



(21)申請案號：099101933

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07C231/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/29 法國 0950552

(71)申請人：皮爾法伯製藥公司(法國) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)
法國(72)發明人：尼可拉斯 馬可 NICOLAS, MARC (FR)；海利爾 保羅 HELLIER, PAUL (FR)；
迪亞德 凱瑟琳 DIARD, CATHERINE (FR)；蘇柏拉 勞倫特 SUBRA, LAURENT (FR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

CN 1964959A CN 1972901A

US 5034541

Junko Tamiya, et al., "Identification of 1S,2R-milnacipran analogs as potent norepinephrine and serotonin transporter inhibitors"

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3328-3332

審查人員：鄒恩崙

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

用以合成 (1S, 2R) - 米那普侖 (MILNACIPRAN) 的方法

METHOD FOR SYNTHESIS OF (1S, 2R)-MILNACIPRAN

(57)摘要

本發明有關於一種用以合成(1S,2R)-米那普侖之一藥學上可接受的酸加成鹽的方法，其包含有下列依序步驟：

(a) 在一含有一鹼金屬的鹼之存在下，令苯基乙腈以及(R)-表氯醇相反應，繼而以一鹼處理，並且接而為一酸處理，俾以獲得一內酯；

(b) 在一路易士酸-胺複合物的存在下，令該內酯與 MNEt₂ (其中 M 代表一鹼金屬)或者與 NHEt₂ 相反應，俾以獲得一醯胺-醇；

(c) 令該醯胺-醇與亞硫醯氯相反應，俾以獲得一氯化醯胺；

(d) 令該氯化醯胺與一酞醯亞胺鹽相反應，俾以獲得一酞醯亞胺衍生物；

(e) 水解該酞醯亞胺衍生物的酞醯亞胺基團，俾以獲得(1S,2R)-米那普侖；以及

(f) 在一藥學上可接受的酸之存在下，於一合適的溶劑系統中鹽化(1S,2R)-米那普侖。

The present invention relates to a method for synthesizing a pharmaceutically acceptable acid addition salt of (1S,2R)-milnacipran comprising the following successive steps: (a) reaction of phenylacetonitrile and of (R)-epichlorhydrin in the presence of a base containing an alkaline metal, followed by a basic treatment, and then by an acid treatment in order to obtain a lactone; (b) reaction of said lactone with MNEt₂, wherein M represents an alkaline metal, or with NHEt₂ in the presence of a Lewis acid-amine

complex, in order to obtain an amide-alcohol; (c) reaction of said amide-alcohol with thionyl chloride in order to obtain a chlorinated amide; (d) reaction of said chlorinated amide with a phthalimide salt in order to obtain a phthalimide derivative; (e) hydrolysis of the phthalimide group of said phthalimide derivative in order to obtain (1S, 2R)-milnacipran; and (f) salification of (1S,2R)-milnacipran in a suitable solvent system in the presence of a pharmaceutically acceptable acid.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

99101P33

※申請日：

99. 1. 25

※IPC 分類：

C07C 231/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用以合成(1S, 2R)-米那普侖(MILNACIPRAN)的方法
METHOD FOR SYNTHESIS OF (1S, 2R)-MILNACIPRAN

二、中文發明摘要：

本發明有關於一種用以合成(1S, 2R)-米那普侖之一藥學上可接受的酸加成鹽的方法，其包含有下列依序步驟：

- 在一含有一鹼金屬的鹼之存在下，令苯基乙腈以及(R)-表氯醇相反應，繼而以一鹼處理，並且接而為一酸處理，俾以獲得一內酯；
- 在一路易士酸-胺複合物的存在下，令該內酯與MNEt₂ (其中M代表一鹼金屬)或者與NHEt₂相反應，俾以獲得一醯胺-醇；
- 令該醯胺-醇與亞硫醯氯相反應，俾以獲得一氯化醯胺；
- 令該氯化醯胺與一酞醯亞胺鹽相反應，俾以獲得一酞醯亞胺衍生物；
- 水解該酞醯亞胺衍生物的酞醯亞胺基團，俾以獲得(1S, 2R)-米那普侖；以及
- 在一藥學上可接受的酸之存在下，於一合適的溶劑系統中鹽化(1S, 2R)-米那普侖。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a method for synthesizing a pharmaceutically acceptable acid addition salt of (1S,2R)-milnacipran comprising the following successive steps:

- reaction of phenylacetonitrile and of (R)-epichlorhydrin in the presence of a base containing an alkaline metal, followed by a basic treatment, and then by an acid treatment in order to obtain a lactone;
- reaction of said lactone with MNEt₂, wherein M represents an alkaline metal, or with NHEt₂ in the presence of a Lewis acid-amine complex, in order to obtain an amide-alcohol;
- reaction of said amide-alcohol with thionyl chloride in order to obtain a chlorinated amide;
- reaction of said chlorinated amide with a phthalimide salt in order to obtain a phthalimide derivative;
- hydrolysis of the phthalimide group of said phthalimide derivative in order to obtain (1S, 2R)-milnacipran; and
- salification of (1S,2R)-milnacipran in a suitable solvent system in the presence of a pharmaceutically acceptable acid.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明有關於一種用以不對稱合成 (asymmetric synthesis)(1S, 2R)-米那普侖[(1S, 2R)-milnacipran]的方法，以及一種主要呈(1S, 2R)鏡像異構物形式(enantiomeric form)的氯化中間物(chlorinated intermediate)。

【先前技術】

發明背景

米那普侖是一種抑制血清素-正腎上腺素之再捕獲(recapture)的抗憂鬱劑，它在憂鬱症的治療上是被推薦的(FR 2 508 035)。

許多消旋性化合物的合成已經被描述於文獻(EP 0 377 381; EP 0 200 638; EP 1 757 597; EP 1 767 522; EP 1 845 084; EP 1 770 084; Shuto S. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2964-2968)中。

更甚者，最近被證實的是：鏡像異構物(1S, 2R)-米那普侖[(1S, 2R)-milnacipran]是比消旋性混合物更有活性的(Viazzo P. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 26, 4519-4522)。

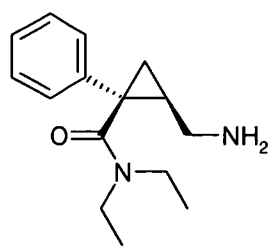
一種首次用以獲得此呈增富形式之鏡像異構物的方法已經是從消旋性混合物中分離或者解析出鏡像異構物(Bonnaud B. *et al.*, *J. Chromatogr.* 1985, 318, 398-403)。然而，此一方法不是工業上有成本效益的(cost-effective)，因為有一至少一半之產物的流失。鏡像-選擇性合成接而被發

展用來製備鏡像異構物增富的米那普侖(Doyle M. P.以及 Hu W. *Adv. Synth. Catal.* 2001, 343, 299-302; Roggen H. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 17, 2834-2837; Shuto S. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 641-644; Wang X.-Q. *et al.*, *Chinese journal of Pharmaceuticals* 2004, 35, 259-260; WO 2005/118 564)。然而，大多數的這些合成方法使用疊氮化鈉(sodium azide)作為一試劑，因為疊氮化鈉的毒性以及它的不安定性(它可能致使一爆炸)，它幾乎不被工業上地考慮。因此，對於更安全、更經濟以及更有效率之用以合成(1S, 2R)-米那普侖的新方法仍然有一顯著的需求。

【發明內容】

發明概要

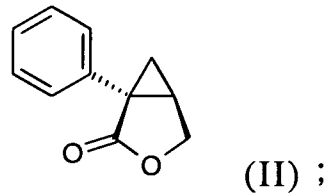
因此，更特別地，本發明的目標是一種用以合成具有下列化學式(I)的(1S, 2R)-米那普侖之一藥學上可接受的酸加成鹽的方法：



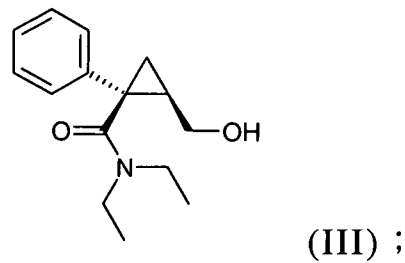
(I),

其包含有下列依序步驟：

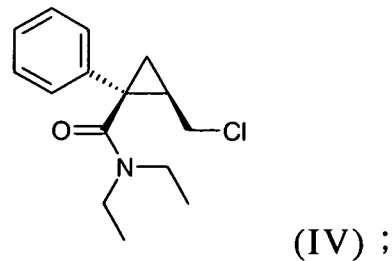
- (a) 在一含有一鹼金屬的鹼之存在下，令苯基乙腈以及(R)-表氯醇相反應，繼而以一鹼處理，並且接而為一酸處理，俾以獲得具有下列化學式(II)的內酯：



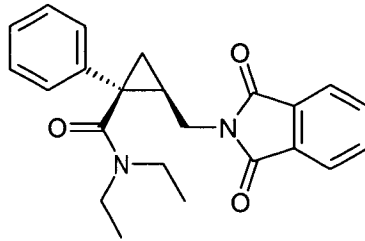
- (b) 在一路易士酸-胺複合物(其中胺是選自於二乙基胺、三乙基胺、二異丙基乙基胺、N,N-二乙苯胺、N,N-二甲基苄胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎福啉、N,N'-二甲基哌啶以及六亞甲基四胺的存在下，令在先前步驟(a)中所獲得的該內酯(II)與MNEt₂ (其中M代表一鹼金屬)或者與NHEt₂相反應，俾以獲得具有下列化學式(III)的醯胺-醇：



- (c) 令在先前步驟(b)中所獲得之具有化學式(III)的醯胺-醇與亞硫醯氯相反應，俾以獲得一具有下列化學式(IV)的氯化醯胺：



- (d) 令在先前步驟(c)中所獲得之具有化學式(IV)的氯化醯胺與一醯醯亞胺鹽[諸如鉀鹽]相反應，俾以獲得具有下列化學式(V)的醯醯亞胺衍生物：



(V) ;

- (e) 水解在先前步驟(d)中所獲得之具有化學式(V)的
 酞醯亞胺衍生物的酞醯亞胺基團，俾以獲得(1S,
 2R)-米那普侖；以及
- (f) 在一藥學上可接受的酸之存在下，於一合適的溶
 劑系統中鹽化在先前步驟(e)中所獲得的(1S, 2R)-
 米那普侖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

在本發明中，《藥學上可接受的》描述在一藥學組成物的製備中有用的通常是安全、無毒性以及在生物學上與其他方面皆不是非所欲的，並且供作為獸醫學用途還有人類藥學上的用途是可接受的。

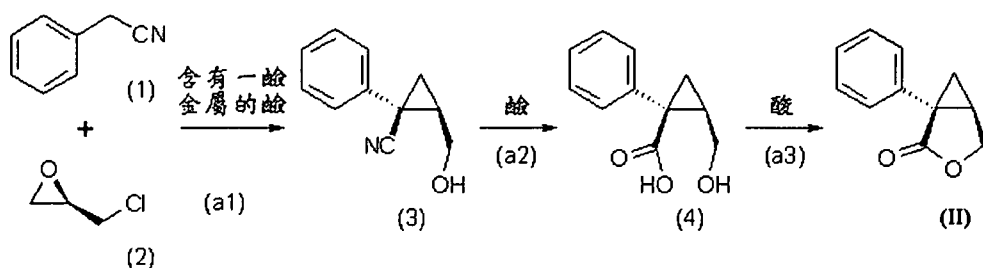
在本發明中，一個化合物的一《藥學上可接受的酸加成鹽》是意欲要指明藥學上可接受的鹽，如此處所定義的，該等鹽具有所欲之母體化合物(parent compounds)的藥學活性，並且該等鹽類是藉由在該化合物上添加一醫藥學上可接受的酸而被獲得。

有關《藥學上可接受的酸》是特別地意指無機酸，諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及類似物；或者有機酸，諸如乙酸、苯-磺酸、苯甲酸、樟腦-磺酸、檸檬酸、

乙烷-磺酸、延胡索酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥苯甲酸、2-羥乙烷-磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷-磺酸、黏康酸、2-萘-磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、二苯甲醯-L-酒石酸、酒石酸、p-甲苯-磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸以及類似物。較佳地，此藥學上可接受的酸是氫氟酸。

步驟(a)：

此步驟對應於下列反應順序：



在本發明的意義中，有關《含有一鹼金屬的鹼》是指一種具有化學式RM的鹼，其中：

- M代表一鹼金屬，並且特別地是鈉(Na)、鉀(K)或者鋰(Li)；以及
- R代表一氫原子、一烷基[諸如丁基或者己基]、烷氧基[諸如第三丁氧基]或者 NR'_2 基團[具有 R' 代表一氫原子、一烷基(諸如異丙基)或者 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 基團]。

在本發明的意義中，有關《烷基》是指一種飽和的、線性或者分支的烴鏈[包含有從1至6個碳原子]。特別地，此烷基將會是一丁基、己基或者異丙基基團。

在本發明的意義中，有關《烷氧基》是指一種如上面所界定的烷基基團經由一氧原子而結合至分子的其餘部

分。特別地，此烷氧基將會是一第三丁氧基基團。

特別地，含有一鹼金屬的鹼將是選自於： NaH 、 NaNH_2 、六甲基二矽氮鉀或者鋰 (potassium or lithium hexamethyldisilazane)(KHMDs或LiHMDS)、丁基鋰、己基鋰、第三丁酸鈉或者鉀或者二異丙基胺鋰(LDA)。有利地，此含有一鹼金屬的鹼將會是 NaH 或者 NaNH_2 ，並且較佳地此含有一鹼金屬的鹼將會是 NaNH_2 。

在鹼處理之後，可以將該化合物(3)的腓官能基水解成一羧酸，俾以獲得該化合物(4)。一鹼金屬氫氧化物是特別地適合於此種處理，諸如 NaOH 或者 KOH ，而且特別地是 NaOH 。

更甚者，有關酸處理，可以將羧基酸衍生物(4)環化成一內酯(II)。一種特別適合供用於此處理的酸是一氫氯酸[特別是呈一水溶液，例如，呈25%]。

步驟(a1)、(a2)以及(a3)將在一相同的反應器中有利地被進行，而沒有分離出該中間產物(3)以及(4)[一種被描述有如一個一鍋化方法(one-pot method)的方法]。在這些條件下，一種相同並且單一的溶劑將有利地被使用於這3個步驟中，而且較佳地此溶劑將是甲苯，但是步驟(a2)以及(a3)的鹼與酸是呈一水溶液的形式而有利地被導入。

步驟(b)：

有關《鹼金屬》，是更特別地意指鈉、鉀以及鋰。

特別地， MNEt_2 可藉由令 NHEt_2 與一鹼金屬烷氧化物相反應而被獲得。 MNEt_2 接而將有利地在原位(*in situ*)被形

成，亦即，藉由將2種試劑(NHET_2 以及鹼金屬烷氧化物)加入至含有該內酯的反應介質中。

在本發明的意義中，有關《鹼金屬烷氧化物》是意指一種具有化學式 Alk-O-M 的化合物，其中M代表一如上面所界定的鹼金屬，以及Alk代表一飽和的、線性或者分支的烴鏈(包括從1至6個，較佳地從1至4個碳原子)。特別地，此鹼金屬烷氧化物將是 MeONa 、 MeOK 、 EtONa ，或者進一步是 EtOK 。

當 $\text{M}=\text{Li}$ 時， LiNEt_2 可藉由將一鋰衍生物(諸如丁基鋰)添加至 NHET_2 上而被形成。在此例中，較佳地， LiNEt_2 在被導入至該含有內酯的反應介質之前，將預先被製備。

在本發明的意義中，有關《鋰衍生物》是特別地意指一種具有化學式 $\text{Alk}'\text{Li}$ 的衍生物[具有 Alk' 代表一飽和的、線性或者分支的烴鏈(包括從1至6個，較佳地從1至4個碳原子)]。特別地，此鋰衍生物是丁基鋰。

在本發明的意義中，有關《路易斯酸》是意指一種能夠接受一電子二重態並且因此而能夠與該內酯(II)之羰基(carbonyl) $\text{C}=\text{O}$ 的氧原子形成一複合物的化學個體(chemical entity)。於是，該內酯的羰基可以被活化並且因此在這後的親核化合物(NHET_2)的添加可以被促進。特別地，該路易斯酸可以是 AlCl_3 。

較佳地，此步驟將在二乙基胺以及一複合物 $\text{AlCl}_3\text{-NHET}_2$ 的存在下被進行。

此步驟可特別地在甲苯(作為一溶劑)中被進行，包括當

在一路易士酸(諸如 AlCl_3)的存在下介於該內酯以及甲苯之間的夫里德爾-夸夫特醯化作用(Friedel-Crafts acylation)已可被預期時，在一路易士酸的存在下使用 NHEt_2 。

較佳地，此步驟將在 NHEt_2 以及 AlCl_3 (作為一路易士酸)的存在下被進行。

步驟(c)：

在此氯化步驟的期間，氫氯酸被形成。在下一個步驟之前移除此化合物是重要。藉由使用一溶劑(諸如甲苯)，它的移除可以經由反應介質的濃縮而被促進。確實地，因為甲苯的較高沸點，使用甲苯比使用一溶劑[諸如二氯甲烷]可以更容易地藉由共-蒸發作用來移除氫氯酸。

步驟(d)：

此步驟將使用酞醯亞胺的鉀鹽而被有利地進行。此反應可以在甲苯(作為一溶劑)中被有利地進行。

步驟(e)：

此將酞醯亞胺衍生物水解成一個一級胺的步驟是藉由與肼(hydrazine)、一烷基胺 [諸如甲基胺]、或者一羥基烷基胺 [諸如乙醇胺]反應而被有利地進行。

在本發明的意義中，有關《烷基胺》是意指一種具有化學式 $\text{Alk}''\text{NH}_2$ 的胺[具有 Alk'' 代表一飽和的、線性或者分支的烴鏈(包括從1至6個，較佳地從1至4個碳原子)]。特別地，此烷基胺是甲基胺。

在本發明的意義中，有關《羥基烷基胺》是意指一種具有化學式 $\text{HO-R}^2\text{-NH}_2$ 的羥基胺[具有 R^2 代表一飽和的、線

性或者分支的烴鏈(包括從1至6個，較佳地從1至4個碳原子)]。特別地，此羥基烷基胺是乙醇胺。

較佳地，此步驟將在乙醇胺的存在下被進行。

此步驟可以在一溶劑(諸如甲苯)中被有利地進行。然而，胼、烷基胺、或者羥基烷基胺可以呈一水溶液的形式而被添加。

步驟(f)：

以此步驟可以鹽化在先前步驟(e)中所獲得的(1S, 2R)-米那普侖，並且同時藉由結晶以及接而過濾來純化以及分離(1S, 2R)-米那普侖的酸加成鹽。

較佳地，此步驟將在氫氯酸的存在下被進行，俾以形成(1S, 2R)-米那普侖氯化氫 [(1S, 2R)-milnacipran hydrochloride]。

有利地，被用於鹽化作用之含有溶劑的系統將包含有甲苯，並且較佳地將是一包含有甲苯、乙酸異丙基酯以及異丙醇的混合物。

較佳地，相對於該等溶劑的總體積，此混合物將具有下列組成物：

- 0至50%，有利地從30至40%，以體積計的甲苯；
- 40至90%，有利地從50至80%，以體積計的乙酸異丙基酯；以及
- 5至25%，有利地從10至20%，以體積計的異丙醇。

特別地，步驟(a)至(e)將在一種包含有一相同並且單一的溶劑(諸如甲苯)的反應介質中被有利地進行。

確實地，藉由在全部的步驟(除了最後的鹽化作用步驟之外)中使用一相同並且單一的溶劑，可以簡化用以製備該化合物的操作程序，並且就該溶劑不需要在各個步驟中被改變而言去減低它的成本。在這些條件之下，因而無須去分離反應中間物，即使萃取步驟可能要被進行，俾以移除一些對於之後步驟的適當進展可能是麻煩的雜質。

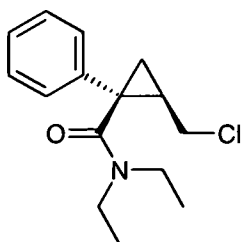
因此發明人已發現到：所有的反應順序可以針對步驟(a)至步驟(e)使用一相同並且單一的溶劑(並且較佳地使用甲苯)而被意想不到地進行。

在這些條件之下，將會有利的是：不要從該反應介質中分離出任何在步驟(a)至(d)中[並且較佳地(a)至(e)]所獲得的中間產物。因此被瞭解的是：所獲得的中間產物將會永遠存在於該反應介質的溶液中(較佳地在甲苯中)，並且將不會呈乾燥或者半-乾燥(quasi-dry)的形式而被分離。然而，用以濃縮該反應介質的步驟可能被進行，特別是在萃取步驟之後，但是將會有利的是：特別針對成本以及方便的原因，不去乾蒸發(dry evaporate)反應介質。這具有避免在中間物純化步驟的期間有額外的產物損失之附加優點。

因此，相對於(R)-表氯醇被用來作為一起始產物，利用此一方法可以獲得具有一至少為95% (以及較佳地至少為98%)的鏡像異構物過量值(enantiomeric excess, ee)以及有利地具有一大於40% (較佳地大於45%)之產率的(1S, 2R)-米那普倫。

本發明的目標亦是具有下列化學式(IV)[呈(1S, 2R)鏡

像異構物形式]的化合物：



(IV) ,

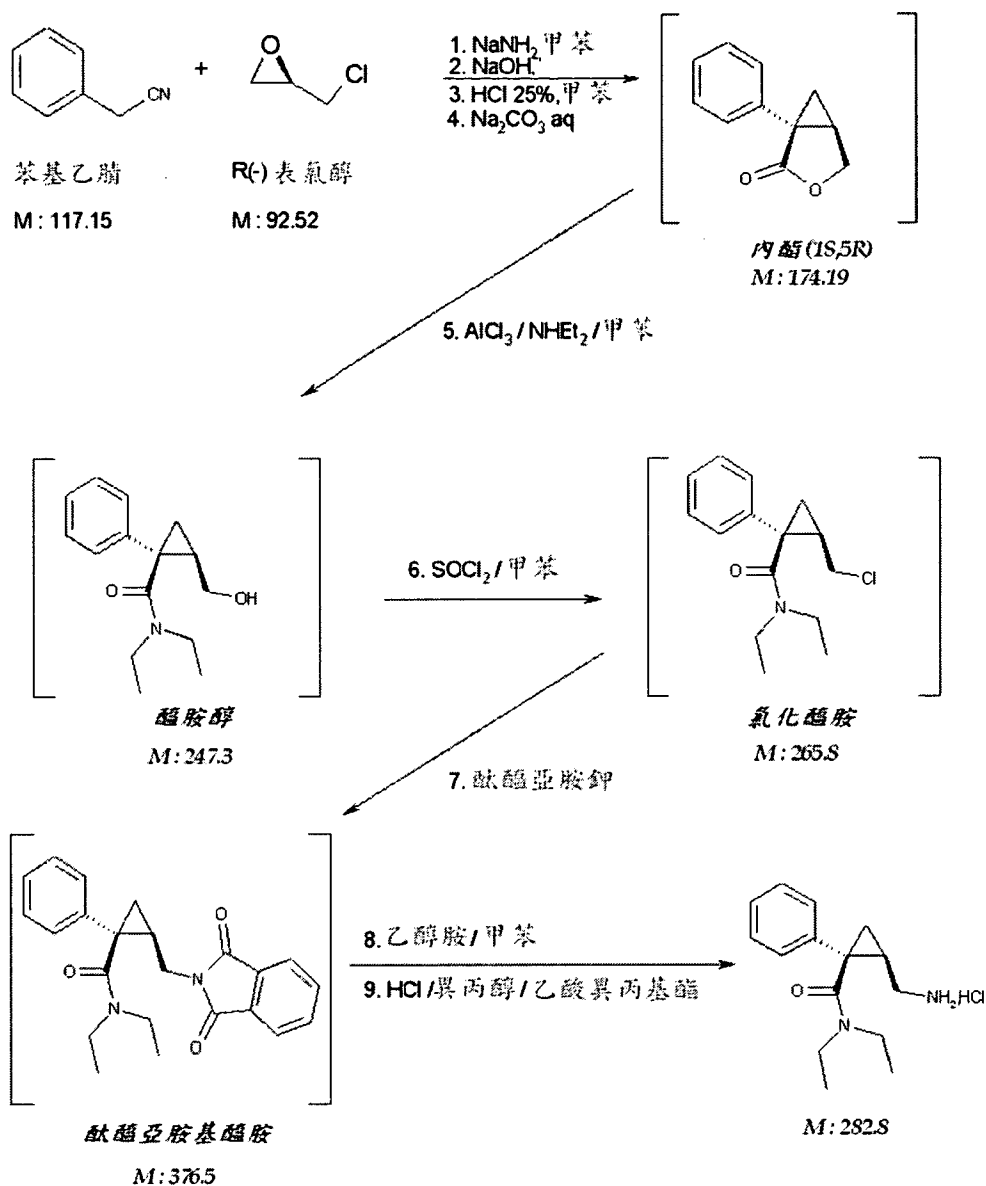
特別地，作為一合成中間物。

此化合物是以一大於90% (較佳地大於95%，更較佳地大於98%)的鏡像異構物過量值而被有利地獲得。

根據下面的非限定實施例，本發明將被更佳地瞭解。

實施例：

以一為41 kg的完成產物為基礎，(1S, 2R)-米那普侖氫化氫依據下列的途徑以及操作程序而被合成：



步驟1至4：

28 kg的疊氮化鈉[682莫耳]被懸浮於400 L的甲苯中，並且接而於一包含有介於0與5°C之間的溫度下，在強烈的攪拌下，85.5 kg之被稀釋於10 L的甲苯中的苯基乙腈(729.5莫耳)被倒入。該反應介質於10°C下被攪拌歷時至少1小時。當溫度維持於10°C之時，27 kg之配於20 L的甲苯中的掌性表氯醇(呈溶液，292莫耳)被添加。在倒入結束之時，介質被攪拌歷時至少2小時。當溫度維持在介於5與40°C之

間時，水解藉由將該反應介質倒入至一為240 L的水性溶液中而被進行。在濃縮所獲得的溶液之後，115 kg之30%的蘇打被添加並且該介質被加熱至95°C，俾以容許脛官能基的水解。該介質以190 L的甲苯予以清洗2次。在添加270 L的甲苯之後，甲苯相被移除，而水相被回收並且藉由一為25%的氫氯酸溶液而被酸化低達一包含有介於1與2之間的pH值。該介質接而被加熱至60°C歷時至少3小時。在傾析之後，含有該內酯的甲苯相以140 L的水[它藉由一為10%的碳酸鈉溶液而被中和高達一包含有介於8與9之間的pH值]予以清洗，並且接而再次以140 L的水予以清洗。所獲得的甲苯相被濃縮高達一為120 L的體積[包含有38 kg的內酯(218莫耳)]。

步驟5：

34 kg的氯化鋁(255莫耳)被懸浮於240 L的甲苯中，並且接而當溫度維持在介於15與30°C之間時，38.3 kg的乙基胺(523.5莫耳)被添加。早先所獲得的內酯濃縮物(38 kg)被倒入至被維持於25°C的介質中。該反應介質被攪拌歷時至少1小時30分鐘。一沉澱物的形成被觀察到。

此反應介質以345 L的水予以水解，並且接而在添加一過濾佐劑之後被過濾。

在傾析之後，有機相以235 L以及175 L的水予以清洗2次，並且接而被濃縮直至一為110 L的醯胺-醇濃縮物被獲得。

步驟6：

於25°C下，在強烈的攪拌下，在1小時之內，24.7 kg

的亞硫醯氯(207莫耳)被倒入。該反應介質藉由限定溫度至50°C，在真空中被濃縮。此濃縮操作步驟在添加2次62 L的甲苯之後被重複2次，俾以獲得一氯化醯胺的濃縮物。

步驟7：

在先前步驟中所獲得的氯化醯胺濃縮物被倒入至一酞醯亞胺鉀的懸浮液[51.9 kg的酞醯亞胺鉀(280莫耳)配於155 L的甲苯中]中，並且該介質被加熱至85°C歷時至少3小時。該反應介質被冷卻至45°C，以130 L的水予以清洗2次。在傾析之後，所獲得的甲苯相含有大約74 kg的酞醯亞胺基-醯胺 (196.5莫耳)。

步驟8：

在強烈的攪拌下，92.4 kg的乙醇胺(1513莫耳)被導入至酞醯亞胺基-醯胺的甲苯溶液中，該介質被加熱至82.5°C歷時2小時。在冷卻以及添加247 L的甲苯之後，該反應介質以225 L的水性鹽水20% NaCl溶液予以清洗。在2次使用52 L之甲苯的水相反-萃取之後，該甲苯相被聚集並且以225 L的鹽水20% NaCl溶液予以清洗2次。在傾析之後，185 L的水被添加至該甲苯相中，並且該介質以25%的氫氯酸予以酸化至一包含有介於2與3之間的pH值。在傾析之後，該酸性有機相以74 L的水而被再萃取。該有機相接而被移除。經聚集的酸性水相在以一水性20%蘇打溶液來回復至一包含有介於12與13之間的鹼性pH值之後，以370 L以及150 L的甲苯予以萃取2次。經聚集的有機相以80 L的水予以清洗並且接而被濃縮。

步驟9:

針對該甲苯濃縮物，283 L的乙酸異丙基酯以及48.4 L的異丙醇被添加。於一為30°C的溫度下，一配於異丙醇的5N氫氯酸溶液(大約30 L的溶液)被倒入至此有機溶液中，低達一包含有介於3與4之間的pH值。在引入該酸溶液的期間，氯化氫沉澱，該介質被冷卻至10°C並且在此溫度下被維持歷時至少2小時。該懸浮液被過濾，以56 L的乙酸異丙基酯予以清洗3次。所獲得的產物於70°C下在真空中被乾燥。41 kg的(1S, 2R)-米那普侖氯化氫(145莫耳)被獲得，亦即，一為49.6%的產率(相對於掌性表氯醇)。

【圖式簡單說明】

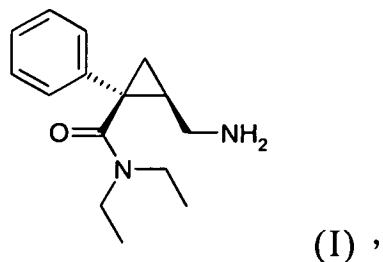
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

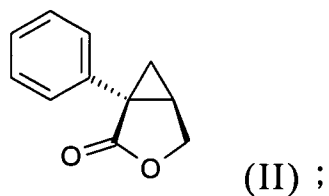
七、申請專利範圍：

1. 一種用以合成具有下列化學式(I)的(1S, 2R)-米那普倫之一藥學上可接受的酸加成鹽的方法：

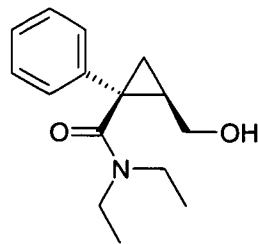


其包含有下列依序步驟：

- (a) 在一含有一鹼金屬的鹼之存在下，令苯基乙腈以及(R)-表氯醇相反應，繼而以一鹼處理，並且接而為一酸處理，俾以獲得具有下列化學式(II)的內酯：

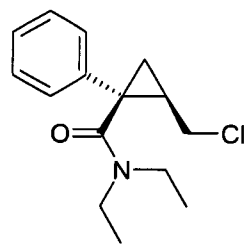


- (b) 在一路易士酸-胺複合物(其中胺是選自於二乙基胺、三乙基胺、二異丙基乙基胺、N,N-二乙苯胺、N,N-二甲基苄胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎福啉、N,N'-二甲基哌啶以及六亞甲基四胺)的存在下，令在先前步驟(a)中所獲得的該內酯(II)與MNEt₂ (其中M代表一鹼金屬)或者與NHEt₂相反應，俾以獲得具有下列化學式(III)的醯胺-醇：



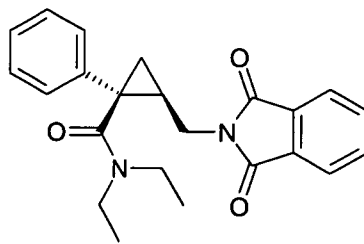
(III) ;

- (c) 令在先前步驟(b)中所獲得之具有化學式(III)的醯胺-醇與亞硫醯氯相反應，俾以獲得具有下列化學式(IV)的氯化醯胺：



(IV) ;

- (d) 令在先前步驟(c)中所獲得之具有化學式(IV)的氯化醯胺與一酞醯亞胺鹽相反應，俾以獲得具有下列化學式(V)的酞醯亞胺衍生物：



(V)

- (e) 水解在先前步驟(d)中所獲得之具有化學式(V)的酞醯亞胺衍生物的酞醯亞胺基團，俾以獲得(1S, 2R)-米那普侖；以及
- (f) 在一藥學上可接受的酸之存在下，於一合適的溶劑系統中鹽化在先前步驟(e)中所獲得的(1S, 2R)-米那普侖；

- 其中步驟(a)至(e)是在一種包含有一相同並且單一的溶劑的反應介質中被進行，該溶劑是甲苯。
2. 如申請專利範圍第1項的方法，其中在步驟(d)中之酞醯亞胺鹽是酞醯亞胺的鉀鹽。
 3. 如申請專利範圍第1項的方法，其中在步驟(a)至(d)中所獲得的中間產物中沒有任一者呈乾燥或者半-乾燥的形式而被分離。
 4. 如申請專利範圍第1項的方法，其中在步驟(a)至(e)中所獲得的中間產物中沒有任一者呈乾燥或者半-乾燥的形式而被分離。
 5. 如申請專利範圍第1項的方法，其中步驟(b)是在 NH_4Et_2 以及 AlCl_3 (作為一路易士酸)的存在下被進行。
 6. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該水解步驟(e)是藉由與脒、一烷基胺、或者一羥基烷基胺相反應而被進行。
 7. 如申請專利範圍第6項的方法，其中該烷基胺是甲基胺，且該羥基烷基胺是乙醇胺。
 8. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該鹽化步驟(f)是在氫氯酸的存在下被進行，俾以獲得(1S, 2R)-米那普侖氯化氫。
 9. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該鹽化步驟(f)是在一包含有甲苯之溶劑系統中被進行。
 10. 如申請專利範圍第9項的方法，其中該溶劑系統是一含有甲苯、乙酸異丙基酯以及異丙醇的混合物。
 11. 如申請專利範圍第10項的方法，其中相對於該等溶劑的

總體積，該溶劑系統具有下列組成物：

- 30至50%，以體積計的甲苯；
- 40至90%，以體積計的乙酸異丙基酯；以及
- 5至25%，以體積計的異丙醇。

12. 如申請專利範圍第11項的方法，其中相對於該等溶劑的

總體積，該溶劑系統具有下列組成物：

- 30至40%，以體積計的甲苯；
- 50至80%，以體積計的乙酸異丙基酯；以及
- 10至20%，以體積計的異丙醇。