

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C303/44

C07C217/54 C07C311/39



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821733.0

[43] 公开日 2005年2月9日

[11] 公开号 CN 1578762A

[22] 申请日 2002.10.17 [21] 申请号 02821733.0

[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/NL2002/000660 2002.10.17

[87] 国际公布 WO2003/037851 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

[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2页 说明书18页 附图6页

[54] 发明名称 外消旋坦洛新游离碱和制备它的方法

[57] 摘要

以固体形式得到外消旋坦洛新游离碱。固体形式可以这样生成，使外消旋坦洛新游离碱从溶剂中沉淀，该溶剂包含水或低级醇中的至少一种。结晶性游离碱表现同质多晶现象，鉴别了两种独特的形式。公开了新颖的中间体，可用于制备坦洛新游离碱：2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺的磺酸盐和(3-氨基磺酰基-4-甲氧基)苯基丙酮。

ISSN 1008-4274

- 1、固态外消旋坦洛新游离碱。
- 2、根据权利要求1的外消旋坦洛新，其中所述固态是沉淀。
- 3、根据权利要求1的外消旋坦洛新，其中所述固态是结晶形式。
- 4、根据权利要求1的外消旋坦洛新，其中所述外消旋坦洛新是白色或几乎白色的微晶物质。
- 5、根据权利要求1的外消旋坦洛新，其中所述外消旋坦洛新是所分离的外消旋坦洛新。
- 6、根据权利要求5的外消旋坦洛新，其中所述外消旋坦洛新是至少80%纯的，优选至少90%纯的，更优选至少95%纯的。
- 7、根据权利要求1的外消旋坦洛新，它是1型多晶型。
- 8、根据权利要求1的外消旋坦洛新，它是2型多晶型。
- 9、制备固态外消旋坦洛新游离碱的方法，它包括使外消旋坦洛新游离碱从在溶剂中含有外消旋坦洛新游离碱的溶液中沉淀出来，其中所述溶剂包含水和/或低级醇中的至少一种。
- 10、根据权利要求9的方法，其中所述溶剂是水。
- 11、根据权利要求9的方法，其中所述溶剂是低级醇与水的混合物。
- 12、根据权利要求11的方法，其中所述溶剂是甲醇与水的混合物。
- 13、根据权利要求9的方法，其中所述溶剂包含低级醇。
- 14、根据权利要求13的方法，其中所述溶剂是甲醇。
- 15、根据权利要求13的方法，其中所述溶剂是乙酸乙酯与甲醇的混合物。
- 16、根据权利要求9-15的方法，其中所述沉淀是这样进行的，向溶液加入水、降低溶液的温度或者二者皆有。
- 17、根据权利要求9-16的方法，它进一步包括分离所述外消旋坦洛新游离碱。
- 18、根据权利要求17的方法，其中分离所述沉淀的外消旋坦洛新游离碱，纯度至少95%。

19、根据权利要求 9-18 的方法，它进一步包括在溶剂中将外消旋坦洛新的酸加成盐用碱处理，所述溶剂包含水或低级醇中的至少一种，生成所述外消旋坦洛新的溶液。

20、根据权利要求 19 的方法，其中所述第一溶剂是甲醇或水与甲醇的混合物。

21、根据权利要求 19 或 20 的方法，它进一步包括在所述用碱处理的同时向所述第一溶剂加入水。

22、根据权利要求 19-21 的方法，其中所述坦洛新的酸加成盐是盐酸坦洛新。

23、根据权利要求 19-22 的方法，其中分离所述沉淀的外消旋坦洛新游离碱，纯度至少 95%。

24、分离坦洛新游离碱的方法，它包括在溶剂中将坦洛新的酸加成盐用碱处理，再使坦洛新游离碱从所述溶剂中沉淀，其中所述溶剂包含水、低级醇或二者皆有。

25、根据权利要求 24 的方法，其中所述溶剂是水与甲醇的混合物。

26、根据权利要求 24 或 25 的方法，其中所述坦洛新的酸加成盐是坦洛新樟脑-10-磺酸盐。

27、根据权利要求 24-26 的方法，其中所述坦洛新的酸加成盐是盐酸坦洛新。

28、根据权利要求 24-27 的方法，其中所述坦洛新游离碱本质上是外消旋的。

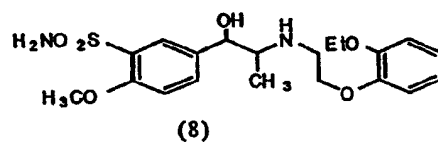
29、2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺的磺酸加成盐。

30、根据权利要求 29 的磺酸盐，它是 2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺甲磺酸盐或 2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺甲苯磺酸盐。

31、化合物(3-氨基磺酰基-4-甲氧基)苯基丙酮。

洛新的实际生产方法细节。相反，仅示范了方法 A 用于烷基磺酰胺衍生物。因此，化合物 (4) 和 (5) 也没有被制成化学实体。进而，见实施例 4 和 5，所示范的方法 A 产物以盐酸盐形式而非游离碱形式结晶出来。如果方法 A 应用于坦洛新的合成，那么结果将生成外消旋坦洛新，不过所分离的是盐酸盐形式而非游离碱形式。

第二种方法（下称“方法 B”）一般性教导了羟基化类似物经由氯代类似物向所需磺酰胺的转化。就制备坦洛新而言，羟基类似物将是式 (8) 化合物。



其中公开了起始的羟基类似物可以按照 GB 2006772 的方法制备，该专利相当于 DE 2843016 和 US 4217305。不过，这些文献都没有具体显示这种羟基-坦洛新中间体化合物的生成。进而，似乎在 US 4731478 和 GB 2006772 中分别只有外消旋坦洛新或外消旋羟基-坦洛新可由所公开的方法制备。在 US 4731478 中没有实施例显示经由这种方法生成坦洛新的细节。而且，在 US 4731478 实施例 1-3 中由方法 B 制备的有关化合物是经由结晶法分离的 HCl 盐而非游离碱。

尽管 US 4731478 在实施例 20 中确实公开了外消旋坦洛新 HCl，不过它没有显示如何制备该化合物。显然，该化合物是所分离的 HCl 盐而非游离碱。

第三种方法（下称“方法 C”）仅公开在 US 4731478 的实施例而非文本中，它包括使旋光纯的 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，生成对应的 (R)-或 (S)-坦洛新。参见实施例 33(a) 和 33(b)。在这种方法中，从 CHCl₃-甲醇 (9:5) 中分离单一的对映异构的坦洛新游离碱，为粗晶体，然后转化为 HCl 盐。提供旋光纯胺的已知方法，例如公开在 JP 58-18353、EP 257787、JP 02-679248 中的方法，是冗长的和复杂的。进而，如果胺的光学纯度偶

然地不够高，那么所得坦洛新将同样是旋光不纯的。没有已知方法可以纯化旋光不纯的坦洛新。

因此，上述现有技术既没有教导生成固态外消旋坦洛新游离碱，也没有提供生成这样一种物质的动力。

发明概述

本发明涉及固态坦洛新。本发明在一方面涉及固态外消旋坦洛新游离碱。通常，游离碱是沉淀，优选为结晶形式。本发明的结晶性坦洛新游离碱表现同质多晶现象，两种特定的多晶型代表本发明的优选方面，以下指定为1型和2型。

本发明在另一方面涉及制备固态外消旋坦洛新游离碱的方法，它包括使外消旋坦洛新游离碱从在溶剂中含有外消旋坦洛新游离碱的溶液中沉淀出来，其中该溶剂包含水或低级醇中的至少一种。优选的溶剂包括水、甲醇、水/甲醇混合物和乙酸乙酯/甲醇混合物。坦洛新溶液可以这样形成，将坦洛新残余物溶于溶剂，或者将坦洛新酸加成盐用碱处理。

不过，固态坦洛新游离碱的分离不限于外消旋物，本发明在另一方面涉及分离坦洛新游离碱的方法，它包含在溶剂中将坦洛新的酸加成盐用碱处理，再使坦洛新游离碱从该溶剂中沉淀出来，其中该溶剂包含水、低级醇或二者皆有。坦洛新游离碱可以是外消旋的，也可以不是。酸加成盐通常为盐酸盐，但是不限于此，例如包括其樟脑-10-磺酸盐。

本发明在另外一方面涉及2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺的磺酸盐，尤其是其甲磺酸盐或甲苯磺酸盐，以及(3-氨基磺酰基-4-甲氧基)苯基丙酮。这些化合物是新颖的中间体，可用于坦洛新游离碱的制备。

附图的简要说明

图1是1型外消旋坦洛新游离碱的X-射线衍射图案。

图2是2型外消旋坦洛新游离碱的X-射线衍射图案。

图3是1型外消旋坦洛新游离碱在KBr中的IR光谱。

图4是2型外消旋坦洛新游离碱在KBr中的IR光谱。

图 5 是 1 型外消旋坦洛新游离碱的 DSC 扫描。

图 6 是 2 型外消旋坦洛新游离碱的 DSC 扫描。

发明的详细说明

任意上述现有技术都没有制备固态外消旋坦洛新游离碱。本发明在部分程度上基于能够以固态生成和分离外消旋游离碱这一发现。优选地，固态形式是来自溶液的沉淀。更优选地，固态形式是结晶形式。结晶形式包括所有多晶变型，另有注释除外，还包括其水合物和溶剂化物。确切而言，作为本发明的一部分现已发现固态外消旋坦洛新游离碱的两种多晶型，称为 1 型和 2 型，如下所述。固态外消旋游离碱可以分离到高纯度，包括至少 80% 纯度，更优选至少 90% 纯度，进而更优选至少 95% 纯度。相对纯的沉淀是白色或几乎白色的微晶物质，微溶于水，可溶于醇，例如甲醇和乙醇，并且可溶于氯代烃。

外消旋坦洛新游离碱可以存在多种多晶变型。一种这样的变型在这里被称为 1 型。该型游离碱的 X-射线衍射图案基本上相当于图 1，IR 吸收光谱基本上相当于图 3，DSC 曲线基本上相当于图 5。1 型一般具有约 127-129°C 的熔点。1 型多晶型尤其可以这样获得，使坦洛新游离碱从甲醇/乙酸乙酯混合物中结晶，但是不限于此。

另一种这样的变型在这里被称为 2 型。该型游离碱的 X-射线衍射图案基本上相当于图 2，IR 吸收光谱基本上相当于图 4，DSC 曲线基本上相当于图 6。对比图 1 和 2 的 X-射线衍射图案，显示 1 型坦洛新游离碱不同于 2 型坦洛新游离碱。这种差异也得到 IR 光谱差异的证实。一般而言，2 型具有约 124-126°C 的熔点，图 6 显示 2 型的单一熔化吸热线为约 125°C。2 型多晶型尤其可以这样获得，在甲醇/水混合物中，用氢氧化钠中和盐酸坦洛新后，使坦洛新碱沉淀，但是不限于此。

固态坦洛新游离碱、尤其是外消旋游离碱能够惊人地这样获得，使游离碱从溶液中沉淀，其中该溶液的溶剂包含水或低级醇中的至少一种。“低级醇”表示具有 1 至 4 个碳原子的醇，优选为甲醇或乙醇。除了水和/或低级醇以外，还可以存在其他溶剂，非限制性地包括酯，例

如乙酸乙酯；脂族酮，例如丙酮或甲基异丁基酮；和/或醚，尤其是水可混溶性醚，例如二噁烷或四氢呋喃。优选的溶剂是水、水与甲醇的混合物以及乙酸乙酯与甲醇的混合物。

沉淀可以借助任意常规技术进行，包括降低溶液的温度、除去一部分溶剂等。在有些实施方式中，可以使用水作为反溶剂，以便一旦加入水，可选地同降低溶液温度一起采用，即发生沉淀。在水与甲醇的溶剂系统中，在室温或更低温度下，坦洛新游离碱以固态形式从溶液中沉淀出来。

借助过滤可以回收坦洛新游离碱沉淀，并可选地干燥之。进而如果需要的话，可以使固体坦洛新游离碱从适合的溶剂中重结晶。

坦洛新的溶液可以以多种方式制备或获得。例如，可以将来自外消旋坦洛新合成的残余物溶于溶剂。“残余物”表示蒸发掉全部或大部分溶剂、例如用在坦洛新分子合成中的溶剂所得到的坦洛新物质。例如，可以将外消旋坦洛新游离碱残余物溶于水，温度通常在室温以上，也就是大于 50°C，形成溶液，从中可以沉淀出外消旋坦洛新游离碱。类似地，可以将外消旋坦洛新游离碱残余物溶于乙酸乙酯与甲醇的混合物，形成溶液，从中可以沉淀出外消旋坦洛新游离碱。作为替代选择，可以作为合成的结果生成坦洛新游离碱溶液，也就是说，在其中得到坦洛新游离碱的溶剂酌情是其本身或者加入用在本发明沉淀方法中的水和/或低级醇。

作为替代选择，可以从外消旋坦洛新的酸加成盐的溶液生成外消旋坦洛新的溶液。该方法包括在溶剂中将外消旋坦洛新的酸加成盐用碱处理，该溶剂包含水或低级醇中的至少一种，生成外消旋坦洛新的溶液。碱可以是有机或无机碱，例如碱金属氢氧化钠，尤其是氢氧化钠，氨或有机胺。碱的量优选为等摩尔量。优选的反应温度范围为室温至回流温度。在其中进行处理的溶剂可以是就地生成的，例如可以向外消旋坦洛新游离碱在有机溶剂中的溶液同时加入水和碱。

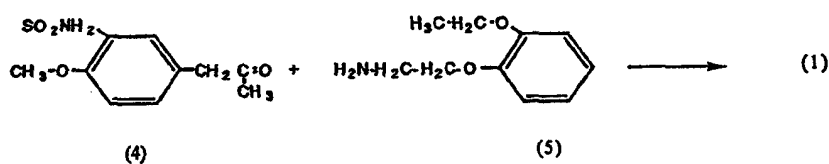
该方法的一个特定实施方式包括在溶剂中将坦洛新的酸加成盐用碱处理，再使坦洛新游离碱从溶剂中沉淀出来，其中该溶剂包含水、低

级醇或二者皆有。这种方法既可用于外消旋坦洛新，例如外消旋坦洛新 HCl，也可用于非外消旋和/或对映体富集的坦洛新樟脑-10-磺酸盐。在任一情况下，都得到固体游离碱形式。碱和处理条件与上述相同。

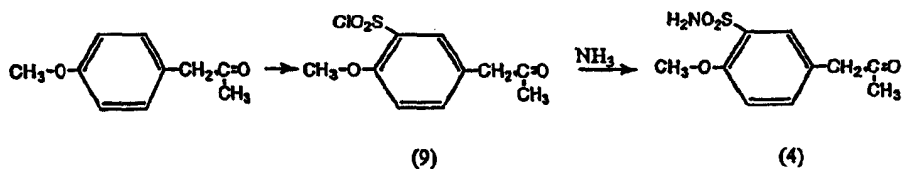
含有坦洛新盐的溶液可以这样生成，经由坦洛新的合成，或者将可得到的盐的固体形式、例如商业上可得到的坦洛新盐溶于溶剂。

沉淀的坦洛新游离碱一般以高纯度形成，通常至少 80%，更通常至少 90%，优选至少 95% 纯。该纯度基于所分离和干燥的固体沉淀而言，同本领域的惯例。如果需要的话，可以使固体形式坦洛新游离碱重结晶，以提高它的纯度。在一个实例中，可以使坦洛新游离碱从包含低级醇、例如甲醇的溶剂中重结晶，例如甲醇与乙酸乙酯的混合物或甲醇与水的混合物。

外消旋坦洛新或其盐可以借助任意适合的合成技术加以制备。下面详细描述三种优选的方法。在第一种方法（方法“A”）中，外消旋坦洛新游离碱可以借助式(4)酮与式(5)胺的还原性胺化作用加以制备。

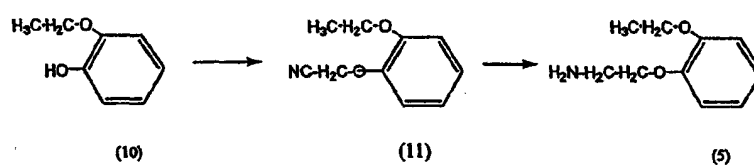


(3-氨基磺酰基-4-甲氧基)苯基丙酮(4)是新颖的化合物，它可以借助类似于 US 544958 关于有关化合物所述的方法加以制备。起始化合物是 4-甲氧基苯基丙酮，在 0-5°C 下它被氯磺酸氯磺化。将反应混合物用水处理后，以固态生成所得 3-氯磺酰基-4-甲氧基苯基丙酮(9)，过滤分离之。然后在 5°C 下，将化合物(9)在乙酸乙酯溶液用氨水处理。过滤回收所生成的粗(4)晶体。粗(4)可以经过结晶纯化，例如从乙醇中。



2-(邻-乙氧基苯氧基)乙基胺(5)可以按照 BE 668124 所述方法制

备。在所述方法中，在碳酸钾的存在下，使 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，将油性残余物溶于适合的溶剂，例如乙醇或乙醚，用水和碱处理，碱例如氨或氢氧化钠溶液，蒸发溶剂或者从溶剂中结晶，得到粗的邻-乙氧基苯氧基乙腈 (11)。可以使粗 (11) 从适合的溶剂中重结晶，例如乙醇/水混合物。使用阮内钴或任意其他适合的催化剂，在适合的溶剂中，例如甲苯或甲苯/三乙胺溶液，在升高的压力下催化氢化化合物 (11)。过滤和蒸发溶剂后，得到 2-(邻-乙氧基苯氧基) 乙基胺 (5) 的粗游离碱，为一种油。

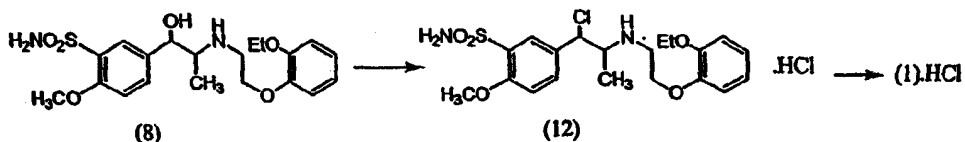


现已发现，如此得到的 (5) 的游离碱被副产物污染，应当为下一步进行纯化。不过，正常的碱萃取惊人地导致损失过高。就胺化合物而言，胺 (5) 具有意外高的水溶性。已经发现，纯化胺的有效方式是生成胺的磺酸盐，尤其是甲磺酸盐或甲苯磺酸盐。(5) 的盐、特别是甲磺酸盐可以借助惯用方法分离到固态，优选结晶态，可以用作有利于下一反应步骤的底物。(5) 的游离碱向酸加成盐的转化和固态盐的分离提高了化合物 (5) 的纯度，特别是除去了由氢化作用所产生的副产物，例如 2-乙氧基苯酚。2-(邻-乙氧基苯氧基) 乙基胺甲磺酸盐因而构成本发明的一个具体方面。

外消旋坦洛新是借助酮 (4) 与胺 (5) 游离碱的还原性氨解作用而得到的，例如按照 US 4558156 的方法。如果使用胺 (5) 的盐进行反应，那么首先用适合的碱处理，例如甲醇钠的甲醇溶液，将这种盐转化为游离碱。使两种组分在甲醇中接触，首先制备亚氨基化合物。向反应混合物加入氢化催化剂，例如氧化铂或钨/碳，利用气态氢氨化混合物，有利地在升高的压力下。滤出催化剂后，将反应混合物优选地用酸酸化，优选含醇或含水 HCl，从而生成外消旋坦洛新的酸加成盐，优选盐酸坦洛新。蒸发溶剂或者从溶剂中结晶，以固体形式分离外消旋坦洛新盐，优

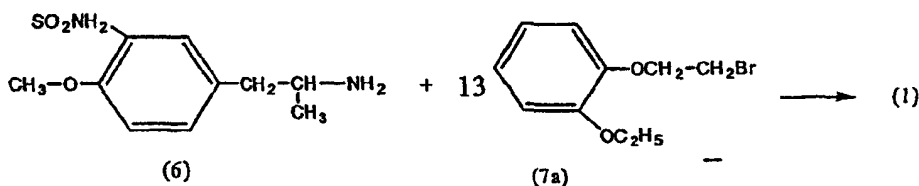
选结晶形式。然后将外消旋坦洛新盐用碱处理，使坦洛新游离碱沉淀出来，如上所述。

在第二种方法（“方法 B”）中，按照 EP 34432 的方法，可以从式 (8) 的羟基-坦洛新以盐酸盐形式制备外消旋盐酸坦洛新。按照 US 4, 217, 305，可以从胺化合物 (5) 制备起始的羟基-坦洛新 (8)。第一步，该方法包括借助 (8) 与亚硫酸氯在乙腈中的反应，将羟基-坦洛新 (8) 的盐酸盐转化为盐酸氯代-坦洛新 (12)，在从反应混合物中自发结晶后从反应混合物中分离产物。化合物 (12) 随后进行脱卤作用，例如在常温常压下，使用披钨碳作为催化剂，进行催化氢化作用。浓缩反应混合物后，得到结晶性盐酸坦洛新，可以使其从甲醇与乙醇的混合物中重结晶。



为了得到固态外消旋坦洛新游离碱，应当采用如上公开的本发明工艺。

在第三种方法（“方法 C”）中，外消旋坦洛新游离碱可以借助式 (6) 外消旋胺与式 (7a) 溴代化合物在回流甲醇中的缩合作用加以制备。

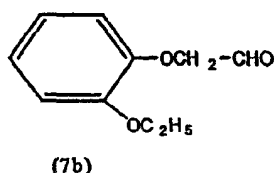


制备工艺条件公开在 US 5447958 中，不过其中所用起始的胺 (6) 是旋光活性的。借助柱色谱法分离反应混合物后，得到坦洛新游离碱（旋光活性），为固态，再转化为盐酸盐。不过，柱色谱法使这种方法不适用于外消旋坦洛新游离碱的工业规模生产。

不过，现已发现，应当以这样一种方式修改该方法，使用偶极非质

于溶剂进行外消旋胺(6)与(7a)的缩合作用,例如二甲基甲酰胺,并且反应温度在70与100°C之间。在减压下蒸馏除去溶剂后,向固体残余物加入热水,降低温度,使坦洛新游离碱结晶。所得固体产物可以通过用热水萃取副产物而进一步纯化。可选地,可以借助本身已知的方法将坦洛新游离碱转化为盐酸坦洛新,并且借助上面给出的方法从盐酸盐恢复游离碱。起始反应剂可以借助本领域已知的方法制备。

作为替代选择,坦洛新游离碱可以借助醛(7b)的还原性胺化作用从外消旋胺(6)加以制备;制备条件如AT 397960所述,包括起始的醛的合成。



固态外消旋坦洛新碱可用于旋光拆分坦洛新为对映体的新方法,尤其拆分为纯(R)-坦洛新,基于一对非对映体盐的分步结晶。制备外消旋坦洛新并拆分外消旋物为纯的或基本上纯的对映体,能够提供优于使用旋光纯的合成流程制备(R)-坦洛新的益处。

一般而言,新颖的拆分方法牵涉将固态外消旋坦洛新碱转化为非对映体盐对,也就是使该底物在适合的溶剂中与适合的旋光活性(即手性)磺酸接触。可用于本发明的手性磺酸优选为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。具体优选的酸是(-)-樟脑-10-磺酸和(+)-樟脑-10-磺酸。这些酸是商业上可得到的,并且可以借助本领域熟知的方法加以制备。

用于生成非对映体对的手性酸的量通常为0.5-2摩尔每1摩尔坦洛新,优选为基本上等摩尔量。

对溶剂进行选择,以促进盐反应,并且优选地以便随后借助分步结晶分离所得非对映体。该方法中,可以使坦洛新底物游离碱与溶剂的混合物与固体手性酸接触,或者可以使手性酸与溶剂的混合物与固体坦洛新碱接触,或者可以在一起接触之前,将两种反应参与物用溶剂合并。

接触可以利用单一溶剂或溶剂混合物进行。通常，将底物和酸溶于溶剂，即使它们在开始接触时是固体也是如此，目的是促进高效的盐反应。适合的溶剂包括低级醇，尤其是甲醇和乙醇，丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、它们的混合物，以及一种或多种这些溶剂与水的混合物。优选的溶剂是甲醇和甲醇-水混合物。

接触的温度为环境温度至溶剂系统的沸点，后者是优选的。并不需要在该步骤中形成完全的溶液，尽管这是优选的。

盐反应生成一对非对映体：一种非对映体来自(R)-坦洛新与手性磺酸的反应，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出来。沉淀是“优先的”，因为所用条件允许一种非对映体沉淀的程度大于另一种。固相的沉淀可以是自发的，或者可以通过改变溶液条件而诱发沉淀，例如在接触后冷却混合物、加入反溶剂、除去一部分溶剂或者联用这些技术。本文所用的“诱发”包括部分地诱发，例如其中一些沉淀是自发发生的，更多沉淀是通过诱发技术实现的，以及仅通过诱发技术实现的沉淀。也可以在所需盐的晶种的存在下或掺入该晶种而促进沉淀，无论自发还是诱发。

所得固体盐基本上富集坦洛新的一种对映体，有利地是(R)-坦洛新。本文所用的“富集”意味着产物含有比起始底物或组合物更多的(R)-或(S)-坦洛新之一或坦洛新非对映体。例如，如果起始的坦洛新含有(R)与(S)对映体的50:50混合物，那么(S):(R)坦洛新比为30:70的盐的沉淀将是非对映体富集的沉淀，因为具有(或者衍生自)(R)-坦洛新的非对映体已经增加了，相对于最初溶液中的量而言。类似地，母液同样富集从第二种对映体生成的另一种非对映体盐，例如(S)-坦洛新，因而是非对映体富集的溶质。

在优选的变例中，所需坦洛新的(R)异构体与手性酸的非对映体盐的溶解性弱于(S)异构体的非对映体，因而(R)型优先从溶液中沉淀出来。可以借助普通的方法从反应混合物中分离沉淀，例如过滤或离心。

在另一种变例中，所需(R)-坦洛新异构体与手性酸的盐的溶解性强于(S)异构体的盐，在分离固体后仍然留在溶液中。因此，母液含有所

需坦洛新的对映体，可以借助多种方式进行加工。例如，可以蒸发溶剂，或者可以加入反溶剂，得到固态的所需盐。有利的是，不分离固态的盐，所得溶液原样用于下一步，从盐中释放(R)-坦洛新。这种变例的光学收率类似于上述那些。

在本发明旋光拆分方法的有利实施方式的一个实例中，使基本上外消旋的坦洛新与(-)-樟脑-10-磺酸在甲醇中反应，由此从溶液中分离出(R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐，为固体，而(S)对映体的盐仍然留在溶液中。借助普通的方法沉淀之后，例如过滤或离心，可以从反应混合物中分离(R)盐。

在下一步中加工基本上富集所需坦洛新对映体的盐，无论沉淀还是溶质，以从盐形式中释放所富集的坦洛新。释放步骤在本质上包括将盐(固体、悬浮或溶解状态)用有机或无机碱处理；这类碱必须强于坦洛新的碱性。

有机或无机碱从它们共同的盐形式释放坦洛新和所用旋光活性酸，与这类酸生成新的盐，同时得到基本上富集所需对映体的坦洛新，为游离碱。

释放步骤有利地是在溶剂中进行的，该溶剂至少部分地溶解所用盐和碱。一般而言，从富集的盐中释放所需坦洛新的对映体是这样进行的，在适当的溶剂中，有利地是水，使盐与一当量适合的碱接触，例如金属氢氧化物。借助普通的方法分离所生成的富集的坦洛新的游离碱。如果已经采用水作为中和用溶剂，那么坦洛新碱沉淀出来，为固体，借助过滤或离心分离之。

在一个优选的方面，所得产物基本上包含坦洛新的(R)异构体。所生成的坦洛新的游离碱、尤其是富集的(R)对映体，可以进一步借助本身已知的方法用适合的酸转化为酸加成盐，特别是用药学上可接受的酸。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，那么通过重复该方法可以提高拆分。因此，第二对非对映体坦洛新盐可能与第一对相同或不同。在

一种实施方式中，第二对不同于第一对，例如使用旋光性不同于第一种酸的旋光活性磺酸。在某些实施方式中，有利的是第一沉淀过程优先沉淀出含有(S)-坦洛新的非对映体，来自第二种溶剂的第二沉淀过程优先沉淀出含有(R)-坦洛新的非对映体。在这种实施方式中，使用来自第一沉淀过程的富集的溶质，并且释放或者无需释放坦洛新游离碱，以制备用于第二沉淀过程的溶液。

光学纯或基本上纯的(R)-坦洛新、其酸加成盐、特别是盐酸(R)-坦洛新，可用于制备治疗多种疾病或病症的药物，尤其包括心功能不全和良性前列腺增生。它可以单独使用或者与其他活性组分联用。这类药物可以配制成经口、透皮或肠胃外用药的剂型，例如片剂或胶囊剂。制剂包含治疗有效量的活性物质以及药学上可接受的载体或稀释剂，可以借助任意惯用方法制备。

下列实施例更确切地描述和解释本发明。不过，不言而喻的是本发明不限于这些实施例，可以进行多种变化和修改，而不背离本发明的范围。

实施例 1

外消旋坦洛新游离碱的合成

a) 2-甲氧基-5-(2-氧代丙基)苯磺酰胺(4)的合成

将氯磺酸(426g, 3.656mol)冷却至-10 - (-15) °C。以这样一种速率加入 4-甲氧基苯基丙酮(100g, 0.609mol)，使反应混合物中的温度不超过 5°C。加入全部用量的甲氧基苯基丙酮后，使反应混合物温热至室温。将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物倒在搅拌着的冰(1500g)与水(1600ml)混合物上。过滤所生成的晶体，用冷水(200ml)洗涤。

将晶体溶于乙酸乙酯(300ml)。将氨水(600ml)冷却至-5°C，以这样一种速率逐渐加入上述乙酸乙酯溶液，使温度不超过 5°C。然后使混合物温热至室温，搅拌过夜。过滤所生成的晶体，用水(200ml)和乙醇(100ml)洗涤。使粗产物的晶体从乙醇中重结晶，得到 65g 标题化合物。

b) (2-乙氧基苯氧基)甲基氟(11)的合成

向丙酮(1800ml)加入碳酸钾(550g, 3.98mol), 将所得悬液搅拌 30 分钟。在搅拌下逐渐加入 2-乙氧基苯酚(460g, 3.329mol)。将混合物加热至回流。加入氯乙腈(275g, 3.642mol), 将混合物在回流下搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温。滤出固体, 用丙酮(750ml)洗涤, 合并滤液, 蒸发得到油。将该油溶于乙醇(180ml), 将该溶液加热至回流, 加入水(530ml)与氨水(45ml)的混合物。在搅拌下将混合物冷却至 5-10°C。过滤粗的结晶性产物, 用乙醇(250ml)与水(400ml)混合物洗涤。使粗产物从乙醇/水混合物中重结晶, 得到纯产物(500g)。

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)甲基氟(400g, 2.257mol)溶于甲苯(750ml), 将溶液转移至高压釜内。向高压釜加入 125g 阮内钴, 将混合物在 30-40°C 和 1.7 至 1.2Mpa 氢压下氢化 1 小时。过滤除去催化剂, 蒸发滤液, 得到油。

将该油溶于乙酸乙酯(550ml), 在搅拌下加入甲磺酸(150g)。温度维持在 20-25°C 之间。过滤所生成的晶体, 用乙酸乙酯(250ml)洗涤, 在 40°C 下干燥, 得到 430g 标题产物。

d) 外消旋盐酸坦洛新的合成

在 40-50°C 下, 将 2-(2-乙氧基苯氧基)-1-乙胺甲磺酸盐(300g, 1.08mol)溶于甲醇(1000ml)。在搅拌下加入甲醇钠溶液(30%Soln, 195g)。将混合物冷却至 20-15°C。滤出所生成的甲磺酸钠, 在过滤器上用甲醇洗涤(2 x 100ml)。合并滤液, 转移至高压釜内。加入 2-甲氧基-5-(2-氧代丙基)苯磺酰胺(263.3g, 1.08mol), 将悬液搅拌 20 分钟。加入催化剂 Pt/C (5% Pt, 60g), 将混合物在 50-56°C 和 1.7 至 1.2Mpa 氢压下氢化 1.5 小时。过滤除去催化剂, 在搅拌下向滤液加入盐酸(37%, 90g)。过滤所生成的盐酸坦洛新晶体, 用甲醇(500ml)洗涤, 在 50°C 下干燥, 得到 360g 标题化合物。

e) 外消旋坦洛新游离碱的合成

将步骤 d) 所得晶体悬浮在甲醇(1100ml)中, 将混合物加热至回流,

逐渐加入氢氧化钠溶液(2M, 440ml), 继之以水(350ml)。将混合物冷却至 10-15°C。过滤所生成的晶体, 在滤器上用甲醇(150ml)与水(150ml)混合物洗涤。在 50°C 下干燥晶体, 得到 340g 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(200g)溶于二甲基甲酰胺(950ml), 加入 1-(2-溴乙氧基)-2-乙氧基苯(100.3g)。将反应混合物加热至 80-85°C 达 4 小时。然后在真空下蒸馏除去二甲基甲酰胺。向固体残余物加入水(1000ml), 在搅拌下将混合物加热至 80-90°C 达 2 小时。将混合物冷却至室温。滤出所生成的晶体, 悬浮在水(900ml)中。在搅拌下将悬液加热至 80-90°C 达 2 小时。过滤晶体, 用水(200ml)洗涤, 干燥, 得到坦洛新碱(150g, 89.8%)。

实施例 2B

外消旋坦洛新游离碱的纯化

在回流下, 将 53.3g 坦洛新游离碱溶于 370ml 乙酸乙酯/甲醇混合物(56:44 w/w)。使所得溶液冷却, 有沉淀生成。将混合物冷却至 15-20°C, 在该温度下搅拌 30 分钟。过滤分离固体, 用溶剂混合物洗涤, 干燥。收率 45.3g。产物的固态性质相当于 1 型。

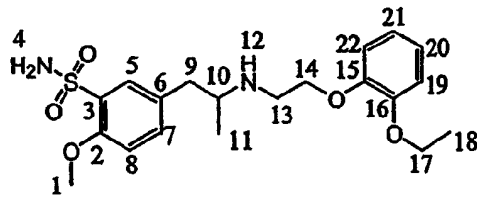
实施例 2C

外消旋坦洛新游离碱的纯化

将坦洛新游离碱(159g) (纯度 94%) 悬浮在甲醇(280ml)/水混合物(280ml)中。将混合物加热至回流, 直至全部原料溶解。加入盐酸(37%, 44g), 将混合物逐渐冷却至 0°C。滤出所生成的晶体, 用冷甲醇(70ml)洗涤。将湿晶体悬浮在甲醇(450ml)中, 将混合物加热至回流。然后加入含水氢氧化钠(2M, 150ml)。将混合物冷却, 加入水(140ml)。滤出所生成的晶体, 用甲醇-水混合物(1:1, 100ml)洗涤, 干燥。得到 117g 结

晶产物(70%, 纯度 99.7%)。产物的固态性质相当于 2 型。

坦洛新游离碱的鉴别



¹H-NMR 光谱:

在 400MHz 下, 在氘代二甲基亚砜中, 在 Bruker Avance-400 上, 在 303.2K 下测量 ¹H-NMR 光谱。

δ	assignment
0.95	(d, 3H, $J_{10,11}=6.3\text{Hz}$, H-11);
1.30	(t, 3H, $J_{17,18}=7.0\text{Hz}$, H-18);
2.48	(dd, 1H, $J_{9,10}=7.3\text{Hz}$, $J_{9,9}=13.4\text{Hz}$, 1 x H-9);
2.77	(dd, 1H, $J_{9,10}=5.3\text{Hz}$, $J_{9,9}=13.4\text{Hz}$, 1 x H-9);
2.90	(m, ~3H, H-10 + H-13);
3.89	(s, 3H, H-1);
4.01	(m, 4H, H-14 + H-17);
6.89	(m, 2H, H-20 + H-21);
6.96	(m, ~2H, H-19 + H-22);
7.01	(bs, 1-2H, H-4);
7.11	(d, 1H, $J_{7,8}=8.6\text{Hz}$, H-8);
7.40	(dd, 1H, $J_{5,7}=2.3\text{Hz}$, $J_{7,8}=8.6\text{Hz}$, H-7);
7.58	(d, 1H, $J_{5,6}=2.3\text{Hz}$, H-5).

¹³C-NMR 光谱:

在 100.6MHz 下, 在氘代二甲基亚砜中, 在 Bruker Avance-400 上, 在 303.2K 下测量 ¹³C-NMR 光谱。

δ	assignment
14.66	(C-18);
19.66	(C-11);
41.25	(C-9);
45.56	(C-13);
53.87	(C-10);
55.92	(C-1);
63.87	(C-17);
69.01	(C-14);

112.32	(C-8);
114.09, 114.68	(C-19, C-22);
120.88, 121.19	(C-20, C-21);
127.96	(C-5);
130.82, 131.09	(C-3, C-6);
134.11	(C-7);
148.38, 148.56	(C-15, C-16);
154.18	(C-2).

实施例 3

用 (-) 樟脑-10-磺酸拆分坦洛新游离碱

将 100mg 外消旋坦洛新游离碱和 58mg (-) 樟脑-10-磺酸溶于 12ml 乙醇，同时加热。使溶液冷却至室温，贮存过夜。滤出所生成的固体，用 1ml 乙醇和 2ml 乙醚洗涤，干燥。

光学纯度 (HPLC)：61.3% 的 R-坦洛新 (-) 樟脑-10-磺酸盐。从乙醇中重结晶后，光学纯度增加至 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 2.0g 外消旋坦洛新游离碱和 1.71g (+) 樟脑-10-磺酸溶于 45ml 甲醇。将溶液缓慢冷却至 4C。过滤收集所生成的晶体。光学纯度 (HPLC)：75% 的 (S)-坦洛新-(+) 樟脑-10-磺酸盐。

使 640mg 产物从 5ml 甲醇中重结晶。放置过夜后，过滤收集所生成的晶体，干燥。光学纯度 (HPLC)：94% 的 (S)-坦洛新-(+) 樟脑-10-磺酸盐。

使 300mg 产物从 3ml 甲醇中重结晶。在 30C 下放置过夜后，过滤收集所生成的晶体，用乙醇洗涤，干燥。光学纯度 (HPLC)：96.5% 的 (S)-坦洛新-(+) 樟脑-10-磺酸盐。

实施例 5

通过采用 (+)-与 (-) 樟脑-10-磺酸的组合的方法拆分外消旋坦洛新碱

a)

将 1200g 外消旋坦洛新游离碱悬浮在 4700ml 甲醇中，将混合物加

热至回流。向混合物加入 682.4g (+)-樟脑-10-磺酸于 4700ml 水中的溶液。将所得混合物加热至回流，在搅拌下让其冷却。在约 45°C 下，有固体开始沉淀出来。将混合物冷却至 20-25°C，在该温度下搅拌 5 小时。滤出结晶性固体，用 200ml 冷(0°C) 甲醇洗涤，干燥。

将固体产物悬浮在 3050ml 50%含水甲醇，加热至回流，在搅拌下让其冷却。有固体开始沉淀（在大约 55°C 下）后，将混合物冷却至 20-25°C，搅拌 5 小时。滤出结晶性产物，用 150ml 冷(0°C) 甲醇洗涤，干燥。收率：693.4g (S)-坦洛新(+)-樟脑-10-磺酸盐。

b)

收集来自两个结晶过程的母液，在搅拌下加入 1020ml 2N NaOH 水溶液，直至混合物为弱碱性(pH 9-10)。将所得坦洛新碱悬液冷却至 0-5°C 达 2 小时，过滤，用水洗涤，干燥。

收率：697.5g 坦洛新游离碱，包含 76%的(R)-对映体。

c)

将所得坦洛新游离碱悬浮在 1920ml 甲醇中，加热至回流。向沸腾着的悬液加入 396.6g (-)樟脑-10-磺酸的 1920ml 水溶液。将反应混合物加热至回流，在搅拌下让其冷却。有固体开始沉淀（大约 35°C）后，将悬液冷却至 20-25°C，搅拌 5 小时。滤出结晶性沉淀，用冷甲醇洗涤，干燥。

收率：806.8g 坦洛新(-)-樟脑-10-磺酸盐，包含 89.7%的(R)-对映体。

d) 粗(R)-坦洛新(-)-樟脑-10-磺酸盐的重结晶

一般工艺：

在搅拌下，将粗(R)-坦洛新(-)-樟脑-10-磺酸盐溶于回流下的 3.5 份（按体积计）50%含水甲醇。使该溶液冷却，直至有固体开始分离，然后冷却至 20-25°C。将混合物搅拌 5 小时，过滤分离固体。将固体用 1.5 份（按体积计）冷(0°C) 甲醇洗涤，干燥。结晶过程重复若干次，得到下列结果：

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

最后的结晶过程的产物的熔点范围为 208 - 211°C, 旋光度为 -17.2° ($c = 0.5$, 在甲醇中)。在 KBr 中的 IR 光谱表现尤其是 1740、1505、1161 或 1044cm^{-1} 的峰。它的本性得到 NMR 光谱的证实。

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 518.3g (R)-坦洛新(-)樟脑-10-磺酸盐(光学纯度 99.8%)溶于 3100ml 50%含水甲醇, 趁热加入 445ml 2N 含水 NaOH。将所得悬液冷却至 0 - 5°C 达 2 小时。滤出固体, 用水洗涤, 干燥。收率: 315g (R)-(-)-坦洛新游离碱, 含有 99.9%的 R-异构体。

在回流下, 将产物溶于 3500ml 50%含水甲醇, 在搅拌下让其冷却至 20 - 25°C。将悬液搅拌 8 小时。滤出固体, 用 500ml 水洗涤, 干燥。收率: 309.11g (R)-(-)-坦洛新游离碱, 包含 99.9%以上的 R-异构体。

实施例 7

(R)-坦洛新游离碱向盐酸(R)-坦洛新的转化

将 309.11g (R)-(-)-坦洛新游离碱悬浮在 1080ml 50%含水甲醇中, 加热至回流, 在搅拌下用 125ml 浓盐酸处理。将所得溶液冷却, 由此有固体结晶出来。将所得悬液冷却至 0 - 5°C 达 1.5 小时。滤出固体产物, 用 500ml 冷(0°C)甲醇洗涤, 干燥。收率: 320g 盐酸(R)-(-)-坦洛新, 包含 99.9%以上的 R-异构体。

上文已描述了本发明, 对本领域技术人员而言将显而易见的是可以有很多方式的变换, 而不背离发明的实质, 所有这类修饰都包括在如权利要求书所阐明的本发明范围内。

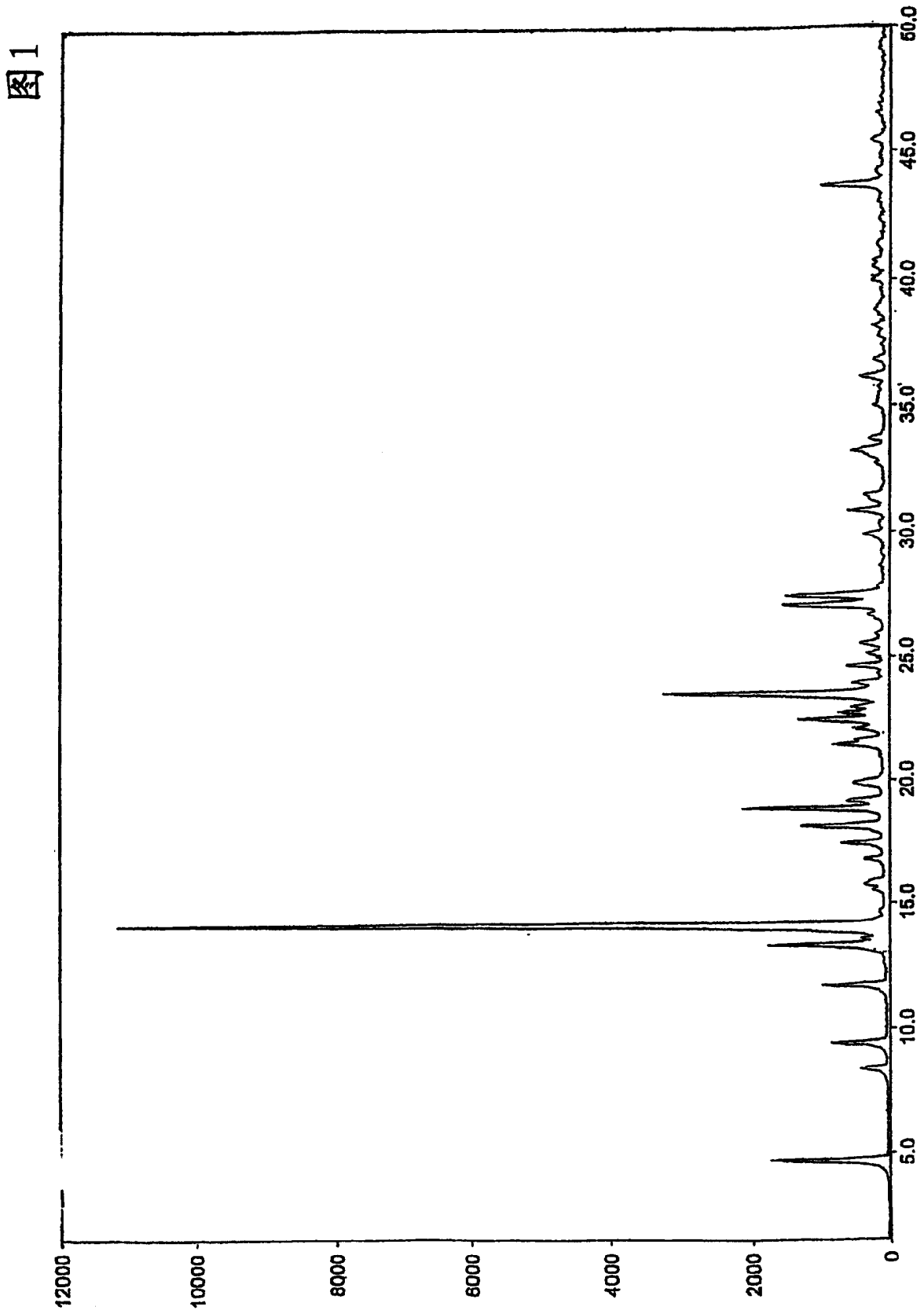


图 2

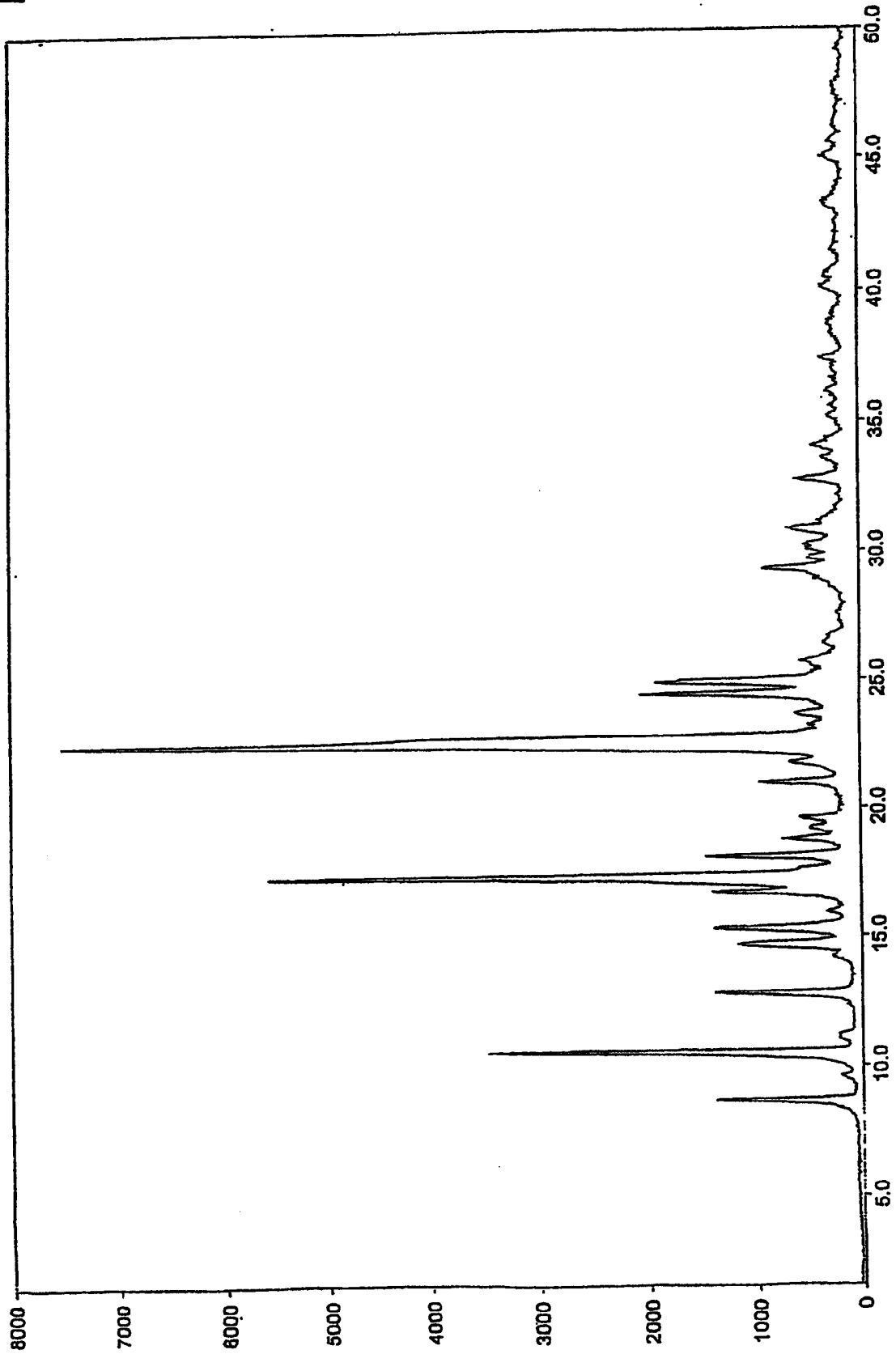


图 3

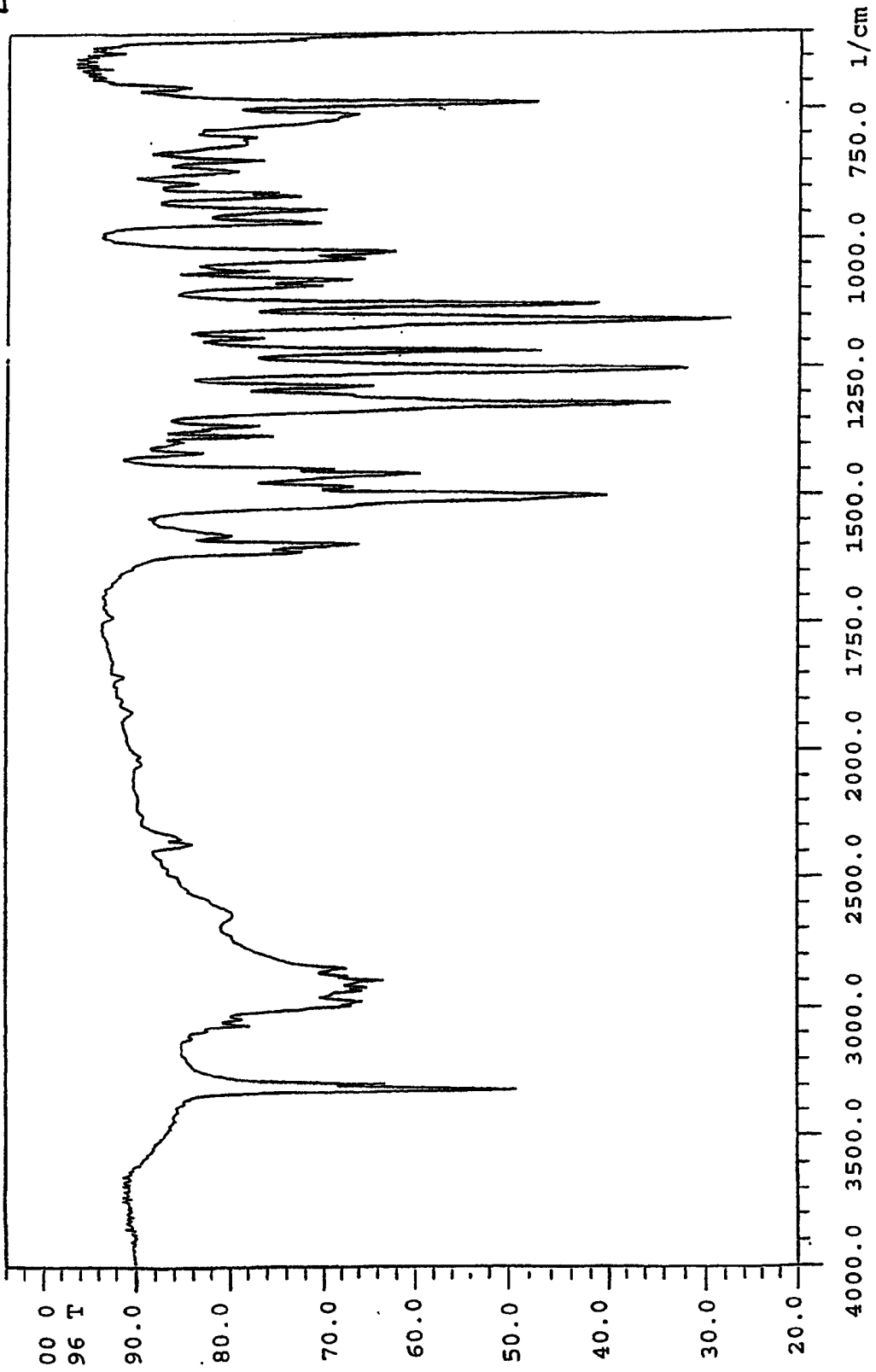


图4

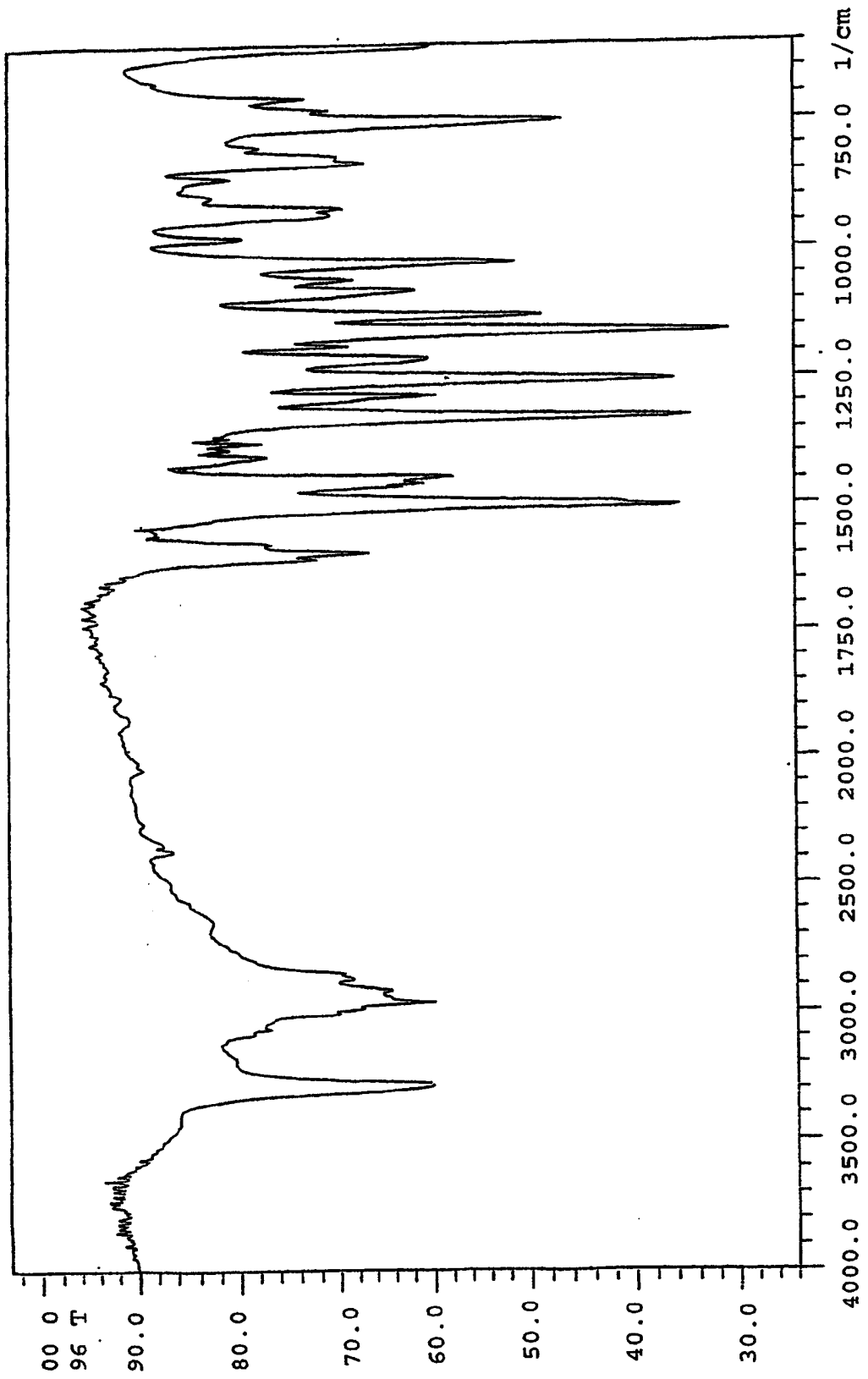


图5

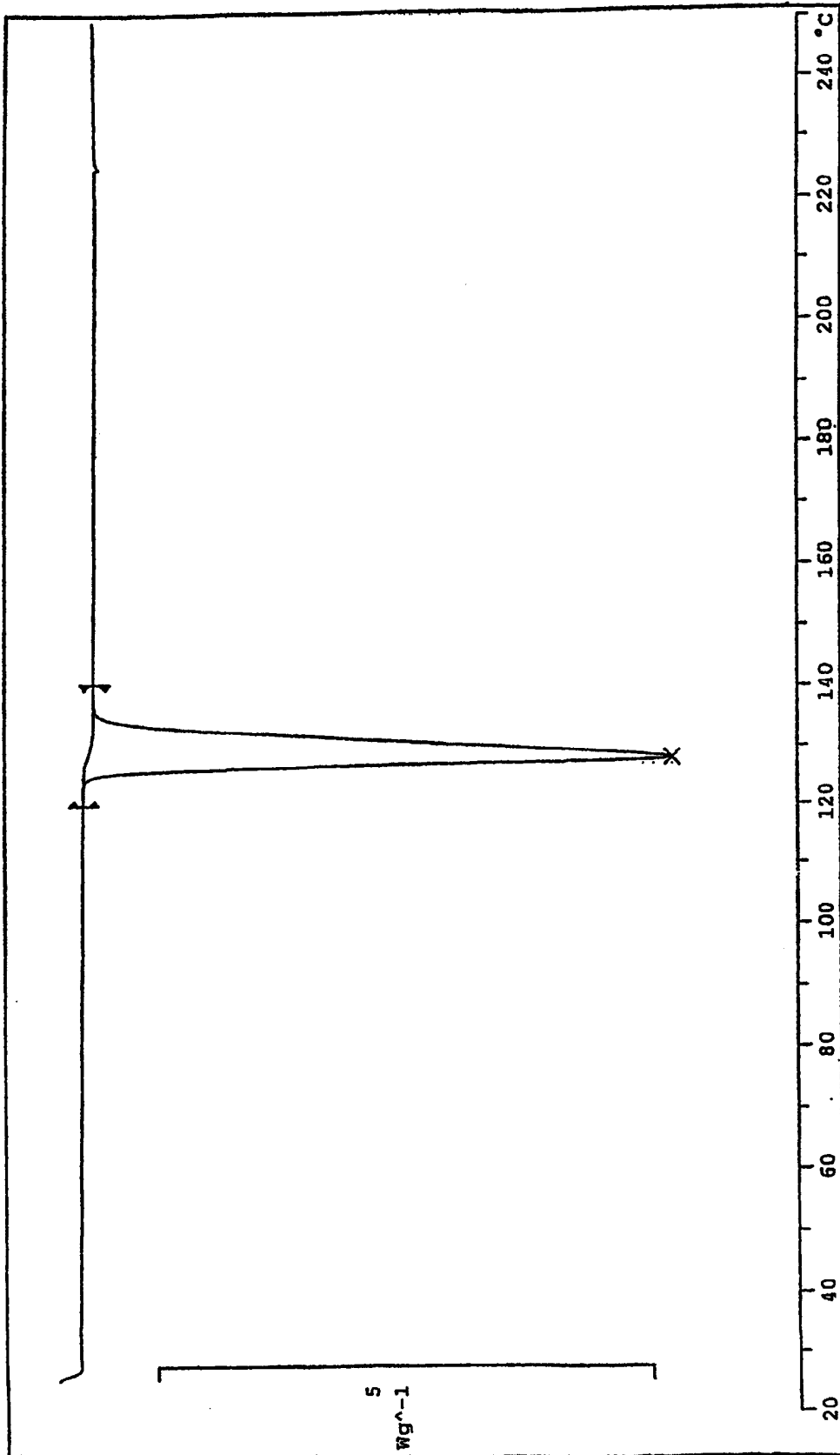


图6

