



(12) 发明专利申请

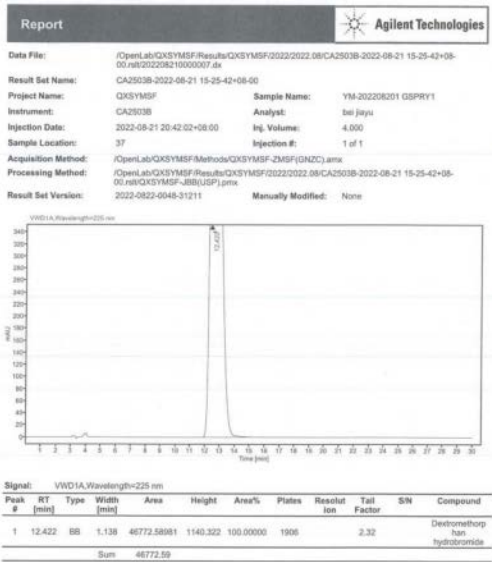
(10) 申请公布号 CN 115557891 A
(43) 申请公布日 2023. 01. 03

(21) 申请号 202211331191.0
(22) 申请日 2022.10.28
(71) 申请人 上海万巷制药有限公司
地址 200540 上海市金山区华创路298号
申请人 启东东岳药业有限公司
(72) 发明人 袁相富 张崇东 赵铭 袁晶伏
费腾 邱绍兵 龙中柱 晏贵刚
张宏森 蔡畅 蔡水洪
(74) 专利代理机构 北京维正专利代理有限公司
11508
专利代理师 何佑英
(51) Int. Cl.
C07D 221/28 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54) 发明名称
一种右美沙芬的制备方法

(57) 摘要
本申请涉及药物合成技术领域,更具体地说,它涉及一种右美沙芬的制备方法。一种右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:将3-右甲氧基吗喃和有机溶剂混合后,得到混合液;将试剂A和试剂B加入混合液中,并在35-55℃进行还原胺化反应1-2h,得到反应液;试剂A包括甲醛或多聚甲醛;试剂B包括甲酸、甲酸烷基酯、甲酸钠或甲酸铵;向反应液中加入水,并调节反应液pH值>11;反应液静置分相,收集有机相,并调节有机相pH值为2-3,有机相静置1-2h,抽滤,收集固体,即得右美沙芬。本申请通过一步还原胺化反应,便可合成得到高收率和高纯度的右美沙芬,具有右美沙芬制备成本低,适合工业化生产的效果。



1.一种右美沙芬的制备方法,其特征在于,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃和有机溶剂混合后,得到混合液;将试剂A和试剂B加入混合液中,并在35-55℃进行还原胺化反应1-2h,得到反应液;

所述试剂A包括甲醛或多聚甲醛；

所述试剂B包括甲酸、甲酸烷基酯、甲酸钠或甲酸铵；

第二步:向反应液中加水,并调节反应液pH值 >11 ;反应液静置分相,收集有机相,并调节有机相pH值为2-3,有机相静置1-2h,抽滤,收集固体,即得右美沙芬;

上述右美沙芬的制备路线如下:



2.根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法,其特征在于,所述第一步中,所述甲酸烷基酯包括甲酸甲酯和甲酸乙酯。

3. 根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第一步中, 有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、甲酸乙酯中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第一步中, 在40-55℃进行还原胺化反应1-2h。

5. 根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第一步中, 3-右甲氧基吗喃、试剂A和试剂B的摩尔比为1mol:(1-5):(1-5)mol。

6. 根据权利要求5所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第一步中, 3-右甲氧基吗喃、试剂A和试剂B的摩尔比为 $1\text{mol}:(2-4.2):(2-4.2)\text{mol}$ 。

7. 根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第一步中, 3-右甲氧基吗喃和有机溶剂按质量比1:(1-10)混合。

8. 根据权利要求1所述的右美沙芬的制备方法, 其特征在于, 所述第二步中, 采用盐酸、硫酸、氢溴酸或甲酸调节有机相pH值为2-3。

一种右美沙芬的制备方法

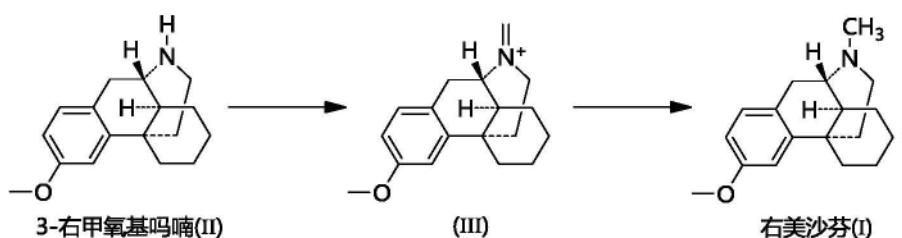
技术领域

[0001] 本申请涉及药物合成技术领域,更具体地说,它涉及一种右美沙芬的制备方法。

背景技术

[0002] 右美沙芬(Dextromethophan)是许多非处方感冒物和咳嗽药物中用于预防咳嗽的活性成分之一,将其用于制备镇咳或止咳药物,可用于治疗感冒、急性或慢性支气管炎、支气管哮喘和咽喉炎等其他上呼吸道感染导致的咳嗽。

[0003] 右美沙芬的制备方法在文献和专利上都有报道。目前,右美沙芬大多通过如下路线合成:



上述合成路线中,先采用3-右甲氧基吗喃与甲醛或甲酸反应生成3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺(上述路线中的III),然后再采用还原剂或者催化加氢,将亚胺还原成甲基,最终合成得到右美沙芬。

[0004] 然而,在上述合成路线中,将3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺中的亚胺还原成甲基时,需要采用价格比较昂贵的硼氢化钠、硼氢化钾等还原剂进行还原反应;采用催化加氢进行还原反应时,采用的氢气属于易制爆气体,反应比较危险。因此,上述合成路线,存在右美沙芬合成成本高以及不利于工业化生产的问题。

发明内容

[0005] 为了降低右美沙芬合成成本,提高右美沙芬的工业化生产效率,本申请提供一种右美沙芬的制备方法。

[0006] 本申请提供一种右美沙芬的制备方法,采用如下的技术方案:

一种右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃和有机溶剂混合后,得到混合液;将试剂A和试剂B加入混合液中,并在35-55℃进行还原胺化反应1-2h,得到反应液;

所述试剂A包括甲醛或多聚甲醛;

所述试剂B包括甲酸、甲酸烷基酯、甲酸钠或甲酸铵;

第二步:向反应液中加水,并调节反应液pH值>11;反应液静置分相,收集有机相,并调节有机相pH值为2-3,有机相静置1-2h,抽滤,收集固体,即得右美沙芬;

上述右美沙芬的制备路线如下:



[0007] 通过采用上述技术方案,由于采用3-右甲氧基吗喃为原料,通过Eschweiler-Clarke还原胺化反应一步反应即可得到右美沙芬,显著的提高右美沙芬的合成效率。同时,本申请制备方法中采用的原料容易采购,价格低廉,并且原料不属于易燃易爆产品。因此,本申请右美沙芬的制备方法,不仅降低了右美沙芬的制备成本,还提高了右美沙芬的工业化生产效率,最终所得右美沙芬的收率和纯度均高达99%以上。

[0008] 优选的,所述第一步中,所述甲酸烷基酯包括甲酸甲酯和甲酸乙酯。

[0009] 优选的,所述第一步中,有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、甲酸乙酯中的一种或多种。

[0010] 优选的,所述第一步中,在40-55℃进行还原胺化反应1-2h。

[0011] 通过采用上述技术方案,优化反应温度,可进一步提高右美沙芬的收率。

[0012] 优选的,所述第一步中,3-右甲氧基吗喃、试剂A和试剂B的摩尔比为1mol:(1-5):(1-5)mol。

[0013] 通过采用上述技术方案,三种原料按上述摩尔比进行投料,并在35-55℃进行还原胺化反应1-2h,所得的右美沙芬的纯度和收率均高达99%以上。

[0014] 优选的,所述第一步中,3-右甲氧基吗喃、试剂A和试剂B的摩尔比为1mol:(2-4.2):(2-4.2)mol。

[0015] 通过采用上述技术方案,三种原料按上述摩尔比进行投料反应,各原料的转化率较高,且试剂A和试剂B的投料量相对较少,有利于进一步降低右美沙芬的制备成本。

[0016] 优选的,所述第一步中,3-右甲氧基吗喃和有机溶剂按质量比1:(1-10)混合。

[0017] 优选的,所述第二步中,采用盐酸、硫酸、氢溴酸或甲酸调节有机相pH值为2-3。

[0018] 通过采用上述技术方案,采用上述四种酸调节pH值,所得右美沙芬所成盐型较好,便于收集,更适合工业化生产。

[0019] 综上所述,本申请具有以下有益效果:

本申请采用3-右甲氧基吗喃与甲醛或多聚甲醛以及与甲酸、甲酸烷基酯或甲酸盐在35-55℃进行还原胺化反应,仅需一步便可合成得到高收率和高纯度的右美沙芬;因此,相较于现有技术中右美沙芬的制备方法,采用本申请的方法制备右美沙芬的成本更低,也更适合工业化生产。

附图说明

[0020] 图1是本申请右美沙芬的手性HPLC分析图谱。

具体实施方式

[0021] 以下结合附图和实施例对本申请作进一步详细说明。

实施例

[0022] 实施例1

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0023] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和甲苯(80mL)混合后,得到混合液;将38%甲醛水溶液(11.0g,0.241mol)加入混合液中,然后在50-55℃,再滴加甲酸(6.6g,0.241mol),1h滴完,并在50-55℃反应2h,得到反应液。

[0024] 本申请实施例中,3-右甲氧基吗喃,CAS号为1531-23-3。

[0025] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为38%甲醛水溶液,试剂B为甲酸。

[0026] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置1h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加氢溴酸(27.36g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(42.49g)。

[0027] 经检测,白色固体为3-甲氧基-17-甲基-吗啡喃 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%,收率99.9%。

[0028] 参照图1,3-甲氧基-17-甲基-吗啡喃为右旋异构体,也即右美沙芬。

[0029] 实施例2

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0030] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和二甲苯(250mL)混合后,得到混合液;将38%甲醛水溶液(22.0g,0.482mol)加入混合液中,然后在50-55℃,再滴加甲酸(13.2g,0.482mol),1h滴完,并在35-40℃反应2h,得到反应液。

[0031] 本申请实施例中,有机溶剂为二甲苯,试剂A为38%甲醛水溶液,试剂B为甲酸。

[0032] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置2h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加浓盐酸(13.7g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用二甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(42.49g)。

[0033] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%, 收率99.6%。

[0034] 实施例3

一种右美沙芬的制备方法, 制备路线如下:



[0035] 上述右美沙芬的制备方法, 包括如下制备步骤:

第一步: 将3-右甲氧基吗喃 (30.0g, 0.116mol) 和甲苯 (120mL) 混合后, 得到混合液; 将38% 甲醛水溶液 (5.30g, 0.116mol) 加入混合液中, 然后在50-55℃, 再滴加甲酸 (5.33g, 0.116mol), 1h滴完, 并在50-55℃反应1h, 得到反应液。

[0036] 本申请实施例中, 有机溶剂为甲苯, 试剂A为38% 甲醛水溶液, 试剂B为甲酸。

[0037] 第二步: 将反应液冷却至20-25℃, 向反应液中加水 (68mL), 并采用30% 氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11; 反应液静置1h分相, 收集有机相, 并采用水 (68mL) 洗涤有机相一次; 然后向有机相中滴加氢溴酸 (34.56g), 调节有机相pH值=2-3; 有机相静置1h, 抽滤, 采用甲苯 (50mL) 洗涤滤饼, 将滤饼在85℃烘干2h, 得到白色固体 (42.42g)。

[0038] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%, 收率99.5%。

[0039] 实施例4

一种右美沙芬的制备方法, 制备路线如下:



[0040] 上述右美沙芬的制备方法, 包括如下制备步骤:

第一步: 将3-右甲氧基吗喃 (30.0g, 0.116mol) 和甲苯 (34.4mL) 混合后, 得到混合液; 将多聚甲醛 (43.4g, 0.482mol) 加入混合液中, 然后在40-45℃, 再滴加甲酸 (13.2g, 0.482mol), 1h滴完, 并在40-45℃进行还原胺化2h, 得到反应液。

[0041] 本申请实施例中, 有机溶剂为甲苯, 试剂A为多聚甲醛, 分子量为90.08, CAS号为30525-89-4, 试剂B为甲酸。

[0042] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置2h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加硫酸(11.36g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(42.14g)。

[0043] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%, 收率99.8%。

[0044] 实施例5

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0045] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g, 0.116mol)和二氯甲烷(120mL)混合后,得到混合液;将多聚甲醛(12.6g, 0.139mol)加入25℃的混合液中,然后在45-50℃,再滴加甲酸铵(3.76g, 0.139mol), 1h加完,并在45-50℃反应2h,得到反应液。

[0046] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为多聚甲醛,分子量为90.08, CAS号为30525-89-4, 试剂B为甲酸铵。

[0047] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置1h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加甲酸(10.67g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用二氯甲烷(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在45℃烘干2h,得到白色固体(36.17g)。

[0048] 经检测白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%, 收率99.6%。

[0049] 实施例6

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0050] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和甲苯(150mL)混合后,得到混合液;将多聚甲醛(52.24g,0.58mol)加入25℃的混合液中,然后在50-55℃,再滴加甲酸甲酯(34.82g,0.58mol),1h滴完,并在50-55℃反应2h,得到反应液。

[0051] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为多聚甲醛,分子量为90.08,CAS号为30525-89-4,试剂B为甲酸甲酯。

[0052] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(50mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置2h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加氢溴酸(27.84g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(42.94g)。

[0053] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9%, 收率99.9%。

[0054] 对本申请实施例1-6进行分析可知,本申请实施例1-6中,各步骤采用原料及其摩尔量、右美沙芬的纯度和收率如下表所示。

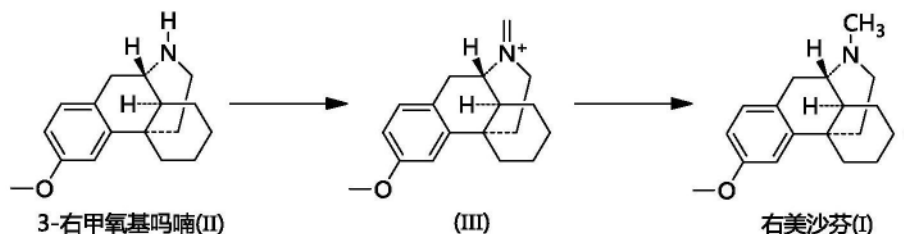
组别 原料		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
3-右甲氧基吗喃		0.116mol	0.116mol	0.116mol	0.116mol	0.116mol	0.116mol
试剂 A	38%甲醛 水溶液	0.241mol	0.482mol	0.116mol	/	/	/
	多聚甲醛	/	/	/	0.482mol	0.139mol	0.58mol
试剂 B	甲酸	0.241mol	0.482mol	0.116mol	0.482mol	/	/
	甲酸甲酯	/	/	/	/	/	0.58mol
	甲酸铵	/	/	/	/	0.139mol	/
有机 溶剂	甲苯	80mL	/	120mL	34.4mL	/	150mL
	二甲苯	/	250mL	/	/	/	/
	二氯甲烷	/	/	/	/	120mL	/
酸	氢溴酸	27.36g	/	34.56g	/	/	27.84g
	浓盐酸	/	13.7g	/	/	/	/
	硫酸	/	/	/	11.36g	/	/
	甲酸	/	/	/	/	10.67g	/
右 美 沙 芬	纯度	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
	收率	99.9%	99.6%	99.5%	99.8%	99.6%	99.9%

[0055] 通过对上表进行数据分析可知,本申请实施例1-6右美沙芬的制备方法制备所得的右美沙芬,纯度均高达99.9%,收率均高达99%以上。

[0056] 对比例

对比例1

一种右美沙芬的制备方法,合成路线如下:



[0057] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

将3-右甲基吗喃 (25.7g, 0.1mol)、40%甲醛水溶液 (15.0g, 0.2mol) 和甲醇 (200mL) 混合后,室温 (20-25℃) 搅拌反应12h,得到含有3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺(式

(III)) 的反应液。

[0058] 将含有3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺(式(III)中间体)的反应液转入氢化反应釜中,并加入雷尼镍(3g),然后在室温(20-25℃)和2-4公斤的氢气压力条件下,进行催化加氢反应4h,得到反应液。

[0059] TLC(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.6)检测反应液中的3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺(式(III)中间体)反应完全。将反应液过滤,回收催化剂,滤液减压浓缩至无溶剂残留,所得固体采用甲醇重结晶后,得到白色固体(22.5g)。

[0060] 经检测,白色固体为右美沙芬^[1H NMR (D₂O, 500MHz) : 1.03 (1H, m, H-10) , 1.16 (1H, m, H-12) , 1.37 (2H, m, H-11, H-13) , 1.56 (2H, m, H-10, H-12) , 1.64 (2H, m, H-11, H-15) , 1.88 (1H, td, H-15) , 2.01 (1H, m, H-9) , 2.48 (1H, d, H-13) , 2.71 (1H, td, H-16) , 2.90 (3H, s, H-17) , 3.18 (3H, m, H-7, H-16) , 3.66 (1H, s, H-8) , 3.83 (3H, s, H-18) , 6.92 (1H, dd, H-2) , 6.98 (1H, d, H-4) , 7.24 (1H, d, H-1)],纯度95.0%,收率83.0%。

[0061] 对比例2

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0062] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和甲苯(80mL)混合后,得到混合液;将38%甲醛水溶液(11.0g,0.241mol)加入25℃的混合液中,然后在20-25℃,再滴加甲酸(6.6g,0.241mol),1h滴完,并在20-25℃反应2h,得到反应液。

[0063] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为38%甲醛水溶液,试剂B为甲酸。

[0064] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置1h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加氢溴酸(27.84g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(36.50g)。

[0065] 经检测,白色固体为右美沙芬^[1H NMR (D₂O, 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)],纯度99.9%,收率85.0%。

[0066] 对比例3

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0067] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和甲苯(80mL)混合后,得到混合液;将38%甲醛水溶液(11.0g,0.241mol)加入75℃的混合液中,然后在70-75℃,再滴加甲酸(6.6g,0.241mol),1h滴完,并在70-75℃反应2h,得到反应液。

[0068] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为38%甲醛水溶液,试剂B为甲酸。

[0069] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置1h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加氢溴酸(27.84g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(40.79g)。

[0070] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d, H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度99.9, 收率95%。

[0071] 对比例4

一种右美沙芬的制备方法,制备路线如下:



[0072] 上述右美沙芬的制备方法,包括如下制备步骤:

第一步:将3-右甲氧基吗喃(30.0g,0.116mol)和甲苯(80mL)混合后,得到混合液;将38%甲醛水溶液(11.0g,0.241mol)加入25℃的混合液中,40℃保温1h,再加入硼氢化钾(13.0g,0.241mol),1h加完,并在50-55℃反应2℃,得到反应液。

[0073] 本申请实施例中,有机溶剂为甲苯,试剂A为38%甲醛水溶液,试剂B为硼氢化钾。

[0074] 第二步:将反应液冷却至20-25℃,向反应液中加水(68mL),并采用30%氢氧化钠水溶液调节反应液pH值>11;反应液静置1h分相,收集有机相,并采用水(68mL)洗涤有机相一次;然后向有机相中滴加氢溴酸(27.84g),调节有机相pH值=2-3;有机相静置1h,抽滤,采用甲苯(50mL)洗涤滤饼,将滤饼在85℃烘干2h,得到白色固体(36.48g)。

[0075] 经检测,白色固体为右美沙芬 [^1H NMR (D_2O , 500MHz): 1.03 (1H, m, H-10), 1.16 (1H, m, H-12), 1.37 (2H, m, H-11, H-13), 1.56 (2H, m, H-10, H-12), 1.64 (2H, m, H-11, H-15), 1.88 (1H, td, H-15), 2.01 (1H, m, H-9), 2.48 (1H, d, H-13), 2.71 (1H, td, H-16), 2.90 (3H, s, H-17), 3.18 (3H, m, H-7, H-16), 3.66 (1H, s, H-8), 3.83 (3H, s, H-18), 6.92 (1H, dd, H-2), 6.98 (1H, d,

H-4), 7.24 (1H, d, H-1)], 纯度98.0%, 收率85.0%。

[0076] 对本申请对比例1-4进行分析可知, 本申请对比例1-4中, 所得右美沙芬的纯度和收率如下表所示。

组别		实施例 1	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
原料						
右美	纯度	99.9%	95.0%	99.9%	99.9%	98.0%
沙芬	收率	99.9%	83.0%	85.0%	95.0%	85.0%

[0077] 通过对上表进行数据分析可知:

本申请实施例1采用3-右甲氧基吗喃和羰基化合物进行还原胺化反应合成右美沙芬, 相较于对比例1先采用3-右甲氧基吗喃(II)与羰基化合物反应生成3-右甲氧基吗喃-N-亚甲基胺(III), 然后再采用催化加氢还原合成所得的右美沙芬, 本申请所得右美沙芬的纯度和收率均明显提高。由此表明, 采用本申请右美沙芬的制备方法制备右美沙芬, 可显著的提高右美沙芬的产率和收率, 并且可一步制备右美沙芬, 有利于降低右美沙芬的制备成本, 以及提高右美沙芬的工业化生产效率。

[0078] 本申请实施例1的第一步制备步骤中, 还原胺化反应的温度为50-55℃, 相较于对比例2的第一步制备步骤中, 还原胺化反应的温度为20-25℃, 以及相较于对比例3的第一步制备步骤中, 还原胺化反应的温度为70-75℃, 本申请所得右美沙芬的纯度和收率均明显提高。由此表明, 在本申请右美沙芬的制备方法中, 还原胺化反应的温度为35-55℃, 可显著的提高右美沙芬的产率和收率。

[0079] 本申请实施例1的第一步制备步骤中, 还原胺化反应采用的试剂A为38%甲醛水溶液, 试剂B为甲酸, 相较于对比例4的第一步制备步骤中, 试剂A为38%甲醛水溶液, 试剂B为硼氢化钾, 右美沙芬的产率和收率均明显提高。由此表明, 在本申请右美沙芬的制备方法中, 试剂A包括甲醛或多聚甲醛, 试剂B包括甲酸、甲酸烷基酯或甲酸盐, 可显著的提高右美沙芬的产率和收率。

[0080] 本具体实施例仅仅是对本申请的解释, 其并不是对本申请的限制, 本领域技术人员在阅读完本说明书后可以根据需要对本实施例做出没有创造性贡献的修改, 但只要在本申请的权利要求范围内都受到专利法的保护。

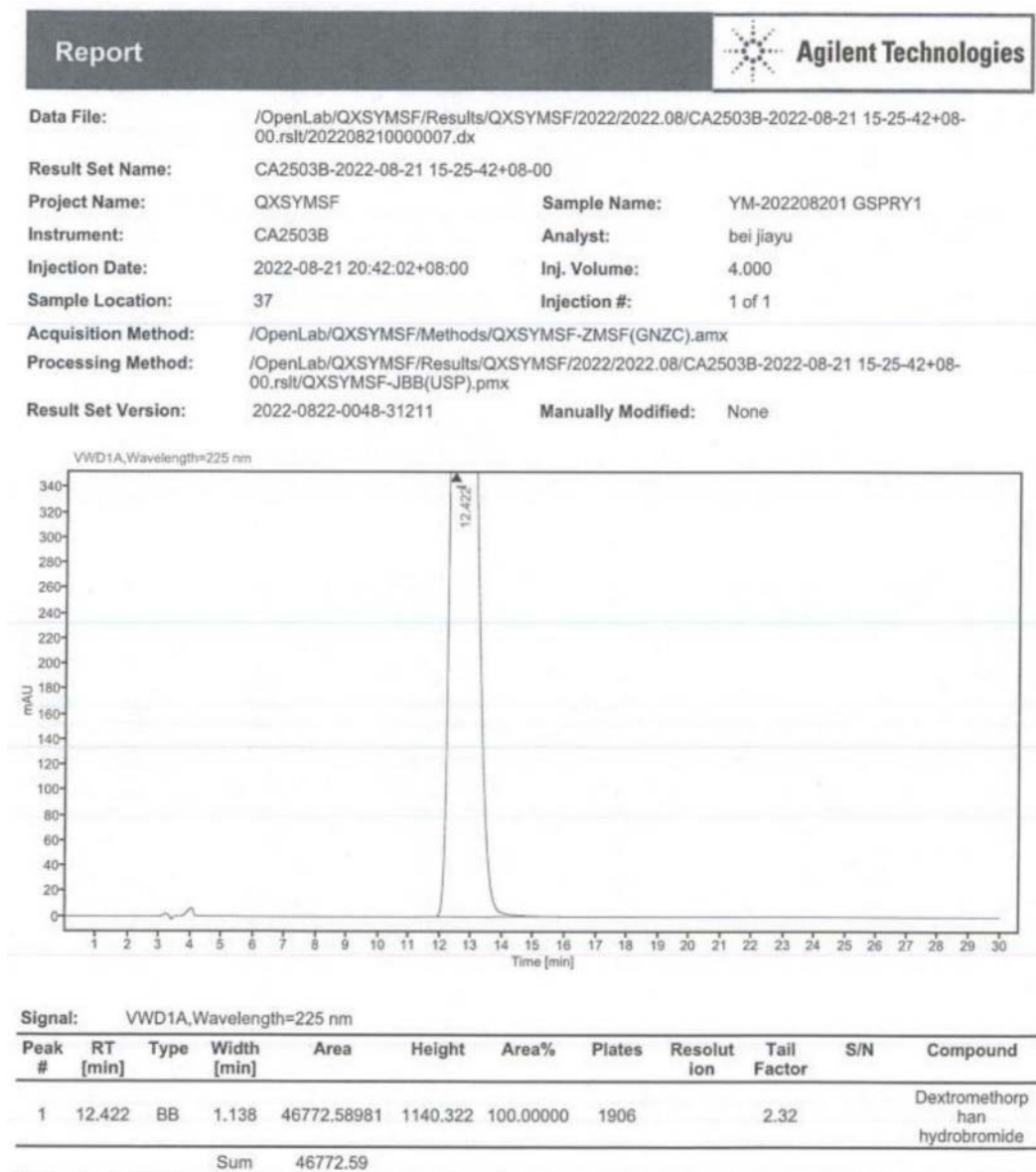


图1