

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C303/44

C07C311/39



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821644. X

[43] 公开日 2005 年 2 月 9 日

[11] 公开号 CN 1578761A

[22] 申请日 2002. 10. 15 [21] 申请号 02821644. X

[30] 优先权

[32] 2001. 10. 31 [33] US [31] 60/330,817

[32] 2002. 7. 31 [33] US [31] 10/208,009

[86] 国际申请 PCT/NL2002/000657 2002. 10. 15

[87] 国际公布 WO2003/037850 英 2003. 5. 8

[85] 进入国家阶段日期 2004. 4. 29

[71] 申请人 斯索恩有限公司

地址 荷兰奈梅亨

[72] 发明人 H·J·霍恩 T·H·A·彼得斯

J·皮斯 R·希格尔

[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 郭建新

权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图 1 页

[54] 发明名称 坦洛新的拆分方法

[57] 摘要

通过在分级结晶技术中利用坦洛新的非对映磺酸盐可将光学不纯的坦洛新(包括外消旋坦洛新)拆分成旋光纯的(R)-或(S)-坦洛新。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种方法，它包括：

(a) 从含有坦洛新的一对非对映磺酸盐的溶液优先沉淀坦洛新的一种非对映磺酸盐而形成富集了非对映体的沉淀物和富集了非对映体的溶质。

2. 权利要求 1 的方法，其中，坦洛新的所述那对非对映磺酸盐是坦洛新樟脑-10-磺酸盐。

3. 权利要求 2 的方法，其中，所述那对盐是(R和S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐或(R和S)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。

4. 权利要求 1 ~ 3 的方法，其中，所述沉淀是在形成所述非对映体对的溶液后自发发生的。

5. 权利要求 1 ~ 3 的方法，其中，所述沉淀是被诱导的。

6. 权利要求 1 ~ 3 的方法，其中，所述溶液含有的一种非对映盐比另一种多。

7. 权利要求 1 ~ 6 的方法，它进一步包括，通过将坦洛新的一对非对映磺酸盐的固体混合物溶于溶剂而形成所述溶液。

8. 权利要求 7 的方法，其中，所述混合物含有的一种非对映盐比另一种多。

9. 权利要求 1 ~ 8 的方法，它进一步包括，将(R)和(S)坦洛新游离碱的固体混合物溶于溶剂，并且使所述游离碱与手性磺酸反应而形成所述含坦洛新的一对非对映磺酸盐的溶液。

10. 权利要求 9 的方法，其中，所述坦洛新游离碱含有的(R)-坦洛新多于(S)-坦洛新。

11. 权利要求 10 的方法，其中，所述混合物含有 75:25 ~ 95:5 重量比的(R)-和(S)-坦洛新。

12. 权利要求 1 ~ 11 的方法，其中，所述溶液含有一种选自包含醇、水或其混合物的组的溶剂。

13. 权利要求 12 的方法，其中，所述溶剂是甲醇和水。

14. 权利要求 1 ~ 13 的方法，它进一步包括：

(b) 从所述富含非对映体的沉淀物或溶质之一释放坦洛新游离碱而形成旋光富集的坦洛新游离碱。

15. 权利要求 14 的方法，它进一步包括：

(c) 将所述旋光富集的坦洛新游离碱与一种手性磺酸反应而在第二种溶液中形成坦洛新的一对非对映磺酸盐，以及

(d) 从所述第二种溶液中优先沉淀所述对之一而形成富集了非对映体的第二种沉淀物和富集了非对映体的第二种溶质。

16. 权利要求 15 的方法，其中，步骤 (a) 中的所述坦洛新非对映体对是与步骤 (d) 中的对相同的盐。

17. 权利要求 15 的方法，其中，步骤 (a) 中的所述坦洛新非对映体对是与步骤 (d) 中所述的对不同的盐。

18. 权利要求 17 的方法，其中，所述盐的不同是相应的磺酸的旋光度。

19. 权利要求 18 的方法，其中，一个非对映体对是 (R 和 S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐，而另一对则是 (R 和 S)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。

20. 权利要求 19 的方法，其中，步骤 (a) 中的所述非对映体对是 (R 和 S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐，步骤 (d) 中的所述非对映体对是 (R 和 S)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。

21. 权利要求 20 的方法，其中，在步骤 (a) 中沉淀 (S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐，而在步骤 (d) 中沉淀 (R)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。

22. 权利要求 15 ~ 21 的方法，其中，所述释放步骤 (b) 是对所述富集了非对映体的溶质进行的。

23. 权利要求 22 的方法，其中，含 (S)-坦洛新的非对映体优先在步骤 (a) 中沉淀，而含 (R)-坦洛新的非对映体则优先在步骤 (d) 中沉淀。

24. 权利要求 15 ~ 23 的方法，它进一步包括：

(e) 从所述富集了非对映体的第二种沉淀物或第二种溶质之一释

放坦洛新游离碱而形成旋光富集的坦洛新游离碱。

25. 权利要求 14 ~ 24 的方法，它进一步包括，从再沉淀溶剂中再沉淀所述富集的沉淀物而形成进一步富集的沉淀物和富集的再沉淀溶质。

26. 权利要求 25 的方法，其中，所述释放步骤 (b) 释放含于所述富集的溶剂和所述富集的再沉淀溶剂中的坦洛新。

27. 权利要求 14 ~ 26 的方法，其中，所述旋光富集的坦洛新游离碱被转化成它的药物上可接受的盐。

28. 权利要求 27 的方法，其中，所述盐是富集了的 (R)-坦洛新盐酸盐。

29. 一种通过分级结晶分离坦洛新的对映体的方法，它包括，在所述结晶过程中应用一种手性樟脑磺酸。

30. 一种选自下组的化合物：(R)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐，(S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐，(R)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐，以及 (S)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。

31. 具有下列特性中的至少一个的 (R)-坦洛新 (-) 樟脑-10-磺酸盐：图 1 中示出的 IR 谱，208 ~ 211°C 的熔融范围或约 -17.2° (c = 0.5 于甲醇中) 的旋光度。

32. 一种包含 (R) 和 (S) 坦洛新或其盐的组合物，其中，所述 (R) 或 (S) 形式之一超过另一种的量，在 60:40 ~ 95:5 重量份范围内。

33. 权利要求 32 的组合物，其中，所述 (R) 或 (S) 形式之一超过另一种的量，在 65:35 ~ 95:5 重量份范围内。

34. 权利要求 33 的组合物，其中，所述 (R) 和 (S) 坦洛新二者都呈游离碱的形式。

35. 权利要求 33 的组合物，其中，所述 (R) 和 (S) 坦洛新二者都呈盐的形式。

36. 权利要求 35 的组合物，其中，所述盐是坦洛新的樟脑-10-磺酸盐。

37. 权利要求 32 ~ 36 的组合物，其中，所述组合物呈固态，优选

是沉淀物。

38. 权利要求 32 ~ 37 的组合物，其中，所述组合物中 (R) 的量大于 (S) 的量。

39. 权利要求 38 的组合物，其中，所述 (R) : (S) 的值在 61:39 ~ 87:13 重量份范围内。

40. 权利要求 39 的组合物，其中，所述 (R) : (S) 的值在 65:35 ~ 85:15 重量份范围内。

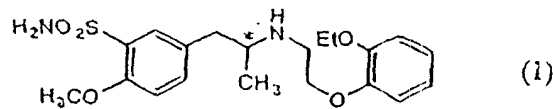
41. 权利要求 40 的组合物，其中，所述 (R) : (S) 的值在 75:25 ~ 85:15 重量份范围内。

坦洛新的拆分方法

发明背景

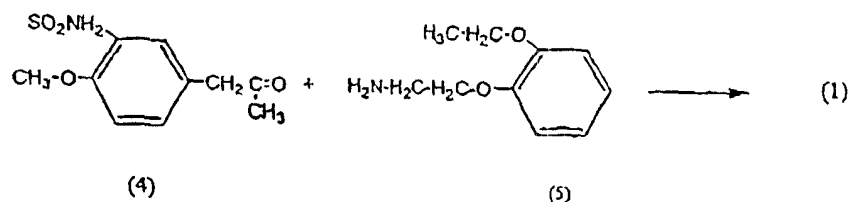
本发明涉及一种将(R, S)-5-[2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺(也称为坦洛新)拆分成光学富集的和/或旋光纯的对映体的方法, 并且涉及其中适用的化合物和组合物。

式(1)的化合物 5-[2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺



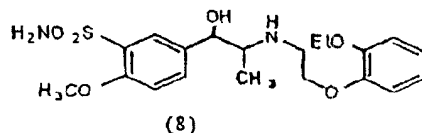
是适用于治疗心功能不全和良性前列腺增生的商品化药物活性物质。它被公开于 EP 34432 和 US 4731478 中。该分子(下文将表示为“坦洛新”)具有一个不对称碳(上式(1)中以星号标记), 于是允许存在两种对映体, 通常表示为(R)-或(S)-对映体。因此, 该游离碱及其酸加合盐可能包括两种对映体中的一种或两种。单一的对映体在偏振光中具有明显的光学活性, 而且它们的药理活性不同。商品化产品是坦洛新的(R)-对映体的盐酸盐, 它是左旋的或(R)(-)坦洛新盐酸化物。

EP 34432/US 4731478 尤其公开了两种可提供坦洛新的一般方法。一种一般方法(下文的“方法A”)包括, 用取代的苯氧基乙胺对苄基甲基酮化合物的还原胺化。为了制备坦洛新, 分别以式(4)和(5)表示相应的物质。



然而，既没有给出这些化合物也没有描述利用该方法生产坦洛新的实际生产方法的细节。反之，方法 A 仅仅列举了烷基磺酰胺衍生物。因此，化合物 (4) 和 (5) 还没有作为化学独立存在物制备。此外，方法 A 的列举产物 (见实施例 4 和 5) 都是作为外消旋物的盐酸盐结晶的。如果方法 A 用于合成坦洛新，结果应该能产生以盐酸盐形式分离的外消旋坦洛新。

第二种方法 (下文的“方法 B”) 一般性讲授了羟基化类似物经由氯类似物向所需的磺酰胺的转化。为了制备坦洛新，所述羟基类似物应该是式 (8) 的化合物。



其中公开了可按 GB 2006772 (它相应于 DE 2843016 和 US 4217305) 的方法制备所述起始羟基类似物。然而，这些文献都没有具体示出该羟基坦洛新中间体化合物的生成。此外，在 US 4731478 和 GB 2006772 中似乎通过该一般反应图解仅仅可分别制备外消旋坦洛新和外消旋羟基坦洛新，而不是纯的对映体。应注意，坦洛新不是通过 US 4731478 中的该方法制备的。根据 GB 2006772 可得知，化合物 (5) 与合适的反应参与物 (成对的卤代醇或环氧乙烷 (oxiran)) 的缩合将产生外消旋的羟基坦洛新，然后应将它相应转化为外消旋坦洛新。

上述现有技术文献中没有公开将外消旋坦洛新拆分成旋光异构体的方法。US 4731478 中公开的获得旋光纯的对映体形式的仅有方法既不按方法 A 又不按方法 B，而是包括，将旋光纯的 5-((2-氨基-2-甲基)乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺与 2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基溴反应而生成相应的 (R)-或 (S)-坦洛新。参见实施例 33(a) 和 33(b)。提供所述旋光纯的胺的已知方法 (例如，JP 58-18353、EP 257787、JP 02-679248 中公开的方法) 合成路线长而且复杂。如果原料胺不具有所需的光学纯度，产生的坦洛新相应地将以光学不纯的形式 (呈对映体的混合物) 制备。还不知道如何纯化这种光学不纯的产品的方法。

所以希望有一种拆分光学不纯的坦洛新 (包括外消旋坦洛新) 的方

法。具体地说，希望提供一种拆分外消旋坦洛新或坦洛新对映体混合物的方法，提供它可生产所需纯度的所需对映体、特别是(R)对映体。

发明概述

本发明涉及利用它的非对映盐(特别是樟脑磺酸盐)通过结晶拆分坦洛新对映体，并且涉及其中应用的和由此生产的化合物和组合物。具体地说，本发明一方面涉及一种方法，它包括，从含有坦洛新的一对非对映磺酸盐的溶液优先沉淀坦洛新的一种非对映磺酸盐而形成富含非对映体的沉淀物和富含非对映体的溶质。富集的坦洛新游离碱对映体可从富集的沉淀物或富集的溶质释出。可在进行了或没有进行第一次释出所述游离碱时重复进行沉淀。

类似地，本发明另一方面涉及一种通过分级结晶分离坦洛新的对映体的方法，它包括，在所述结晶过程中利用手性樟脑磺酸。

本发明又一方面涉及一种选自下组物质的化合物：(R)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐、(S)-坦洛新-(+)-樟脑-10-磺酸盐、(R)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐和(S)-坦洛新-(-)-樟脑-10-磺酸盐。为清楚起见，虽然这些盐是非对映体，但(R)和(S)标记表示坦洛新部分的立体构型，而(+)和(-)标记则表示形成所述非对映盐的酸形式的光学活性。这些非对映体特别适用于本发明的优先沉淀。

本发明另一方面涉及一种组合物，它包含(R)和(S)坦洛新或其盐，其中，所述(R)或(S)形式之一超过另一种的量，在60:40~95:5、优选65:35~95:5重量份范围内。这样的组合物可通过本发明的方法形成和/或适用作本发明的拆分方法的底物。

对本发明的详细描述

本发明涉及坦洛新的拆分。拆分坦洛新的方法包括，从含有坦洛新的一对非对映磺酸盐的溶液优先沉淀坦洛新的一种非对映磺酸盐而形成富含一种非对映体的沉淀物和富含另一种非对映体的溶质(或残余的母液)。本发明基于这一发现，即，坦洛新的非对映磺酸盐轻易通

过结晶被分离。这种方法有时被称为分级结晶。

含有非对映体的溶液可通过多种方法形成。例如，可在溶剂中将坦洛新底物与手性磺酸反应而在溶液中形成一对非对映体。也可将非对映体的固体混合物(例如，沉淀物或富集了非对映体的沉淀物)溶于溶剂而形成溶液。所以，不论含坦洛新非对映磺酸盐的溶液是如何形成的，任何从这种溶液优先沉淀非对映体之一都考虑在本发明范围内。

本发明方法的底物(= 坦洛新底物)是坦洛新对映体的混合物。(R)和(S)对映体的混合物可以象在外消旋的坦洛新或坦洛新对映体的外消旋混合物中那样是等摩尔的(50:50)，或是不等的。在一些实施方案中，一种对映体的量可以远远大于另一种对映体的量，特别是如果该方法用于已经部分拆分为对映体的坦洛新底物或者用于通过光学专一性方法(它具有不足的光学纯度)制备的底物时。

本发明的拆分方法的适用性不限于呈固态的外消旋坦洛新游离碱。在拆分的底物中，坦洛新可呈游离碱的形式或者作为酸加合盐(与手性酸的盐除外)存在。在所有这些形式中，坦洛新可呈下列形式应用：离析态(例如，晶态或非晶态固体、半固体或液体)，或者溶液或者作为化学反应的产物，即，作为生产它的最后步骤中获得的粗产物或反应混合物。它可呈粗的或通过任何合适的方法纯化的形式，呈任何溶剂化或水合形式使用。

用于旋光拆分工艺中的最有利的坦洛新底物是光学不纯的或外消旋的坦洛新游离碱。该游离碱可通过下文列举的各种方法制备。此外，下文给出了一种分离呈固态的坦洛新游离碱的新合适方法。坦洛新游离碱的固态(特别是晶态)形式是优选的底物。另外，优选的是，坦洛新游离碱呈纯形式，例如，80%或更纯的、优选90%或更纯的、甚至95%或更纯的(不含非坦洛新杂质)。

外消旋的或其它光学不纯的坦洛新底物通过在适当溶剂中将该底物与合适的光学活性(即，手性)磺酸接触而被转化为非对映盐对。适用于本发明的手性磺酸优选是 pKa 值低于约 3.5 的一价有机磺酸。优选的手性酸是樟脑磺酸，包括其低级烷基和/或卤代衍生物。特别优选

的酸是(-)-樟脑-10-磺酸和(+)-樟脑-10-磺酸。这些酸可商购并且可通过本领域熟知的方法制备。

用于形成所述非对映体对的手性酸的量通常在每 1 摩尔坦洛新 0.5 ~ 2 摩尔的范围内, 优选是基本等摩尔的。

选定溶剂以便促进所述盐反应并且优选促使后续通过分级结晶分离形成的非对映体。在该方法中, 可将坦洛新底物(游离碱或盐)和溶剂的混合物与固态手性酸接触, 或者可将手性酸和溶剂的混合物与固体坦洛新接触, 或者可将两种反应参与物在一起接触以前和溶剂混合。该接触可利用单一溶剂或溶剂的混合物进行。通常, 将底物和酸溶于溶剂, 即使它们在开始接触时作为固体起始的, 以便促进有效的盐形成。合适的溶剂包括低级醇(特别是甲醇和乙醇), 丙酮, 二噁烷, 乙酸乙酯, 它们的混合物, 以及这些溶剂中的一种或多种与水的混合物。优选的溶剂是甲醇和甲醇-水混合物。

接触的温度是室温到溶剂体系的沸点, 后者是优选的。在该步骤中不需要形成完全的溶液(虽然它是优选的)。

所述盐反应形成一对非对映体: 一种非对映体来自(R)-坦洛新与手性磺酸的反应, 而另一种来自(S)-坦洛新与手性磺酸的反应。非对映体之一优先从溶剂中沉淀。沉淀是“优先的”, 因为应用的条件能使一种非对映体比另一种在更大程度上沉淀。所述固相的沉淀可能是自发的, 或者可通过改变溶液的条件来诱导, 例如, 通过在接触后冷却混合物, 添加反溶剂(contra-solvent), 除去一部分溶剂或者通过这些方法的结合。如本文应用的“诱导”包括部分地诱导, 例如, 一些沉淀自发地进行, 而更多的沉淀是通过诱导方法实现的, 以及仅仅通过诱导方法实现的沉淀。不论是自发的还是诱导的, 还可通过所需盐的晶种的存在或掺入该晶种而促进沉淀。

获得的固体盐基本富集了坦洛新的一种对映体, 有利地富集了(R)-坦洛新。如本文应用的“富集”表示, 产物含有的(R)-或(S)-坦洛新之一或者坦洛新非对映体多于起始底物或组合物。例如, 如果起始坦洛新包含(R)和(S)对映体的 50:50 混合物, 那么, 具有 30:70

的(S):(R)坦洛新比率的盐的沉淀应当是富集了非对映体的沉淀物,因为具有(或来自)(R)-坦洛新的非对映体相对于初始溶液的量增大了。类似地,母液同样富集了从第二种对映体形成的另一种非对映盐,例如,(S)-坦洛新,所以是富集了非对映体的溶质。初始溶液中非对映体的比率不限于外消旋混合物,而且包括这样的溶液,其中,一种非对映体的含量大于另一种。优选的溶液包含的(R):(S)-坦洛新的非对映体比率在65:35~95:5或更大,通常包括这样的溶液,它具有在70:30~95:5、更典型在75:25~85:15范围内的比率。在后面的这些情况下,只要沉淀物(和溶质)具有与溶液中不同的一种非对映体对另一种的比率,就出现富集化。例如,一种具有87:13的非对映(R):(S)坦洛新比率的溶质是从包含65:35的非对映(R):(S)坦洛新的溶液富集的溶质。富集的程度(光学产率)优选至少是50%,通常至少是75%,更典型至少是80%,优选至少是90%。

在一个优选的变体中,坦洛新的所需(R)异构体和手性酸的非对映盐与(S)异构体的非对映体的相比是更难溶的,所以(R)形式优先从溶液中沉淀。可通过常规方法(例如,通过过滤或离心)从反应混合物分离该沉淀物。

在第二个变体中,所需(R)-坦洛新异构体和手性酸的盐与(S)异构体的相比是更易溶的,而且在分离固体后它保留在溶液中。于是,母液包含坦洛新的所需对映体并且可通过各种方法加工。例如,可将溶剂蒸发或者可添加反溶剂而获得呈固态的所需盐。有利的是,不分离该呈固态的盐,将获得的溶液原样用于下一步,即从盐释出(R)-坦洛新。该变体的光学产率与上述那些相似。

本发明的旋光拆分方法一个有利的实施方案实例是,将大致外消旋的坦洛新与(-)-樟脑-10-磺酸在甲醇中反应,于是(R)-坦洛新(-)-樟脑-10-磺酸盐从溶液中作为固体分离,而(S)对映体的盐保留在溶液中。沉淀后可通过常规方法(例如,通过过滤或离心)从反应混合物分离该(R)盐。非对映体盐还可呈溶剂化或水合形式分离。

备选地,所需(R)异构体的盐可以比(S)异构体更易溶,在该情况

下，包含(S)-坦洛新的非对映体优先沉淀，而包含(R)-坦洛新的非对映体优先保留在溶液中。例如在用(+)-樟脑-10-磺酸制备盐时出现该情况。保留在溶液中的坦洛新(+)-樟脑-10-磺酸盐的(R)非对映体可通过蒸发加工而获得呈固态的盐或者可以照原样用于任何后续的处理步骤中。

所以，由于既富集了沉淀的非对映体又富集了保持溶解的非对映体，可应用沉淀的或保持溶解的形式。可通过从适当溶剂(再沉淀溶剂)再沉淀富集了非对映体的沉淀物来增大光学产率；有利地，利用与用于初始沉淀的溶液中所使用的同种溶剂。所述再沉淀形成进一步富集的沉淀物和富集的再沉淀溶质。可通过如上述任何已知的方法分离所述进一步富集的沉淀物。反之，有利地将再沉淀溶质与初始溶质合并而提高未沉淀非对映体的产率。

然而，优选的是，从溶剂中沉淀含(R)-坦洛新的非对映体。可有利地从反应混合物中分离沉淀的富集盐并且任选在用于任何后续的处理步骤之前再沉淀或(重)结晶。但是，如果优先沉淀含(S)-坦洛新的非对映体，那么，溶质相应地富集了含(R)-坦洛新的非对映体。有利地合并这样富集的溶质与原来反应混合物的液相或溶液而增大后续的反应步骤中所需的(R)-坦洛新的产率。

优选的非对映体对包括(R)-和(S)-坦洛新(-)-樟脑-10-磺酸盐以及(R)-和(S)-坦洛新(+)-樟脑-10-磺酸盐。这些非对映体的每一种是本发明的一个特定方面。含(R)-坦洛新的非对映体是特别优选的。此外，希望这样的化合物的光学纯度高，例如，至少是具有(R)-坦洛新构型的盐物质的75%，更优选是80%，更优选至少是90%，进一步优选至少是95%，更进一步优选至少是99% (包括99.5%或更大)。

(R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐可作为晶态物质呈固态分离。其高纯形式固态形式优选具有下列特征中的至少一个：IR吸收峰为1740、1505、1161和1044 cm^{-1} (KBr压片)，以及208 ~ 211 $^{\circ}\text{C}$ 的熔融范围，或者约-17.2 $^{\circ}$ 的旋光度($c = 0.5$ 于甲醇中)。图1中给出了该化合物的IR光谱。当然，(R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐可以而且将具有另

外的 IR 吸收峰以及上文没有提到的其它物理性质。

在下一步中加工显著富含了坦洛新的所需对映体(沉淀物或溶质)的所述盐而从盐形式释放这样富集的坦洛新。该释放步骤基本包括,用有机或无机碱处理该盐(呈固态、悬浮态或溶解的状态)。所述的碱应当比坦洛新的碱性强。

所述有机或无机碱从它们共同的盐形式释放了坦洛新和所用手性酸并且与这种酸形成新的盐,而作为游离碱获得了显著富含了所需对映体的坦洛新。

所述释放步骤有利地在至少部分溶解所用的盐和碱的溶剂中进行。通常,从富集的盐释放坦洛新的所需对映体是这样进行的,即将所述盐与一当量的适当碱(例如,金属氢氧化物)在合适的溶剂中(有利地在水中)接触。通过常规方法分离这样形成的富集坦洛新的游离碱。如果已经将水用作中和用的溶剂,坦洛新碱就作为固体沉淀并且通过过滤或离心分离。

备选地,将所述盐与水接触,然后用更强的酸(例如,用盐酸)酸化,再通过用有机溶剂(例如,用乙酸乙酯)提取而除去释放的拆分剂。坦洛新保留在水层中并且通过碱化(例如,用氢氧化钠溶液)作为游离碱从其中沉淀。

可利用适合分解坦洛新盐和释放坦洛新碱的任何常规方法。有利的是,这样的方法是优选的,即,允许分离和(如果有利的话)再处理拆分剂。生成的所释放游离碱优选包含富集的(R)-坦洛新或其盐。优选的坦洛新组合物包含 65:35 ~ 99.9:0.1 比率的(R):(S)坦洛新。包含富集的但不是旋光纯的(R)形式的典型组合物包括 65:35 ~ 95:5 或更大的(R):(S)比率,通常包括具有在 70:30 ~ 95:5、更典型 75:25 ~ 85:15 范围内的比率的溶液。

在一个优选的方面,获得的产物本质上包含坦洛新的(R)-异构体。形成的坦洛新的游离碱、特别是富集的(R)对映体,可通过本来已知的方法用合适的酸(特别是用药物上可接受的酸)进一步转化为酸加合盐。这类盐的实例有:盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来

酸盐、柠檬酸盐或甲磺酸盐。

如果所得坦洛新产物的光学纯度不够，可通过重复该方法提高拆分。在重复的方法中可利用相同的或另一种手性磺酸。因此，第二对非对映坦洛新可以与第一对相同或不同。在一个实施方案中，第二对不同于第一对，例如，通过利用旋光与第一种酸不同的手性磺酸。在某些实施方案中，有利的是，第一次沉淀优先沉淀包含(S)-坦洛新的非对映体，而从第二种溶剂中的第二次沉淀优先沉淀含(R)-坦洛新的非对映体。在该实施方案中，在释放了或没有释放坦洛新游离碱的条件下，用来自第一次沉淀的富集溶质配制用于第二次沉淀的溶液。

一个实例如下。用(+)-樟脑-10-磺酸处理外消旋坦洛新，于是作为与所述酸的固体盐分离不需要的(S)对映体的大部分，而所需(R)对映体的盐保留在液相中。通过碱的作用从中释放呈固态的坦洛新游离碱并与母液(溶质)分离。然后，用(-)-樟脑-10-磺酸处理富含坦洛新碱的(R)对映体的固体而生成一对非对映体。所需的盐从溶液沉淀后被分离，转化为游离碱，而且(如果必要的话)被重结晶。然后将大致纯的坦洛新(R)对映体转化为药物上可接受的盐(例如，转化为盐酸盐)。

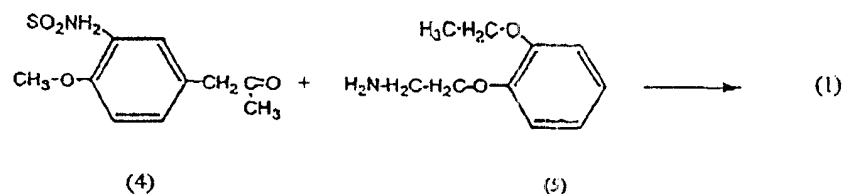
同样，该方法可能用于合成的或从母液回收的坦洛新产物，它们是不够纯的(R)-坦洛新。在任一情况下，相应地用适当的手性有机磺酸在合适的溶剂中处理包含(R)-坦洛新的产物，分级结晶而获得富集的非对映体，于是从盐的所需级分释放光学更纯的产物。如上所述，坦洛新游离碱可被转化为药物上可接受的盐。

总之，包含(R)-和(S)-坦洛新或其盐的所述组合物(其中，(R)或(S)形式中的一种多于另一种)可用作本发明各种方法的原料或底物，或者可作为本发明方法的产物生成。通常，过量的或多数的形式与少数的形式的比率在60:40 ~ 95:5、通常65:35 ~ 95:5重量份的范围内。坦洛新可以是一种盐，例如，非对映体盐，特别是樟脑-10-磺酸盐，或是简单的药物上可接受的盐(例如，盐酸盐)。备选地，坦洛新可以是游离碱。所述组合物可呈固体形式，特别是任选从溶剂或母液中分离并干燥的沉淀物，或者呈溶液形式(例如溶质)。在一个实施方

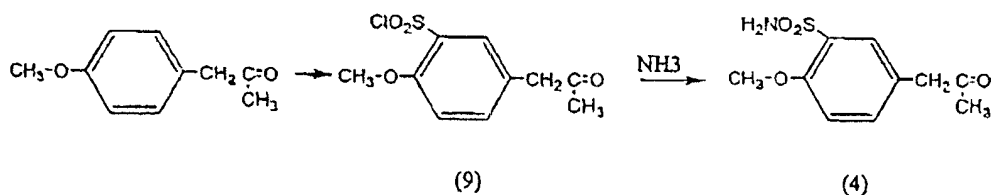
案中，(R)-坦洛新的量占大部分，而(S)-坦洛新占小部分。该实施方案中(R):(S)相对量的优选范围是61:39 ~ 87:13、更典型是65:35 ~ 85:15、而最典型是75:25 ~ 85:15重量份。

通常的起始坦洛新底物(即，呈固态的外消旋坦洛新游离碱)本质上不是在现有技术中形成的。下文详细描述了获得固态形式的外消旋坦洛新游离碱的三种优选的方法。

在第一种方法(“方法A”)中，可在第一次形成外消旋坦洛新酸加合盐(例如，坦洛新盐酸盐)以后，通过式(5)的胺对式(4)的酮进行还原胺化而制备外消旋坦洛新游离碱



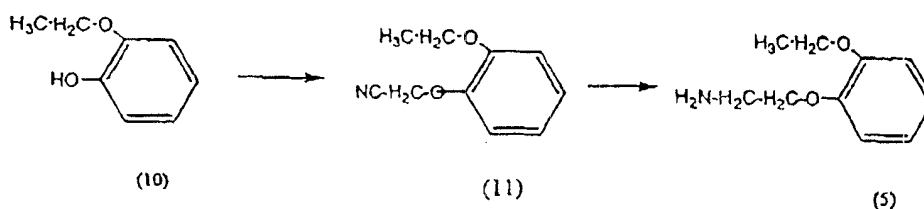
(3-氯磺酰-4-甲氧基)苯基丙酮(4)是一种新型化合物，它可按类似于 US 5447958 中关于相关化合物所述的方法制备。起始化合物是4-甲氧基苯基丙酮，用氯磺酸在 0 ~ 5°C 下将它氯磺化。用水处理反应混合物以后，



形成固态的所得 3-氯磺酰-4-甲氧基苯基丙酮(9)，通过过滤分离。然后在乙酸乙酯溶液中在 5°C 下用氨水处理化合物(9)。通过过滤回收形成的粗产物(4)的晶体。可通过结晶(例如，从乙醇中)纯化粗产物(4)。

可按 BE 668124 中描述的方法制备 2-(邻-乙氧基苯氧基)乙胺(5)。在该方法中，在碳酸钾存在下，将 2-乙氧基苯酚(10)与氯乙腈在回流的丙酮中反应 16 ~ 24 小时。过滤和蒸发溶剂后，将油状残余物溶于适当溶剂(例如，乙醇或乙醚)中，用水和用碱(例如，氨或氢氧化钠溶

液)处理,通过蒸发溶剂或从溶剂中结晶而获得粗的邻-乙氧基苯氧基乙腈(11)。粗产物(11)可从适当溶剂(例如,乙醇/水混合物)中重结晶。在升高的压力下、在适当溶剂(例如,甲苯或甲苯/三乙胺溶液)中,利用阮内钴或任何其它合适的催化剂将化合物(11)催化氢化。过滤和蒸发溶剂后获得油状粗的2-(邻-乙氧基苯氧基)乙胺(5)游离碱。



现已发现,这样获得的游离碱(5)被副产物污染了,所以应当为下一步进行纯化。然而,通常的碱提取意外地导致太高的损失。胺(5)具有意外高的胺化合物水溶性。已发现,一种纯化所述胺的有效方法是形成该胺的磺酸盐(特别是甲磺酸盐或甲苯磺酸盐)。(5)的盐(特别是(5)的甲磺酸盐)可通过常规方法呈固态分离,优选呈晶态分离,并且可用作下一反应步骤的有利的底物。(5)的游离碱向酸加合盐的转化以及呈固态的所述酸的分离提高了化合物(5)的纯度,特别是它除去了氢化产生的副产物(例如,2-乙氧基苯酚)。因此,2-(邻-乙氧基苯氧基)乙胺甲磺酸盐构成了本发明一个特定方面。

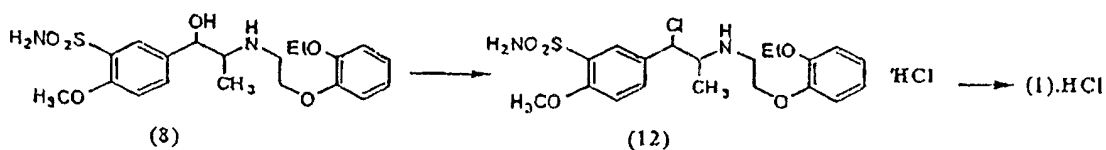
外消旋坦洛新是按US 4558156的方法通过酮(4)用胺(5)的游离碱的还原性氨解获得的。如果将胺(5)的盐用于反应,首先通过用适当的碱(例如,甲醇钠)在甲醇中处理将该盐转化为游离碱。先通过在甲醇中将这两种组分接触而制备亚氨基化合物。往反应混合物中添加氢化催化剂(例如,氧化铂或披钨碳),于是,该混合物被气体氢(有利地在提高的压力下)氢化。滤出催化剂后,用酸、优选溶于醇的或含水的HCl酸化反应混合物,于是形成外消旋坦洛新的酸加合盐(优选是坦洛新盐酸盐)。通过蒸发溶剂或通过从溶剂中结晶分离呈固态(优选呈晶态)的外消旋坦洛新。

呈固态的坦洛新游离碱本质上不是通过上述方法A获得的。已发

现, 如果用合适的碱(例如, 碱金属氢氧化物、氨或有机胺)在包括水或水/低级醇混合物的溶剂体系中处理坦洛新的盐(特别是坦洛新盐酸盐), 可获得呈固态的外消旋坦洛新游离碱。碱的量优选是等摩尔的。优选的溶剂体系是水和甲醇的混合物。优选的碱是氢氧化钠。优选的反应温度范围是室温到回流温度。在该溶剂体系中, 坦洛新游离碱在室温下或在降低的温度下从溶液中呈固态沉淀并通过过滤回收。如果需要的话, 可从适当溶剂重结晶坦洛新游离碱。

上述获得呈固态的坦洛新游离碱的方法构成了本发明一个特定方面, 因为它提供了拆分用的(即, 溶于溶剂并经历用手性磺酸的分级结晶)高纯度坦洛新底物。

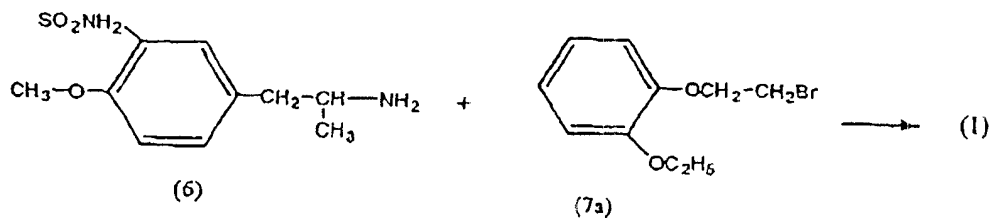
在第二种方法(“方法 B”)中, 外消旋坦洛新盐酸盐可按 EP 34432 的方法从式(8)的羟基坦洛新以盐酸盐形式制备。起始的羟基坦洛新(8)可按 US 4, 217, 305 从胺化合物(5)制备。该方法包括, 在第一步中, 通过(8)与亚硫酸氯在乙腈中的反应而将羟基坦洛新(8)的盐酸盐转化为氯代坦洛新盐酸盐(12), 当产物从反应混合物中自发结晶后, 从反应混合物中将它分离。化合物(9)随后被脱卤, 例如, 通过用披钼碳作催化剂在常温常压下催化氢化。将反应混合物浓缩后, 获得了晶态坦洛新盐酸盐, 可将它从甲醇和乙醇的混合物中重结晶。



坦洛新游离碱不是在所述方法中形成的, 类似的现有技术生产方法也不能将它呈固态分离。为了获得呈固态的坦洛新游离碱, 将应用上述用碱处理坦洛新盐和沉淀该游离碱的方法。

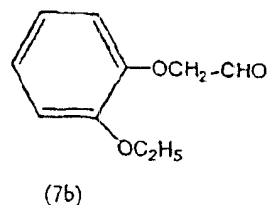
在第三种方法(“方法 C”)中, 可通过式(6)的外消旋胺与式(7a)的溴代化合物在回流的甲醇中缩合而直接制备外消旋坦洛新游离碱。该制备方法的条件公开于 US 5447958 中, 然而, 其中应用的起始胺(6)是旋光的。通过柱色谱法分离反应混合物后获得了呈固态的坦洛新游离碱(旋光的), 再转化为盐酸盐。但是, 柱色谱法使该方法不适合工

业规模生产。



不过，已发现可这样改进上述方法，即，利用偶极非质子溶剂（例如，二甲基甲酰胺）来进行(6)和(7a)的缩合，反应温度是 70 ~ 100 °C。通过减压蒸馏除去溶剂后，往固体残余物中添加热水，通过降低温度使坦洛新游离碱结晶。获得的固体产物可通过热水提取副产物而进一步纯化。任选地，可通过本来已知的方法将坦洛新游离碱转化成坦洛新盐酸盐，再通过上文给定的方法从盐酸盐恢复游离碱。起始反应物可通过现有技术方法制备。

备选地，可通过醛(7b)的还原性胺化从外消旋胺(6)制备坦洛新游离碱；生产条件（包括所述起始醛的合成）描述于 AT 397960。



应注意，如果作为对映体混合物（例如，通过不完全的光学拆分）提供起始胺(6)，或者如果反应条件引起某种程度的外消旋化，该方法C还可提供坦洛新对映体的混合物。这样的坦洛新产物（如上述讨论的）也是用于本发明拆分方法的一种合适的底物。

旋光纯的或大致纯的(R)-坦洛新、它的酸加合盐（特别是通过本发明方法制备的(R)-坦洛新盐酸盐）适用于制备用来治疗包括特别是心功能不全和良性前列腺增生的各种疾病或病况的药剂。它可单独用或者与其它活性化合物结合用。这样的药剂可配制供经口、经皮或肠胃外施用（例如，呈片剂或胶囊形式）。所述制剂包含治疗有效量的活性物质和药物上可接受的载体或稀释剂，并且可通过任何常规方法制备。

通过如下实施例更具体地描述和阐释了本发明。然而，应懂得，本发明不限于这些实施例，可进行各种改变和修饰而不偏离本发明的范围。

实施例 1

外消旋坦洛新游离碱的合成

a) 2-甲氧基-5-(2-氧丙基)苯磺酰胺(4)的合成

将氯磺酸(426 g, 3.656 mol)冷却至 $-10 \sim (-15)^\circ\text{C}$ 。以一定的速度添加 4-甲氧基苯基丙酮(100 g, 0.609 mol)以致反应混合物的温度不超过 5°C 。添加全部量的甲氧基苯基丙酮后，使反应混合物暖至室温。在室温下将混合物搅拌 2 小时。然后，将反应混合物倾入冰(1500 g)和水(1600 ml)的搅拌混合物。滤出形成的晶体，用冷水(200 ml)洗涤。

将晶体溶于乙酸乙酯(300 ml)。将氨水(600 ml)冷却到 -5°C ，以一定的速度逐渐添加上述乙酸乙酯溶液使温度不超过 5°C 。然后使混合物暖至室温并搅拌一夜。滤出形成的晶体，用水(200 ml)和乙醇(100 ml)洗涤。将粗产物的晶体从乙醇中重结晶而给出 65 g 标题化合物。

b) (2-乙氧基苯氧基)甲基氰化物(11)的合成

将碳酸钾(550 g, 3.98 mol)加到丙酮(1800 ml)中并将形成的悬浮物搅拌 30 min。在搅拌下逐渐添加 2-乙氧基苯酚(460 g, 3.329 mol)。将混合物加热到回流。添加氯乙腈(275 g, 3.642 mol)，在回流下将混合物搅拌 24 小时。将反应混合物冷却到室温。滤出固体，用丙酮(750 ml)洗涤，将合并的滤液蒸发而给出一种油。将该油溶于乙醇(180 ml)，将溶液加热到回流，添加水(530 ml)和氨水(45 ml)的混合物。在搅拌下将混合物冷却到 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 。滤出粗的晶态产物，用乙醇(250 ml)和水(400 ml)的混合物洗涤。从乙醇/水混合物中重结晶粗产物而给出纯的产品(500 g)。

c) 2-(2-乙氧基苯氧基)-1-乙胺(5)甲磺酸盐的合成

将(2-乙氧基苯氧基)甲基氰化物(400 g, 2.257 mol)溶于甲苯(750 ml)并将该溶液转移到高压釜中。往高压釜中添加125 g 阮内钴, 在30 ~ 40°C和1.7 ~ 1.2 Mpa的氢压下将混合物氢化1小时。通过过滤除去催化剂, 将滤液蒸发而给出一种油。

将该油溶于乙酸乙酯(550 ml)并在搅拌下添加甲磺酸(150 g)。将温度保持在20 ~ 25°C。滤出形成的晶体, 用乙酸乙酯(250 ml)洗涤, 在40°C下干燥而给出430 g 标题产物。

d) 外消旋坦洛新盐酸盐的合成

在40 ~ 50°C下将2-(2-乙氧基苯氧基)-1-乙胺甲磺酸盐(300 g, 1.08 mol)溶于甲醇(1000 ml)。在搅拌下添加甲醇钠的溶液(30%溶液, 195 g)。将混合物冷却到20 ~ 15°C。滤出形成的甲磺酸钠, 在滤器上用甲醇(2 × 100 ml)洗涤。将合并的滤液转移到高压釜中。添加2-甲氧基-5-(2-氧丙基)苯磺酰胺(263.3 g, 1.08 mol)并将该悬浮液搅拌20 min。添加催化剂Pt/C(5%Pt, 60g), 在50 ~ 56°C和1.7 ~ 1.2 Mpa的氢压下将混合物氢化1.5小时。通过过滤除去催化剂, 在搅拌下往滤液中添加盐酸(37%, 90 g)。将形成的坦洛新盐酸盐晶体过滤, 用甲醇(500 ml)洗涤后在50°C下干燥而给出360 g 标题化合物。

e) 外消旋坦洛新游离碱的合成

将步骤d)中获得的晶体悬浮于甲醇(1100 ml)中, 将混合物加热到回流, 逐渐添加氢氧化钠溶液(2 M, 440 ml), 随后添加水(350 ml)。将混合物冷却到10 ~ 15°C。将形成的晶体过滤, 在滤器上用甲醇(150 ml)和水(150 ml)混合物洗涤。在50°C下干燥该晶体而给出340 g 产物。

实施例 2A

外消旋坦洛新游离碱的合成

将 5-(-2-氨基丙基)-2-甲氧基苯磺酰胺 (200 g) 溶于二甲基甲酰胺 (950 ml), 添加 1-(2-溴乙氧基)-2-乙氧基苯 (100.3 g)。将反应混合物加热到 80 ~ 85°C 达 4 小时。然后在真空下蒸馏出二甲基甲酰胺。往固体残余物中添加水 (1000 ml), 在搅拌下将混合物加热到 80 ~ 90°C 达 2 小时。将混合物冷却到室温。滤出形成的晶体, 悬浮于水 (900 ml) 中。在搅拌下将悬浮液加热到 80 ~ 90°C 达 2 小时。将晶体过滤, 用水 (200 ml) 洗涤后干燥而给出坦洛新碱 (150 g, 89.8%)。

实施例 2B

外消旋坦洛新游离碱的纯化

将坦洛新游离碱 (159 g) (纯度 94%) 悬浮于甲醇 (280 ml) / 水混合物 (280 ml) 中。将混合物加热到回流直到所有物质溶解。添加盐酸 (37%, 44 g), 将混合物逐渐冷却到 0°C。滤出形成的晶体, 用冷甲醇 (70 ml) 洗涤。将湿晶体悬浮于甲醇 (450 ml) 中, 将混合物加热到回流。然后添加氢氧化钠水溶液 (2 M, 150 ml)。冷却混合物, 添加水 (140 ml)。滤出形成的晶体, 用甲醇-水混合物 (1:1, 100 ml) 洗涤后干燥。获得 117 g 晶体产物 (70%, 纯度 99.7%)。

实施例 3

用 (-) 樟脑-10-磺酸拆分坦洛新游离碱

将 100 mg 外消旋坦洛新游离碱和 58 mg (-) 樟脑-10-磺酸溶于 12 ml 乙醇同时加热。让溶液冷却到室温并贮存一夜。滤出形成的固体, 用 1 ml 乙醇和 2 ml 乙醚洗涤后干燥。

光学纯度 (HPLC): 61.3% (R)-坦洛新 (-) 樟脑-10-磺酸盐。从乙醇中重结晶后, 光学纯度增大到 68.7%。

实施例 4

用 (+) 樟脑-10-磺酸拆分坦洛新游离碱

在回流下将 2.0 g 外消旋坦洛新游离碱和 1.71 g (+) 樟脑-10-磺

酸溶于 45 ml 甲醇。将溶液缓慢地冷却直到 4℃。通过过滤收集形成的晶体。光学纯度 (HPLC): 75% (S)-坦洛新-(+)樟脑-10-磺酸盐。

将 640 mg 产物从 5 ml 甲醇中重结晶。静置一夜后, 通过过滤收集形成的晶体并干燥。光学纯度 (HPLC): 94% (S)-坦洛新-(+)樟脑-10-磺酸盐。

将 300 mg 产物从 3 ml 甲醇中重结晶。在 30℃ 下静置一夜后, 通过过滤收集形成的晶体, 用乙醇洗涤后干燥。光学纯度 (HPLC): 96.5% (S)-坦洛新-(+)樟脑-10-磺酸盐。

实施例 5

通过利用 (+)-和 (-)樟脑-10-磺酸的组合的方法拆分外消旋坦洛新碱

a)

将 1200 g 外消旋坦洛新游离碱悬浮于 4700 ml 甲醇中并将混合物加热到回流。往混合物中添加 682.4 g (+)-樟脑-10-磺酸于 4700 ml 水中的溶液。将所得混合物加热到回流, 让其在搅拌下冷却。在约 45℃ 下, 固体开始沉淀。将混合物冷却到 20 ~ 25℃ 并在该温度下搅拌 5 小时。滤出晶态固体, 用 200 ml 冷(0℃)甲醇洗涤后干燥。

将所述固体产物悬浮于 3050 ml 50% 甲醇水溶液中, 加热到回流, 让其在搅拌下冷却。当固体开始沉淀(在约 55℃ 下)后, 将混合物冷却到 20 ~ 25℃ 并搅拌 5 小时。滤出晶态产物, 用 150 ml 冷(0℃)甲醇洗涤后干燥。产率: 693.4 g (S)-坦洛新(+)-樟脑-10-磺酸盐。

b)

收集两次结晶的母液, 在搅拌下添加 1020 ml 2N NaOH 水溶液直到混合物稍微呈碱性 (pH 9 ~ 10)。将形成的坦洛新碱悬浮液冷却到 0 ~ 5℃ 达 2 小时, 过滤, 用水洗涤后干燥。

产率: 697.5 g 含 76% (R)-对映体的坦洛新游离碱。

c)

将获得的坦洛新游离碱悬浮于 1920 ml 甲醇中并加热到回流。往煮沸的悬浮液中添加 396.6 g (-)樟脑-10-磺酸于 1920 ml 水中的溶液。将反应混合物加热到回流，让其在搅拌下冷却。在固体开始沉淀(约 35℃)后，将悬浮液冷却到 20~25℃并搅拌 5 小时。滤出晶态沉淀物，用冷甲醇洗涤后干燥。产率：806.8 g 含 89.7% (R)-对映体的坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐。

d) 粗的 (R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐的重结晶

一般操作：

在搅拌下将粗的 (R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐溶于回流下的 3.5 份(基于体积) 50% 甲醇水溶液。让溶液冷却直到固体开始分离，再冷却到 20~25℃。将混合物搅拌 5 小时，通过过滤分离固体。用 1.5 份(基于体积) 冷(0℃) 甲醇洗涤固体后干燥。重复该结晶操作数次，得到下列结果：

结晶 No.	结晶收率	R-异构体的含量
0		89.7%
1	63.6%	95.7%
2	56.9%	98.4%
3	51.7%	99.5%
4	47.4%	99.8%

实施例 6

(R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐向 (R)-坦洛新游离碱的转化

在回流下将 518.3 g (R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐(光学纯度 99.8%)溶于 3100 ml 50% 甲醇水溶液，趁热添加 445 ml 2N NaOH 水溶液。使所得悬浮液冷却到 0~5℃达 2 小时。滤出固体，用水洗涤后干燥。产率：315 g 含 99.9% R-异构体的 (R)-(-)-坦洛新游离碱。

在回流下将产物溶于 3500 ml 50% 甲醇水溶液，让其在搅拌下冷

却到 20 ~ 25℃。将该悬浮液搅拌 8 小时。滤出固体，用 500 ml 水洗涤后干燥。产率：309.11 g 含 99.9% 以上 R-异构体的 (R)-(-)-坦洛新游离碱。

实施例 7

(R)-坦洛新游离碱向 (R)-坦洛新盐酸盐的转化

将 309.11 g (R)-(-)-坦洛新游离碱悬浮于 1080 ml 50% 甲醇水溶液，加热到回流并在搅拌下用 125 ml 浓盐酸处理。冷却形成的溶液，于是结晶出一种固体。将所得悬浮液冷却到 0 ~ 5℃ 达 1.5 小时。滤出固体产物，用 500 ml 冷(0℃) 甲醇洗涤后干燥。产率：320 g 含 99.9% 以上 R-异构体的 (R)-(-)-坦洛新盐酸盐。

通过 HPLC 在手性柱上测定了坦洛新碱和盐(特别是盐酸盐)的光学纯度。旋光度的测定不太适用，因为有时测定的值太低。例如，高光学纯度的 (R)-坦洛新盐酸盐的比旋光度 $[\alpha]^{20}_D$ (c = 0.35 于甲醇中) 的实测最大值约为 -5.7 度。

就这样描述了本发明，本领域技术人员显然懂得可按很多方式对本发明进行改变而不偏离本发明的实质，所以所有这些修饰都包括在下文的权利要求书给定的本发明范围内。

