一种为 40-60%, 则该化合物是“外消旋的”。如果具有两个手性中心的化合物包含四种立体异构体的每一种为 20-30%, 则该化合物是“外消旋的”等等。因此, 术语“外消旋 γ -氨基酸”包括, 例如, 包含以 60 : 40 至 40 : 60 比率的 (S)- 普瑞巴林和 (R)- 普瑞巴林的“外消旋普瑞巴林”。

[0024] 对于本发明的目的, 术语旋光性酸如酒石酸、樟脑-10- 磺酸、樟脑-3- 磺酸、3- 溴- 樟脑-9- 磺酸、2- 酮- 古洛糖酸、 α - 甲氧基苯乙酸、2- 硝基苯胺酒石酰胺酸 (2-nitrotartranilic acid)、苹果酸、2- 苯氧基丙酸、N- 乙酰基亮氨酸、N-(α - 甲基苄基) 琥珀酰胺酸、N-(α - 甲基苄基) 邻氨甲酰苯甲酸 (N-(α -methylbenzyl)phthalamic acid)、奎尼酸、二-0- 异丙叉基-2- 氧代-L- 古洛糖酸、2- 羟基-4- 异丙烯基-1- 甲基- 环己烷-1- 磺酸、扁桃酸的“对映体”、或它们的衍生物, 或扁桃酸衍生物的“对映体”, 是指酸或其衍生物包含大于 95%、优选大于 98%、优选大于 99%、优选大于 99.9% 的一种立体异构体。类似地, 术语“(L)- 酒石酸”是指, 酒石酸包含大于 95%、优选大于 98%、优选大于 99%、优选大于 99.9% 的 (L)- 立体异构体。类似地, 术语“0,0' - 二对甲苯酰-(D)- 酒石酸”是指, 0,0' - 二对甲苯酰- 酒石酸包含大于 95%、优选大于 98%、优选大于 99%、优选大于 99.9% 的 (D)- 立体异构体。

[0025] 因此, 术语“普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物, 其中在普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐或其衍生物中的普瑞巴林是外消旋的”是指外消旋普瑞巴林与 (L)- 酒石酸的盐或其衍生物, 其中术语“外消旋”和“(L)- 酒石酸”如上文所定义。

[0026] 对于本发明的目的, “酸拆分剂”是能够与 γ -氨基酸的氨基基团形成盐的任何酸。本发明的优选的酸拆分剂是酒石酸、樟脑-10- 磺酸、樟脑-3- 磺酸、3- 溴- 樟脑-9- 磺酸、2- 酮- 古洛糖酸、 α - 甲氧基苯乙酸、2- 硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2- 苯氧基丙酸、N- 乙酰基亮氨酸、N-(α - 甲基苄基) 琥珀酰胺酸、N-(α - 甲基苄基) 邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-0- 异丙叉基-2- 氧代-L- 古洛糖酸、2- 羟基-4- 异丙烯基-1- 甲基- 环己烷-1- 磺酸、扁桃酸、以及它们的衍生物, 优选 (L)- 酒石酸、0,0' - 二对甲苯酰-(L)- 酒石酸、0,0' - 二对甲苯酰基-(L)- 酒石酸、(S)-3- 氯- 扁桃酸、以及 (S)-3- 溴- 扁桃酸, 优选 (L)- 酒石酸。

[0027] 对于本发明的目的, “相应的内酰胺”或“内酰胺杂质”是通过 γ -氨基酸的 γ -氨基基团和羧酸基团的分子内缩合反应所获得的内酰胺。

发明内容

[0028] 本发明的第一方面提供了一种制备对映体富集的 γ -氨基酸的方法, 该方法包括使用下述的对映体: 酒石酸、樟脑-10- 磺酸、樟脑-3- 磺酸、3- 溴- 樟脑-9- 磺酸、2- 酮- 古洛糖酸、 α - 甲氧基苯乙酸、2- 硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2- 苯氧基丙酸、N- 乙酰基亮氨酸、N-(α - 甲基苄基) 琥珀酰胺酸、N-(α - 甲基苄基) 邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-0- 异丙叉基-2- 氧代-L- 古洛糖酸、2- 羟基-4- 异丙烯基-1- 甲基- 环己烷-1- 磺酸, 或它们的

衍生物,或扁桃酸衍生物的对映体。

[0029] 优选地,获得的对映体富集的 γ -氨基酸是对映体富集的 (S)-普瑞巴林。

[0030] 优选地,酒石酸的对映体或其衍生物是 (L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸(包括 0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物)或 0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸,优选 (L)-酒石酸。优选地,扁桃酸衍生物的对映体是 (S)-3-氯-扁桃酸或 (S)-3-溴-扁桃酸。

[0031] 在本发明的第一方面的一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0032] (a) 用酒石酸的对映体或其衍生物处理外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;

[0033] (b) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸盐重结晶;

[0034] (c) 将在步骤 (a) 或 (b) 中获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

[0035] (d) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

[0036] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0037] (a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物;

[0038] (b) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶;

[0039] (c) 将在步骤 (a) 或 (b) 中获得的对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

[0040] (d) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

[0041] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0042] (a) 用酒石酸的对映体或其衍生物处理外消旋 γ -氨基酸以获得 γ -氨基酸盐,其中在 γ -氨基酸盐中的 γ -氨基酸是外消旋的;

[0043] (b) 使 γ -氨基酸盐重结晶以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;

[0044] (c) 将对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

[0045] (d) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

[0046] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0047] (a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物,其中在普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物中的普瑞巴林是外消旋的;

[0048] (b) 使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物;

[0049] (c) 将对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

[0050] (d) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

[0051] 优选地,相对于使用的外消旋 γ -氨基酸,在这些优选实施方式的步骤 (a) 中使用

的酒石酸的对映体或其衍生物以 0.4 至 10eq. 的量、优选以 1 至 1.05eq. 的量使用。

[0052] 优选地,在这些优选实施方式的步骤(c)中使用的碱是有机碱和无机碱,优选有机碱。优选地,有机碱是胺,优选甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物,优选N,N-二异丙基乙胺。优选地,无机碱是氨、金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂)、金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙)、或它们的混合物。优选地,将溶液或悬浮液的pH调节到4至8,优选6.5至7.5。优选地,在0-30℃、优选20-30℃的温度下进行步骤(c)。

[0053] 优选地,在存在或不存在水的条件下在有机溶剂中进行这些优选实施方式的步骤(a)。优选地,在这些优选实施方式的步骤(b)中,在存在或不存在水的条件下使对映体富集的 γ -氨基酸盐从有机溶剂中重结晶。在有机溶剂或水或它们的混合物中进行这些优选实施方式的步骤(c)。优选地,在这些优选实施方式的步骤(d)中,使对映体富集的 γ -氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。有机溶剂可以是质子溶剂或非质子溶剂。优选地,有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

[0054] 本发明的第二方面提供了一种制备对映体富集的 γ -氨基酸盐的方法,该方法包括使对映体富集的 γ -氨基酸盐从包含醇和至少15%水的溶剂混合物中结晶。

[0055] 优选地,溶剂混合物包含以85:15至50:50比率、优选以80:20至60:40比率的醇:水。优选地,醇是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-戊醇、3-戊醇、4-戊烯-2-醇、1,6-己-二醇、1-己醇、5-己烯-1-醇、甘油、1-庚醇、2-庚醇、1-辛醇、2-辛醇、或3-辛醇,优选正丁醇。优选的溶剂混合物是以85:15至80:20比率的正丁醇:水。

[0056] 优选地,获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐是(S)-普瑞巴林盐。

[0057] 优选地,对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。更优选地,对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:(L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸(包括0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物)、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或(S)-3-溴-扁桃酸,优选(L)-酒石酸。

[0058] 在本发明的第二方面的一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0059] (a) 在包含醇和至少15%水的溶剂混合物中用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸,以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐,其中使对映体富集的 γ -氨基酸盐从溶剂混合物中结晶。

[0060] 优选地,该方法进一步包括以下步骤:

[0061] (b) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸盐从包含醇和至少15%水的溶剂混合物中重结晶;

[0062] (c) 将在步骤(a)或(b)中获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的pH,以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

[0063] (d) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

[0064] 在本发明的第二方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0065] (a) 在包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物,其中使对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物从溶剂混合物中结晶。

[0066] 优选地,该方法进一步包括以下步骤:

[0067] (b) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物从包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中重结晶;

[0068] (c) 将在步骤 (a) 或 (b) 中获得的对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

[0069] (d) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

[0070] 在本发明的第二方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0071] (b) 使 γ -氨基酸盐从包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中重结晶,以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐,其中在 γ -氨基酸盐中的 γ -氨基酸是外消旋的。

[0072] 优选地,在步骤 (b) 以前是以下步骤:

[0073] (a) 用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得 γ -氨基酸盐。

[0074] 优选地,该方法进一步包括以下步骤:

[0075] (c) 将对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 γ -氨基酸;以及

[0076] (d) 可选地使对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

[0077] 在本发明的第二方面的另一个优选实施方式中,该方法包括以下步骤:

[0078] (b) 使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物从包含醇和至少 15% 水的溶剂混合物中重结晶,以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物,其中在普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物中的普瑞巴林是外消旋的。

[0079] 优选地,在步骤 (b) 以前是以下步骤:

[0080] (a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物。

[0081] 优选地,该方法进一步包括以下步骤:

[0082] (c) 将对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH,以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林;以及

[0083] (d) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

[0084] 优选地,酸拆分剂是酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-0-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。更优选地,酸拆分剂是 (L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸(包括 0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物)、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石

酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或(S)-3-溴-扁桃酸,优选(L)-酒石酸。优选地,相对于使用的外消旋 γ -氨基酸,在这些优选实施方式的步骤(a)中使用的酸拆分剂以0.4至10eq.的量,优选以1至1.05eq.的量使用。

[0085] 优选地,在这些优选实施方式的步骤(c)中使用的碱是有机碱和无机碱,优选有机碱。优选地,有机碱是胺,优选甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物,优选N,N-二异丙基乙胺。优选地,无机碱是氨、金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂)、金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙)、或它们的混合物。优选地,将溶液或悬浮液的pH调节至4至8,优选6.5至7.5。优选地,在0-30℃、优选20-30℃的温度下进行步骤(c)。

[0086] 在有机溶剂或水或它们的混合物中进行这些优选实施方式的步骤(c)。优选地,在这些优选实施方式的步骤(d)中,使对映体富集的 γ -氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。有机溶剂可以是质子溶剂或非质子溶剂。优选地,有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

[0087] 本发明的第三方面提供了一种制备对映体富集的 γ -氨基酸的方法,包括以下步骤:

[0088] (c)将对映体富集的 γ -氨基酸盐溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中,并且用碱调节溶液或悬浮液的pH,以获得对映体富集的 γ -氨基酸。

[0089] 优选地,对映体富集的 γ -氨基酸盐是(S)-普瑞巴林盐,而对映体富集的 γ -氨基酸是(S)-普瑞巴林。

[0090] 优选地,对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、扁桃酸、或它们的衍生物。更优选地,对映体富集的 γ -氨基酸盐是下述的盐:(L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸(包括0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物)、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或(S)-3-溴-扁桃酸,优选(L)-酒石酸。

[0091] 在本发明的第三方面的一个优选实施方式中,在步骤(c)以前是以下步骤:

[0092] (a)用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐;以及

[0093] (b)可选地使对映体富集的 γ -氨基酸盐重结晶。

[0094] 在本发明的第三方面的另一个优选实施方式中,在步骤(c)以前是以下步骤:

[0095] (a)用酸拆分剂的对映体处理外消旋 γ -氨基酸以获得 γ -氨基酸盐,其中在 γ -氨基酸盐中的 γ -氨基酸是外消旋的;以及

[0096] (b)使 γ -氨基酸盐重结晶以获得对映体富集的 γ -氨基酸盐。

[0097] 优选地,酸拆分剂是酒石酸、樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、

扁桃酸、或它们的衍生物。更优选地，酸拆分剂是 (L)-酒石酸、0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸（包括 0,0'-二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物）、0,0'-二苯甲酰基-(L)-酒石酸、(S)-3-氯-扁桃酸、或 (S)-3-溴-扁桃酸，优选 (L)-酒石酸。优选地，相对于使用的外消旋 γ -氨基酸，在这些优选实施方式的步骤 (a) 中使用的酸拆分剂以 0.4 至 10eq. 的量、优选以 1 至 1.05eq. 的量使用。

[0098] 优选地，该方法进一步包括以下步骤：

[0099] (d) 使对映体富集的 γ -氨基酸重结晶。

[0100] 在本发明的第三方面的另一个优选实施方式中，该方法包括以下步骤：

[0101] (c) 将对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物溶解或悬浮在有机溶剂或水或它们的混合物中，并且用碱调节溶液或悬浮液的 pH，以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林或其衍生物。

[0102] 优选地，在此步骤 (c) 以前是以下步骤：

[0103] (a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物；以及

[0104] (b) 可选地使对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶。

[0105] 可替换地，在此步骤 (c) 以前是以下步骤：

[0106] (a) 用 (L)-酒石酸或其衍生物处理外消旋普瑞巴林以获得普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物，其中在普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物中的普瑞巴林是外消旋的；以及

[0107] (b) 使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物重结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐或其衍生物。

[0108] 优选地，该方法进一步包括以下步骤：

[0109] (d) 使对映体富集的 (S)-普瑞巴林重结晶。

[0110] 优选地，在步骤 (c) 中使用的碱是有机碱和无机碱，优选有机碱。优选地，有机碱是胺，优选甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、环己胺、或它们的混合物，优选 N,N-二异丙基乙胺。优选地，无机碱是氨、金属氢氧化物（如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂）、金属碳酸盐（如碳酸钠、碳酸锂或碳酸钙）、或它们的混合物。优选地，将溶液或悬浮液的 pH 调节至 4 至 8，优选 6.5 至 7.5。优选地，在 0-30℃、优选 20-30℃ 的温度下进行步骤 (c)。

[0111] 优选地，在存在或不存在水的条件下在有机溶剂中进行这些优选实施方式的步骤 (a)。优选地，在这些优选实施方式的步骤 (b) 中，在存在或不存在水的条件下使对映体富集的 γ -氨基酸盐从有机溶剂中重结晶。在有机溶剂或水或它们的混合物中，进行这些优选实施方式的步骤 (c)。优选地，在这些优选实施方式的步骤 (d) 中，使对映体富集的 γ -氨基酸从有机溶剂或水或它们的混合物中重结晶。有机溶剂可以是质子溶剂或非质子溶剂。优选地，有机溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。

[0112] 在本发明的方法的所有实施方式中，优选地，没有一个反应步骤涉及引入晶种。

[0113] 在本发明的方法的所有实施方式中，优选地，在工业规模上，优选以 0.5kg、1kg、10kg、50kg、100kg、500kg 或更大的批量，制备对映体富集的 γ -氨基酸。

[0114] 在本发明的方法的所有实施方式中，优选地，在整个反应中的反应温度低于 80℃，优选低于 70℃，优选低于 60℃，优选低于 50℃。

[0115] 在本发明的方法的所有实施方式中,优选地,总反应时间少于 30 小时,优选少于 25 小时,优选少于 20 小时,优选少于 15 小时。

[0116] 在本发明的方法的所有实施方式中,优选地,以 80%、85%、90%、95%或更大的摩尔产率获得对映体富集的 γ -氨基酸盐。优选地,所获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐具有 95%、98%、99%、99.5%、99.9%或更高的对映体纯度(如通过手性 HPLC 所测得的)。优选地,所获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐具有 95%、98%、99%、99.5%、99.9%或更高的化学纯度(如通过 HPLC 所测得的)。优选地,获得的对映体富集的 γ -氨基酸盐包含 3%、2%、1%、0.5%、0.1%或更少的相应的内酰胺(如通过 HPLC 所测得的)。

[0117] 在本发明的方法的所有实施方式中,优选地,以 80%、85%、90%、95%或更大的摩尔产率获得对映体富集的 γ -氨基酸。优选地,所获得的对映体富集的 γ -氨基酸具有 99%、99.5%、99.9%、99.99%或更高的对映体纯度(如通过手性 HPLC 所测得的)。优选地,所获得的对映体富集的 γ -氨基酸具有 99%、99.5%、99.9%、99.99%或更高的化学纯度(如通过 HPLC 所测得的)。优选地,所获得的对映体富集的 γ -氨基酸包含 1%、0.5%、0.1%、0.01%或更少的相应的内酰胺(如通过 HPLC 所测得的)。

[0118] 本发明的第四方面提供了通过本发明的第一、第二以及第三方面的方法所获得的对映体富集的 γ -氨基酸。本发明的第四方面还提供了具有 99%、99.5%、99.9%、99.99%或更高对映体纯度的 γ -氨基酸(如通过手性 HPLC 所测得的)。本发明的第四方面还提供了具有 99%、99.5%、99.9%、99.99%或更高化学纯度的 γ -氨基酸(如通过 HPLC 所测得的)。本发明的第四方面还提供了具有 95%、98%、99%、99.5%、99.9%或更高对映体纯度的 γ -氨基酸盐(如通过手性 HPLC 所测得的)。本发明的第四方面还提供了具有 95%、98%、99%、99.5%、99.9%或更高化学纯度的 γ -氨基酸盐(如通过 HPLC 所测得的)。

[0119] 本发明的第五方面提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本发明的第四方面的 γ -氨基酸或 γ -氨基酸盐。

具体实施方式

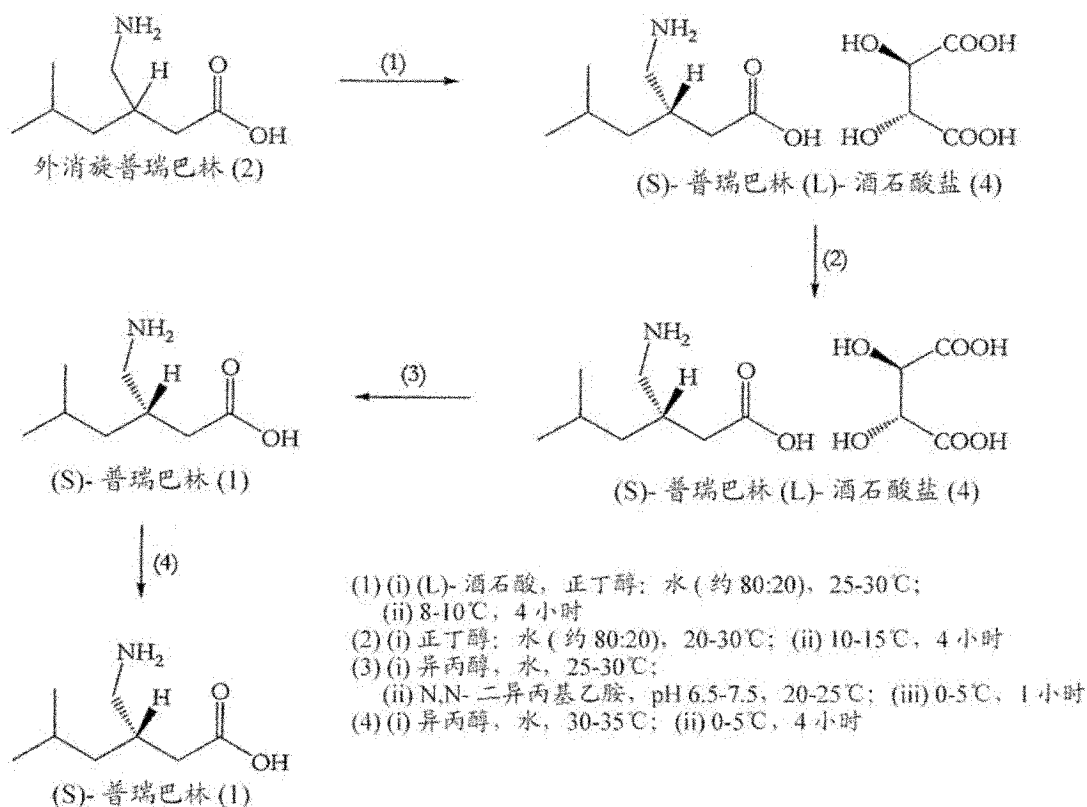
[0120] 本发明的方法具有以下优点:

- [0121] • 所使用的拆分剂,优选酒石酸的对映体或其衍生物,是便宜和容易获得的。
- [0122] • 能够在温和的反应条件下实施该方法。
- [0123] • 没有一个方法步骤需要长于约 4 小时,因此整个过程是快速的。
- [0124] • 获得高的拆分产率(相比于现有技术拆分的 27% w/w 为 32% w/w)。
- [0125] • 在拆分步骤中获得极好的对映体纯度(98-99%)。
- [0126] • 该方法是方便的并且易于实施。
- [0127] • 对映体富集的 γ -氨基酸的分离是方便的。
- [0128] • 获得的对映体富集的 γ -氨基酸具有足够高的质量以满足 ICH 准则的要求。
- [0129] • 酸或热催化的内酰胺的形成被降低至最小程度。
- [0130] • 该方法适用于商业规模制造。

[0131] 本发明提供了简单、方便、以及便宜的制备广泛用作抗惊厥剂的对映体富集的(S)-普瑞巴林(1)的方法。本发明的一个优选实施方式是利用(L)-酒石酸或其衍生物来拆分外消旋普瑞巴林(2)以获得对映体富集的(S)-普瑞巴林(1)的方法。

[0132] 本发明的方法的第一个优选的实施方式概述在方案 2 中。

[0133]



[0134] 方案 2

[0135] 此优选的实施方式包括三个或四个步骤: (1) 拆分步骤, (2) 分级结晶步骤, (3) 分离步骤, 以及可选的 (4) 纯化步骤。在拆分步骤中, 用 (L)-酒石酸处理外消旋普瑞巴林 (2) 以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) (98-99% 的 S-异构体, 如通过手性 HPLC 所测得的)。在分级结晶步骤中, (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的分级结晶会将它的对映体纯度增加至 99.75-100% 的 S-异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。在分离步骤中, 将 (S)-普瑞巴林 (1) 从对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 中分离。在可选的纯化步骤中, 通过重结晶来纯化 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0136] 在步骤 (1) 中, 优选将外消旋普瑞巴林 (2) 溶解或悬浮在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇 (优选正丁醇) 和水的混合物, 优选包含 0.5% 至 50% 水, 优选包含 15% 至 25% 水。优选地, 在 5-30 °C、优选 20-25 °C 的温度下溶解或悬浮外消旋普瑞巴林 (2)。

[0137] 优选地, 相对于外消旋普瑞巴林 (2), 以 0.4eq. 至 10eq.、优选 1 至 1.05eq. 的量使用 (L)-酒石酸。可以作为固体或在溶液中将 (L)-酒石酸加入到外消旋普瑞巴林 (2) 的溶液或悬浮液中。优选的溶液是在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中的 (L)-酒石酸。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。优选地, 作为固体, 将 (L)-酒石酸加入到外消旋普瑞巴林 (2) 的溶液或

悬浮液中。用于添加 (L)-酒石酸的优选温度是 5-30℃, 优选 20-25℃。

[0138] 在添加 (L)-酒石酸以后, 优选地, 在 0-70℃、优选 10-30℃、优选 25-30℃ 的温度下搅拌反应混合物, 以获得透明溶液。优选地, 搅拌透明溶液 5 分钟至 10 小时, 优选约 1 小时的时间。然后, 优选通过 Celite® 的床层来过滤透明溶液。优选地, 在 -10 至 30℃ 的温度下搅拌获得的滤液 5 分钟至 10 小时, 优选在 8-15℃ 下搅拌约 4 小时, 以沉淀出对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。

[0139] 优选地通过过滤来分离 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 并且优选地在 40-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的对映体纯度优选为 95%、98%、98.5%、99% 或更高 (如通过手性 HPLC 所测得的)。获得的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的摩尔产率优选为 80%、90%、95% 或更高。

[0140] 在步骤 (2) 中, 使 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 经受分级结晶以改善其对映体纯度。优选将 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 溶解或悬浮在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇 (优选正丁醇) 和水的混合物, 优选包含 0.5% 至 50% 水, 优选包含 15% 至 25% 水。优选地在 5-30℃、优选 20-25℃ 的温度下, 溶解或悬浮 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。

[0141] 优选地, 在 0-30℃、优选 20-30℃ 的温度下搅拌 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的溶液或悬浮液, 以获得透明溶液。优选搅拌透明溶液 5 分钟至 10 小时, 优选约 1 小时的时间。然后, 优选通过 Celite® 的床层来过滤透明溶液。优选地, 在 -10 至 30℃ 的温度下搅拌获得的滤液 5 分钟至 10 小时, 优选在 10-15℃ 下搅拌约 4 小时, 以沉淀出具有更高对映体纯度的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。

[0142] 优选地通过过滤来分离 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 并且优选地在 40-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的对映体纯度优选为 99%、99.5%、99.8%、99.9%、99.99% 或更高 (如通过手性 HPLC 所测得的)。获得的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的摩尔产率优选为 90%、95% 或更高。

[0143] 在步骤 (3) 中, 从 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 中分离 (S)-普瑞巴林 (1)。优选将 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 溶解或悬浮在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇 (优选异丙醇) 和水的混合物, 优选包含 0.5% 至 50% 水, 优选包含 10% 至 25% 水。另一种优选的溶剂是酮和水的混合物, 优选包含 0.5% 至 50% 水, 优选包含 10% 至 25% 水。另一种优选的溶剂是一种有机质子溶剂或非质子溶剂而没有任何其它溶剂。另一种优选的溶剂是水而没有任何其它溶剂。优选地在 5-30℃、优选 20-25℃ 的温度下溶解或悬浮 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。

[0144] 为了从 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 中分离 (S)-普瑞巴林 (1), 优选地, 将 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的溶液或悬浮液的 pH 调节至 4 至 8, 优选 6.5 至 7.5。优选通过使用有机和无机碱、优选有机碱来调节 pH。优选的有机碱是甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、或环己胺, 优选 N, N-二异丙基乙胺。优选的无机

碱是氨；金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂；金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸锂、碳酸钙；以及它们的混合物。优选地在 -10 至 30℃、优选 20-25℃ 的温度下调节 pH。优选地，优选在 -10 至 30℃ 的温度下搅拌反应混合物 5 分钟至 6 小时，优选在 0-5℃ 的温度下搅拌优选 1-2 小时。

[0145] 优选地通过过滤来分离 (S)-普瑞巴林 (1) 并且优选地在 35-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的对映体纯度优选为 99.8%、99.9%、99.99% 或更高（如通过手性 HPLC 所测得的）。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的化学纯度优选为 98.5%、99%、99.5% 或更高（如通过 HPLC 所测得的）。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的摩尔产率优选为 85%、90% 或更高。

[0146] 在可选的步骤 (4) 中，优选从有机质子溶剂或非质子溶剂中、从有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、从水中、或从一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中，通过重结晶可选地进一步纯化 (S)-普瑞巴林 (1)。优选地，有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇（优选异丙醇）和水的混合物，优选包含 0.5% 至 50% 水，优选包含 10% 至 25% 水。

[0147] 优选地，溶解或悬浮 (S)-普瑞巴林 (1)，并且优选地在 30-35℃ 的温度下搅拌溶液或悬浮液优选 0.5-3 小时，以获得透明溶液。优选地，将反应混合物冷却至 0-5℃ 的温度优选 2-4 小时以沉淀出 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0148] 优选地通过过滤来分离 (S)-普瑞巴林 (1) 并且优选地在 35-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的对映体纯度优选为 99.9%、99.99% 或更高（如通过手性 HPLC 所测得的）。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的化学纯度优选为 99%、99.5% 或更高（如通过 HPLC 所测得的）。获得的 (S)-普瑞巴林 (1) 的摩尔产率优选为 85%、90% 或更高。

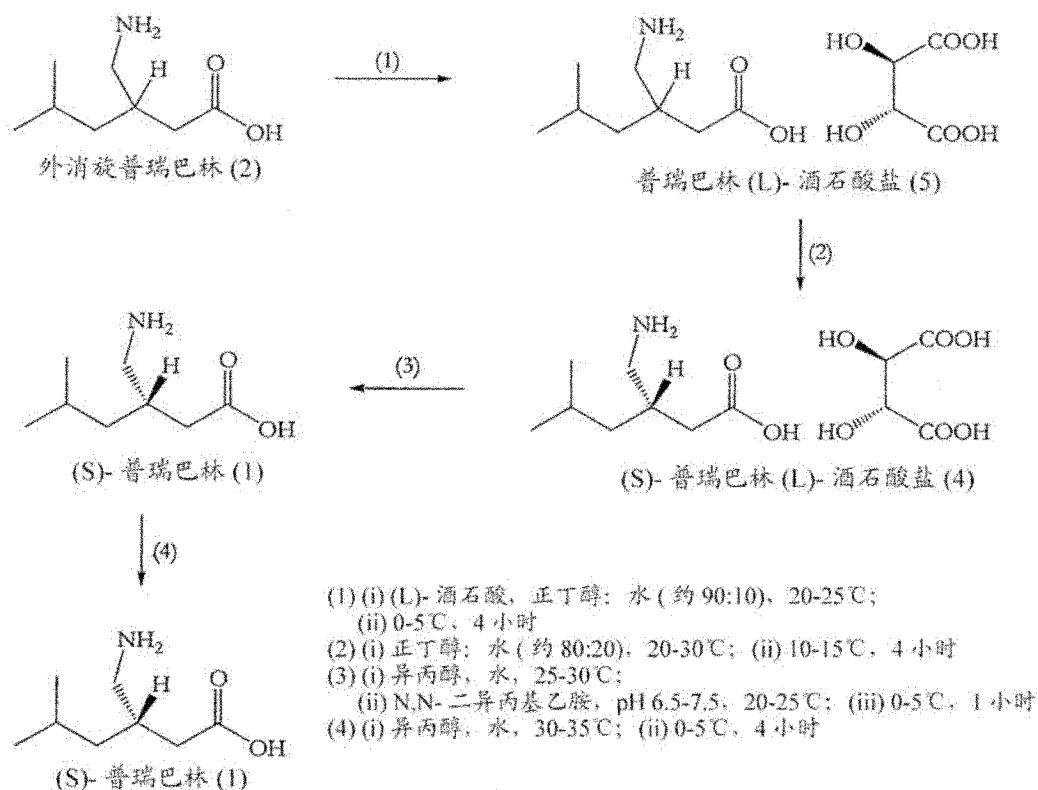
[0149] 优选地，在以上描述的四个步骤中没有一个步骤涉及引入晶种。

[0150] 通过按照与上述那些反应条件类似的反应条件，也能够实现外消旋普瑞巴林 (2) 的拆分以获得 (S)-普瑞巴林 (1)，其中使用酒石酸衍生物的对映体（如 0, 0' - 二对甲苯酰 - (L) - 酒石酸（包括 0, 0' - 二对甲苯酰 - (L) - 酒石酸一水合物）或 0, 0' - 二苯甲酰基 - (L) - 酒石酸），或扁桃酸的对映体或其衍生物（如 (S)-3- 氯 - 扁桃酸或 (S)-3- 溴 - 扁桃酸），或下述的对映体：樟脑 -10- 磺酸、樟脑 -3- 磺酸、3- 溴 - 樟脑 -9- 磺酸、2- 酮 - 古洛糖酸、 α - 甲氧基苯乙酸、2- 硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2- 苯氧基丙酸、N- 乙酰基亮氨酸、N-(α - 甲基苄基) 琥珀酰胺酸、N-(α - 甲基苄基) 邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二 -0- 异丙叉基 -2- 氧代 -L- 古洛糖酸、2- 羟基 -4- 异丙烯基 -1- 甲基 - 环己烷 -1- 磺酸、或它们的衍生物。

[0151] 通过按照与上述那些反应条件类似的反应条件，也能够实现除了外消旋普瑞巴林 (2) 以外的外消旋 γ - 氨基酸的拆分。

[0152] 本发明的方法的第二个优选实施方式概述在方案 3 中。

[0153]



[0154] 方案 3

[0155] 此优选实施方式包括三个或四个步骤: (1) 盐制备步骤, (2) 分级结晶步骤, (3) 分离步骤, 以及可选的 (4) 纯化步骤。在盐制备步骤中, 用 (L)-酒石酸处理外消旋普瑞巴林 (2) 以获得普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5), 其中在普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 中的普瑞巴林是外消旋的。在分级结晶步骤中, 使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 分级结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4), 其中对映体纯度为 99.75-99.95% 的 S-异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。在分离步骤中, 从对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 中分离 (S)-普瑞巴林 (1)。在可选的纯化步骤中, 通过重结晶来纯化 (S)-普瑞巴林 (1)。

[0156] 在步骤 (1) 中, 利用 (L)-酒石酸来制备普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5)。优选将外消旋普瑞巴林 (2) 溶解或悬浮在有机质子溶剂或非质子溶剂、有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物、水、或一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇 (优选正丁醇) 和水的混合物, 优选包含 0.5% 至 50% 水, 优选包含 5% 至 12% 水。优选地, 在 5-30℃、优选 20-25℃ 的温度下溶解或悬浮外消旋普瑞巴林 (2)。

[0157] 优选地, 相对于外消旋普瑞巴林 (2), 以 0.4eq. 至 10eq.、优选 1 至 1.05eq. 的量使用 (L)-酒石酸。可以作为固体或在溶液中将 (L)-酒石酸加入到外消旋普瑞巴林 (2) 的溶液或悬浮液中。优选的溶液是在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中的 (L)-酒石酸。优选地, 有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。优选地, 作为固体, 将 (L)-酒石酸加入到外消旋普瑞巴林 (2) 的溶液或悬浮液中。用于添加 (L)-酒石酸的优选温度为 5-30℃, 优选 20-25℃。

[0158] 在添加 (L)-酒石酸以后,优选地,在 0-70℃、优选 10-30℃、优选 25-30℃ 的温度下搅拌反应混合物,以获得透明溶液。优选地,在 20-25℃ 的温度下,搅拌透明溶液 5 分钟至 10 小时,优选约 1 小时的时间。优选地,在 -10 至 10℃ 的温度下进一步搅拌透明溶液 5 分钟至 10 小时的时间、优选在 0-5℃ 下搅拌约 4 小时,以沉淀出普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5),其中在普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 中的普瑞巴林是外消旋的。

[0159] 优选地通过过滤来分离普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 并且优选地在 40-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 的摩尔产率优选为 80%、90%、95%、98% 或更高。

[0160] 在步骤 (2) 中,使普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 经受分级结晶以获得对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。优选将普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 溶解或悬浮在有机质子溶剂或非质子溶剂中、在有机质子溶剂或非质子溶剂的混合物中、在水中、或在一种或多种有机质子溶剂或非质子溶剂和水的混合物中。优选地,有机质子溶剂或非质子溶剂是醇、酮、醚、烷烃、环烷烃、甲酰胺、乙酸酯、或卤代溶剂。一种优选的溶剂是醇(优选正丁醇)和水的混合物,优选包含 0.5% 至 50% 水,优选包含 15% 至 25% 水。优选地在 5-30℃、优选 20-25℃ 的温度下溶解或悬浮普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5)。

[0161] 优选地,在 0-30℃、优选 20-30℃ 的温度下搅拌普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (5) 的溶液或悬浮液,以获得透明溶液。优选地,搅拌透明溶液 5 分钟至 10 小时,优选约 1 小时的时间。然后,优选通过 Celite® 的床层来过滤透明溶液。优选地,在 -10 至 30℃ 的温度下搅拌获得的滤液 5 分钟至 10 小时,优选在 10-15℃ 下搅拌约 4 小时,以沉淀出对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4)。

[0162] 优选地通过过滤来分离对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 并且优选地在 40-60℃、优选 40-45℃ 的温度下干燥。获得的对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的对映体纯度优选为 99%、99.5%、99.8%、99.9%、99.99% 或更高(如通过手性 HPLC 所测得的)。获得的对映体富集的 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) 的摩尔产率优选为 80%、85%、90%、95% 或更高。

[0163] 如关于方案 2 所描述的进行步骤 (3) 和 (4)。

[0164] 优选地,上述四个步骤中没有一步涉及引入品种。

[0165] 通过按照与上述那些反应条件类似的反应条件,也能够实现外消旋普瑞巴林 (2) 的拆分以获得 (S)-普瑞巴林 (1),其中使用酒石酸衍生物的对映体(如 0, 0' -二对甲苯酰-(L)-酒石酸(包括 0, 0' -二对甲苯酰-(L)-酒石酸一水合物)或 0, 0' -二苯甲酰基-(L)-酒石酸),或扁桃酸的对映体或其衍生物(如 (S)-3-氯-扁桃酸或 (S)-3-溴-扁桃酸),或下述的对映体:樟脑-10-磺酸、樟脑-3-磺酸、3-溴-樟脑-9-磺酸、2-酮-古洛糖酸、 α -甲氧基苯乙酸、2-硝基苯胺酒石酰胺酸、苹果酸、2-苯氧基丙酸、N-乙酰基亮氨酸、N-(α -甲基苄基)琥珀酰胺酸、N-(α -甲基苄基)邻氨甲酰苯甲酸、奎尼酸、二-O-异丙叉基-2-氧代-L-古洛糖酸、2-羟基-4-异丙烯基-1-甲基-环己烷-1-磺酸、或它们的衍生物。

[0166] 通过按照与上述那些反应条件类似的反应条件,也能够实现除了外消旋普瑞巴林 (2) 以外的外消旋 γ -氨基酸的拆分。

实施例

[0167] 实施例 1 :使用 L- 酒石酸通过在方案 2 中描述的方法来拆分外消旋普瑞巴林 (2)

[0168] (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (4) 的制备 :

[0169] 在 25-30 °C 下搅拌外消旋 3- 氨基乙基 -5- 甲基己酸 (2) (100g)、L- 酒石酸 (94.3g)、正丁醇 (1.01) 和水 (200ml) 的混合物,以获得透明溶液。然后过滤透明溶液,冷却至 8-10 °C,并在 8-10 °C 下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :90g (93% 摩尔, 46% w/w)。对映体纯度 :99.0% S- 异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度 :99.64% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0170] (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (4) 的重结晶 :

[0171] 将 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (4) (90g) 加入正丁醇 (450ml) 和水 (90ml) 中并在 20-30 °C 下搅拌以获得透明溶液。过滤透明溶液,冷却至 10-15 °C,并且搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :81g (90% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度 :99.84% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0172] (S)- 普瑞巴林 (1) 的制备 :

[0173] 将重结晶的 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (4) (81g) 加入异丙醇 (324ml) 和水 (81ml) 中并在 25-30 °C 下搅拌以获得透明溶液。使溶液冷却至 20-25 °C 并利用 N, N- 二异丙基乙胺 (89.1ml) 将 pH 调节至 7.0 至 7.5。沉淀出固体。使反应混合物冷却至 0-5 °C 并搅拌 1 小时。然后滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :36.5g (88% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度 :99.96% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0174] (S)- 普瑞巴林 (1) 的重结晶 :

[0175] 将 (S)- 普瑞巴林 (1) (36.5g) 加入异丙醇 (694ml) 和水 (219ml) 中并加热至 30-35 °C 以获得透明溶液。过滤透明溶液,冷却至 0-5 °C,并在 0-5 °C 下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :32.8g (90% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度 :99.99% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0176] 实施例 2 :利用 L- 酒石酸通过在方案 3 中描述的方法来拆分外消旋普瑞巴林 (2)

[0177] 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (5) 的制备 :

[0178] 在 20-25 °C 下搅拌外消旋 3- 氨基乙基 -5- 甲基己酸 (2) (100g)、L- 酒石酸 (94.3g)、正丁醇 (1.01) 和水 (100ml) 的混合物,以获得透明溶液。然后过滤透明溶液,冷却至 0-5 °C,并在 0-5 °C 下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :184.5g (95% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :48% (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐和 52% (R)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度 :99.91% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0179] 通过分级结晶来制备 (S)- 普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (4) :

[0180] 将普瑞巴林 (L)- 酒石酸盐 (5) (184.5g) 加入正丁醇 (1845ml) 和水 (369ml) 中并在 20-30 °C 下搅拌以获得透明溶液。过滤透明溶液,冷却至 10-15 °C,并搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45 °C 下在真空下干燥。产率 :81g (88% 摩尔, 44% w/w)。对映体纯度 :

99.5% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.97%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0181] (S)-普瑞巴林 (1) 的制备：

[0182] 将 (S)-普瑞巴林 (L)-酒石酸盐 (4) (81g) 加入异丙醇 (324ml) 和水 (81ml) 中并在 25-30℃ 下搅拌以获得透明溶液。使溶液冷却至 20-25℃ 并利用 N,N-二异丙基乙胺 (89.1ml) 将 pH 调节至 7.0 至 7.5。沉淀出固体。使反应混合物冷却至 0-5℃ 并搅拌 1 小时。然后滤出获得的固体并在 40-45℃ 下在真空下干燥。产率 :36.5g (88% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.92%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0183] S-普瑞巴林 (1) 的重结晶：

[0184] 将 (S)-普瑞巴林 (1) (36.5g) 加入异丙醇 (694ml) 和水 (219ml) 中并加热至 30-35℃ 以获得透明溶液。过滤透明溶液，冷却至 0-5℃，并在 0-5℃ 下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45℃ 下在真空下干燥。产率 :32.8g (90% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.98%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0185] 实施例 3：通过与方案 2 中描述的方法类似的方法但使用 0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸来拆分外消旋普瑞巴林 (2)

[0186] (S)-普瑞巴林 0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸盐 (6) 的制备：

[0187] 在 20-25℃ 下搅拌外消旋 3-氨基乙基-5-甲基己酸 (2) (100g)、0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸 (126g)、叔丁醇 (1.0l) 和水 (200ml) 的混合物，以获得透明溶液。然后过滤透明溶液，冷却至 0-5℃，并在 0-5℃ 下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45℃ 下在真空下干燥。产率 :168g (98% 摩尔, 49% w/w)。对映体纯度 :96.0% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.50%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0188] (S)-普瑞巴林 0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸盐 (6) 的重结晶：

[0189] 将 (S)-普瑞巴林 0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸盐 (6) (168g) 加入叔丁醇 (1680ml) 和水 (336ml) 中并在 25-30℃ 下搅拌以获得透明溶液。过滤透明溶液，冷却至 10-15℃，然后搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45℃ 下在真空下干燥。产率 :148g (88% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :99.8% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.50%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0190] (S)-普瑞巴林 (1) 的制备：

[0191] 将重结晶的 (S)-普瑞巴林 0,0'-二对甲苯酰-(D)-酒石酸盐 (6) (148g) 加入异丙醇 (740ml) 和水 (196ml) 中并在 25-30℃ 下搅拌以获得透明溶液。使溶液冷却至 20-25℃ 并通过使用 N,N-二异丙基乙胺 (70.0ml) 将 pH 调节至 7.0 至 7.5。沉淀出固体。使反应混合物冷却至 0-5℃ 并搅拌 1 小时。然后滤出获得的固体并在 40-45℃ 下在真空下干燥。产率 :37.5g (87% 摩尔和 w/w)。对映体纯度 :100% S- 异构体（如通过手性 HPLC 所测得的）。化学纯度 :99.96%（如通过 HPLC 所测得的）。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0192] (S)-普瑞巴林 (1) 的重结晶：

[0193] 将 (S)-普瑞巴林 (1) (37.5g) 加入异丙醇 (694ml) 和水 (219ml) 中并加热至

30-35℃以获得透明溶液。过滤透明溶液,冷却至 0-5℃,并在 0-5℃下搅拌 4 小时。滤出获得的固体并在 40-45℃下在真空下干燥。产率:32.8g (87.5%摩尔和 w/w)。对映体纯度:100% S- 异构体 (如通过手性 HPLC 所测得的)。化学纯度:99.98% (如通过 HPLC 所测得的)。通过 HPLC 未观测到内酰胺杂质。

[0194] 还使用正丁醇进行实施例 3 的步骤 1 和 2 并获得类似的结果。

[0195] 实施例 4:使用 L- 酒石酸通过与方案 2 中描述的方法类似的方法来拆分外消旋普瑞巴林 (2)

[0196] 重复实施例 1,但在拆分步骤 (1) 和分级结晶步骤 (2) 中使用表 1 中所指明的溶剂。利用这些溶剂获得的 (S)- 普瑞巴林 (1) 的对映体纯度和化学纯度也列在表 1 中。

[0197]

溶剂	对映体纯度 (如通过手性 HPLC 所测得的)	化学纯度 (如通过 HPLC 所测得的)
乙醇	>99.5%	>99.90%
异丙醇	>99.5%	>99.90%
叔丁醇: 乙醇(3:1)	>99.8%	>99.95%

[0198] 表 1

[0199] 应当理解,上文仅通过实施例的方式描述了本发明。这些实施例并不用于限制本发明的范围。可以在不偏离仅由所附权利要求限定的本发明的范围和精神的情况下进行各种改进和实施方式。