



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107325039 A

(43)申请公布日 2017. 11. 07

(21)申请号 201610280758.4

(22)申请日 2016.04.29

(71)申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路1320  
号

申请人 中国医药工业研究总院

(72)发明人 张福利 张杰 杨哲洲 张林

陈灵灵 王政文 高升华

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦 王卫彬

(51)Int.Cl.

C07D 211/34(2006.01)

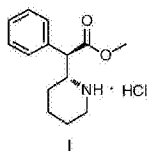
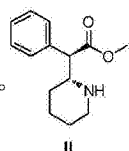
权利要求书1页 说明书6页

### (54)发明名称

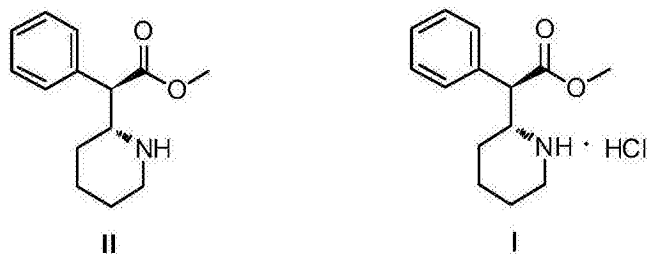
一种盐酸右哌甲酯的制备方法

### (57)摘要

本发明公开了一种盐酸右哌甲酯的制备方法。本发明的制备方法包括如下步骤：在溶剂中，将如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐与HCl进行成盐反应，即可；其中，所述的无机酸或有机酸的pKa值大于盐酸。本发明的制备方法避免了现有方法中水解及潜在酯交换副反应的发生，进一步提高了收率，简化了反应操作，更适合于工业化生产。



1. 一种如式I所示化合物盐酸右哌甲酯的制备方法,其特征在于,其包括如下步骤:在溶剂中,将如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐与HCl进行成盐反应,即可;其中,所述的无机酸或有机酸的pKa值大于盐酸;



2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的如式II所示化合物的有机酸盐中,所述的有机酸选自醋酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、甲磺酸、马来酸、(R)-联萘酚磷酸酯、D-酒石酸、D-二苯甲酰酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、(-)-薄荷氧基乙酸和D-扁桃酸中的一种或多种。

3. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的成盐反应的溶剂选自醇类溶剂、乙腈和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种;较佳地,所述的成盐反应的溶剂选自甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。

4. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的成盐反应中,所述的溶剂与所述的如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐的体积质量比为5~10mL/g;较佳地,所述的体积质量比为10mL/g。

5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的HCl以氯化氢气体、盐酸或氯化氢的有机溶液的形式参与所述的成盐反应,较佳地为盐酸,更佳地为质量分数为10~37%的盐酸,进一步更佳地为质量分数为20~37%的盐酸,最佳地为质量分数为37%的盐酸。

6. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的如式II所示化合物与所述的HCl的摩尔比为1:1~1:2,较佳地为1:1.1~1:1.6。

7. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的成盐反应的反应温度为20~90℃,较佳地为40~70℃。

8. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的成盐反应的反应时间为0.5~2h,较佳地为0.5~1h。

9. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的制备方法包括如下步骤:先将如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐完全溶解于所述的溶剂中,再加入所述的HCl;其中,所述的溶解通过升温来实现,较佳地将体系升温至50~60℃来溶解;当所述的HCl为盐酸时,较佳地以滴加方式加入体系;

和/或,所述的制备方法还包括如下后处理过程:在反应结束后降温至20~25℃,加入醚类溶剂搅拌1~2h,过滤,即可;其中,所述的醚类溶剂较佳地为异丙醚、乙醚和甲基叔丁基醚中的一种或多种;所述的醚类溶剂与所述的如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐的体积质量比较佳地为10~30mL/g,更佳地为20mL/g。

10. 如权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述的制备方法在后处理结束后还包含产品重结晶或打浆纯化。

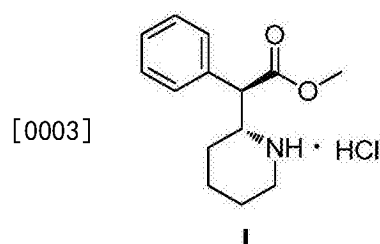
## 一种盐酸右哌甲酯的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及医药合成技术领域,尤其涉及一种盐酸右哌甲酯的制备方法。

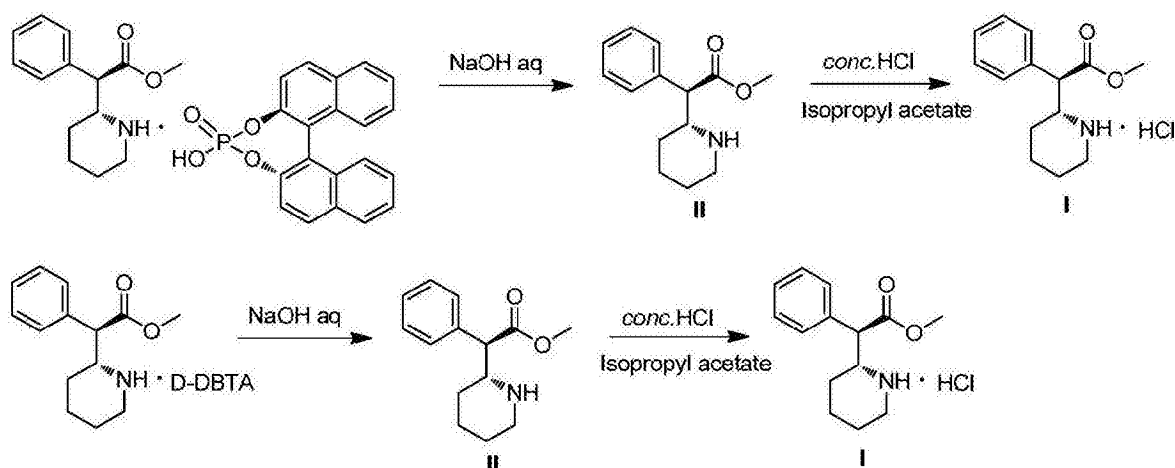
## 背景技术

[0002] 盐酸右哌甲酯(英文名:Demethylphenidate Hydrochloride)属中枢兴奋药,直接兴奋延脑呼吸中枢,作用较温和,用于治疗6岁以上儿童注意力缺陷障碍。盐酸右哌甲酯的结构如下式I所示:

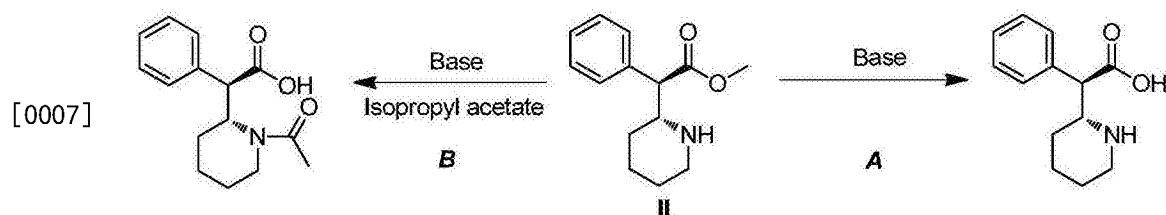


[0004] 现有文献报道的盐酸右哌甲酯合成路线主要有以下两条,分别由专利US6162919和US6100401所公开,其具体路线分别如下所示:

[0005]



[0006] 其中,路线1(参见US6162919)收率为93.19%;路线2(参见US6100401)收率为96.25%。由上述合成路线可知,这两种合成方法均需经过两步反应,步骤较为繁琐。并且,上述两条路线都是经过碱(如式II所示化合物)游离后再成盐两步反应制得盐酸右哌甲酯,在碱游离过程中会无法避免发生酯水解(如下式中途径A);以及潜在酯交换杂质的产生(如下式中途径B)。



[0008] 因此,开发一种能够避免上述如水解及潜在酯交换的副反应、反应收率更高、反应

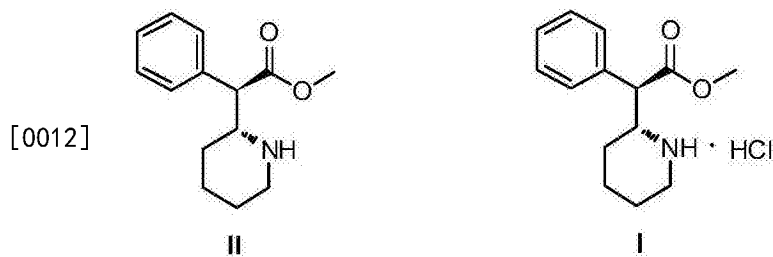
操作更为简便、并更适合于工业化生产的盐酸右哌甲酯的制备方法是十分必要的。

## 发明内容

[0009] 本发明所解决的技术问题是为了克服现有技术中制备盐酸右哌甲酯时可能发生水解及潜在酯交换等副反应,并且为了进一步提高收率,简化反应操作,从而提供了一种与现有技术不同的盐酸右哌甲酯的制备方法。本发明的方法避免了水解及潜在酯交换副反应的可能,进一步提高了收率,简化了反应操作,更适合于工业化生产。

[0010] 本发明采用下述技术方案来解决上述技术问题:

[0011] 本发明提供了一种如式I所示化合物盐酸右哌甲酯的制备方法,其包括如下步骤:在溶剂中,将如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐与HCl进行成盐反应,即可;其中,所述的无机酸或有机酸的pKa值大于盐酸;



[0013] 本发明中,如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐较佳地为如式II所示化合物的有机酸盐,其中,所述的有机酸为各种手性和非手性的有机酸;较佳地,所述的有机酸为本领域常规用作拆分试剂的有机酸。所述的有机酸可选自醋酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、甲磺酸、马来酸、(R)-联苯酚磷酸酯、D-酒石酸、D-二苯甲酰酒石酸(D-DBTA)、D-二对甲基苯甲酰酒石酸(D-DTTA)、(-)-薄荷氧基乙酸和D-扁桃酸中的一种或多种。

[0014] 本发明中,所述的成盐反应的溶剂可为本领域进行此类成盐反应常规所用;较佳地,本发明所述的成盐反应的溶剂选自醇类溶剂、乙腈和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种,其中,所述的醇类溶剂为本领域常规所述,包括甲醇、乙醇或异丙醇等;更佳地,所述的成盐反应的溶剂选自甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。

[0015] 本发明中,所述的成盐反应的溶剂的用量为本领域进行此类成盐反应常规所用;较佳地,所述的成盐反应中,所述的溶剂与所述的如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐的体积质量比为5~10(mL/g,V/W);更佳地,所述的体积质量比为10(mL/g,V/W)。

[0016] 本发明中,所述的HCl为本领域可作为氯化氢参与化学反应的氯化氢的各种化学形态,如氯化氢气体、盐酸或氯化氢的有机溶液等;较佳地,本发明采用盐酸参与反应;更佳地,所述的盐酸的质量分数为10~37%,进一步更佳地为20~37%,最佳地为37%。

[0017] 本发明中,所述的式II所示化合物与所述的HCl的摩尔比可为本领域此类成盐反应常规所用;较佳地,本发明中所述的式II所示化合物与所述的HCl的摩尔比为1:1~1:2,更佳地为1:1.1~1:1.6。本发明中,HCl的摩尔量是指作为参与反应的含有氯化氢的各种化学形态的物质中氯化氢的摩尔量;例如,当本发明采用盐酸水溶液参与反应时,所述的HCl的摩尔量是指所述的盐酸水溶液中氯化氢的摩尔量。

[0018] 本发明中,所述的成盐反应的温度可为本领域此类成盐反应常规所用;较佳地,所述的成盐反应的温度为20~90℃,更佳地为40~70℃。

[0019] 本发明中,所述的制备方法中所述的成盐反应可按照本领域中此类成盐反应的常规操作进行;较佳地,所述的制备方法包括如下步骤:先将如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐完全溶解于所述的溶剂中,再加入所述的HCl;其中,所述的溶解可通过升温来实现,更佳地,将体系升温至50~60℃来溶解。当所述的HCl为盐酸时,更佳地以滴加方式加入体系。

[0020] 本发明中,所述的成盐反应的反应时间按照本领域中常规测试方法(如TLC或HPLC)确定;较佳地,所述的反应时间为0.5~2h,更佳地为0.5~1h。

[0021] 本发明中,所述的制备方法较佳地还包括后处理过程,所述的后处理可参照本领域中此类成盐反应的常规后处理操作进行;较佳地,所述的后处理过程为:在反应结束后降温至20~25℃,加入醚类溶剂搅拌1~2h,过滤,即可。

[0022] 其中,所述的醚类溶剂较佳地为异丙醚、乙醚和甲基叔丁基醚中的一种或多种。所述的醚类溶剂的用量为本领域进行常规后处理的常规用量;较佳地,所述的醚类溶剂与所述的如式II所示化合物的无机酸盐或有机酸盐的体积质量比为10~30(mL/g,V/W),更佳地,所述的体积质量比为20(mL/g,V/W)。

[0023] 本发明中,所述的制备方法在所述的后处理结束后还可包含产品精制过程,所述的精制可采用本领域常规的化学纯化方法,如将产品进行重结晶或打浆纯化。

[0024] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0025] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0026] 本发明的积极进步效果在于:本发明的制备方法可通过一步成盐反应直接制得盐酸右哌甲酯,避免了因如式II所示化合物在碱液中游离而可能发生的水解及潜在酯交换等副反应,不会出现水解杂质以及酯交换杂质;且制得的产品收率 $\geq 96.5\%$ ,化学纯度(HPLC) $>99\%$ ,手性纯度 $>99.9\%$ ;本发明的制备方法进一步还简化了操作,更易于工业化生产。

## 具体实施方式

[0027] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0028] 如无特别说明,本发明下述实施例中,所述的右哌甲酯(如式II所示化合物)与各类酸形成的有机盐中,所述的右哌甲酯的手性纯度均 $>99\%$ ,其手性测定条件与本发明中产物手性测定条件相同。

[0029] 实施例1

[0030] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入3.50g(5.92mmol)右哌甲酯的D-DBTA的有机盐、20mL异丙醇,升温至50℃溶清,滴加入0.8mL(6.67mmol)37%盐酸,于50℃下反应1h。反应结束后降温至25℃,加入40mL异丙醚搅拌1h。过滤,得类白色固体1.54g,收率96.5%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0031] 产品相关数据:HPLC纯度 $>99\%$ ;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z=234.2([M+H]^+)$ ;  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$ : $\delta=1.33\sim 1.85(\text{m}, 6\text{H}), 3.09(\text{dt}, J=3.13, 10.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.67(\text{s}, 3\text{H}), 3.83(\text{t}, 3\text{H}), 3.95\sim 3.97(\text{d}, 1\text{H}), 7.25\sim 7.43(\text{m}, 5\text{H}), 16(\text{m}, 1\text{H})$ ;手性纯度 $>99.9\%$

(Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0032] 实施例2

[0033] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(8.87mmol)右哌甲酯的D-DTTA的有机盐、25mL异丙醇,升温至50℃溶清,滴加入1.1mL(13.30mmol)37%盐酸,于50℃下反应1h。反应结束后降温至25℃,加入50mL乙醚搅拌1h。过滤,得类白色固体2.32g,收率97.0%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0034] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.33~1.86(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.83(t, 3H), 3.95~3.98(d, 1H), 7.26~7.43(m, 5H), 16(m, 1H);手性纯度>99.9%(Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0035] 实施例3

[0036] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(8.87mmol)右哌甲酯的D-酒石酸的有机盐、25mL异丙醇,升温至45℃溶清,滴加入1.1mL(13.30mmol)37%盐酸,于50℃下反应1h。反应结束后降温至25℃,加入55mL乙醚搅拌1h。过滤,得类白色固体3.42g,收率97.5%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0037] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.34~1.85(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.84(t, 3H), 3.95~3.97(d, 1H), 7.25~7.44(m, 5H), 16(m, 1H);手性纯度>99.9%(Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0038] 实施例4

[0039] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(12.98mmol)右哌甲酯的D-扁桃酸的有机盐、50mL乙醇,在20℃下溶清,滴加入2.4mL(14.28mmol)20%盐酸,于20℃下反应1h。反应结束后在20℃下加入80mL乙醚搅拌1h。过滤,得类白色固体2.36g,收率94.4%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0040] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.34~1.85(m, 6H), 3.08(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.83(t, 3H), 3.95~3.98(d, 1H), 7.25~7.44(m, 5H), 16(m, 1H);手性纯度>99.9%(Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0041] 实施例5

[0042] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(11.17mmol)右哌甲酯的(-)-薄荷羟基乙酸的有机盐、25mL甲醇,升温至40℃溶清,滴加入5.5mL(17.88mmol)10%盐酸,于40℃下反应0.5h。反应结束后降温至25℃,加入150mL乙醚搅拌1h。过滤,得类白色固体2.40g,收率96%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0043] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.33~1.84(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.68(s,

3H), 3.83(t, 3H), 3.95~3.97(d, 1H), 7.26~7.43(m, 5H), 16(m, 1H); 手性纯度>99.9% (Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0044] 实施例6

[0045] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(8.61mmol)右哌甲酯的(R)-联萘酚磷酸酯的有机盐、25mL乙腈,升温至35℃溶清,滴加入1.4mL(17.22mmol)37%盐酸,于50℃反应1h。反应结束后降温至25℃,加入100mL乙醚搅拌2h。过滤,得类白色固体2.33g,收率93.2%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0046] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.33~1.85(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.84(t, 3H), 3.96~3.98(d, 1H), 7.26~7.43(m, 5H), 16(m, 1H); 手性纯度>99.9% (Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0047] 实施例7

[0048] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(8.87mmol)右哌甲酯的D-DTTA的有机盐、25mL N,N-二甲基甲酰胺,升温至50℃溶清,滴加入1.1mL(13.30mmol)37%盐酸,于70℃下反应2h。反应结束后降温至25℃,加入100mL甲基叔丁基醚搅拌2h。过滤,得类白色固体2.29g,收率91.6%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0049] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.33~1.85(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.83(t, 3H), 3.96~3.99(d, 1H), 7.26~7.44(m, 5H), 16(m, 1H); 手性纯度>99.9% (Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0050] 实施例8

[0051] 盐酸右哌甲酯的制备:100mL三口瓶中,加入5.00g(8.87mmol)右哌甲酯的D-DTTA的有机盐、25mL异丙醇,升温至60℃溶清,滴加入0.8mL(8.87mmol)37%盐酸,于90℃下反应2h。反应结束后降温至20℃,加入110mL乙醚搅拌2h。过滤,得类白色固体2.35g,收率94.0%,且未检测到酯水解杂质以及酯交换杂质。

[0052] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z$ =234.2([M+H]<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.34~1.86(m, 6H), 3.09(dt, J=3.13, 10.6Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.84(t, 3H), 3.95~3.98(d, 1H), 7.25~7.43(m, 5H), 16(m, 1H); 手性纯度>99.9% (Chiracel OD-3column, 220nm, 30℃, 二乙胺:三氟醋酸:正己烷=1:1:998, flow=0.8mL/min,  $t_R$ =6.0min)。

#### [0053] 对比实施例1(参见US6100401):

[0054] 步骤1:50mL三口瓶中,加入2.00g(3.38mmol)右哌甲酯的D-DTTA的有机盐、加入醋酸异丙酯6.4mL,控制温度20~25℃,氮气保护,加入6.4mL(1.32mol/L)氢氧化钠水溶液,反应15min。分离出水相,水相用3.2mL醋酸异丙酯萃取,合并有机层,有机层用3.5mL水洗涤,有机层减压浓缩至干,得油状物0.75g,收率94.94%,纯度>99%,但水相中检测出水解杂质。

[0055] 步骤2:取上述油状物,加入50mL三口瓶中,冰水浴控制温度0~2℃,滴加入0.56g (31%浓盐酸),滴毕,控制温度20~25℃下反应,反应45min,过滤反应液,滤饼用3mL醋酸异丙酯洗涤,55℃真空烘干,得白色固体0.83g,收率为95.4%。

[0056] 产品相关数据:HPLC纯度>99%;Mp:222~224℃;MS(ESI): $m/z = 234.2 ([M+H]^+)$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.33 \sim 1.85 (\text{m}, 6\text{H}), 3.09 (\text{dt}, J = 3.13, 10.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.66 (\text{s}, 3\text{H}), 3.83 (\text{t}, 3\text{H}), 3.96 \sim 3.98 (\text{d}, 1\text{H}), 7.25 \sim 7.43 (\text{m}, 5\text{H}), 16 (\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0057] 上述两步总收率90.57%,HPLC纯度>99%。

[0058] 对比实施例2(参见US20150259290)



[0060] 盐酸右哌甲酸的制备:将右哌甲酸的D-DTTA的有机盐(132g,0.228mol)加入到225mL甲苯中,再加入100mL水,搅拌下滴加(40g,30%~35%)盐酸水溶液,滴毕,升至60~70℃反应,反应至体系成半固体状态,加入300mL丙酮,在50~55℃下反应20~30min,冷却至室温反应2h,再冷却至15~20℃反应1h,过滤反应液,滤饼用100mL丙酮洗涤,得产品48g,收率为82%,纯度>99.5%,手性纯度为100%;而本发明的方法收率>96%,HPLC纯度>99%,手性纯度>99.9%。