

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090197 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.27(22) Дата подачи заявки
2018.08.14(51) Int. Cl. C07C 213/00 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)
C07C 217/62 (2006.01)
C07C 217/72 (2006.01)
C07C 219/28 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07C 225/16 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАПЕНТАДОЛА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) PP 00081-2017

(32) 2017.08.18

(33) SK

(86) PCT/SK2018/000005

(87) WO 2019/035775 2019.02.21

(71) Заявитель:

САНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛС А.С.
(SK)

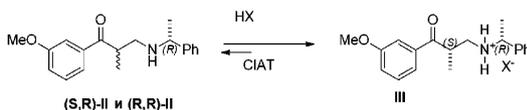
(72) Изобретатель:

Беркеш Душан, Маркус Йозеф (SK)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Предложен способ получения тапентадола в форме основания или его гидрохлорида, включающий получение соли (III) из смеси диастереомеров (II) путем вызванного кристаллизацией асимметричного превращения (CIAT), посредством оксо-енольного таутомерного равновесия ковалентно связанных диастереомеров, смещенного в сторону желаемого диастереомера, без использования хирального разделения хиральными карбоновыми кислотами.



A1

202090197

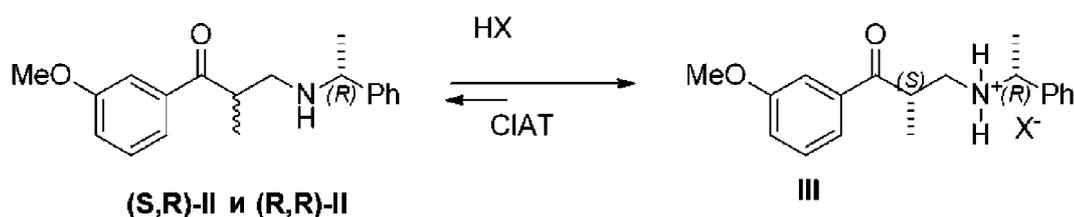
202090197

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАПЕНТАДОЛА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

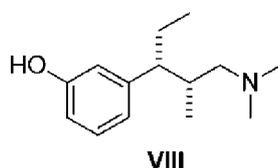
Настоящее изобретение относится к новому способу получения тапентадола в форме основания или его гидрохлорида, включающему получение соли (III) из смеси диастереомеров (II) путем вызванного кристаллизацией асимметричного превращения (CIAT) с высокой степенью диастереоселективности, достигаемой посредством оксо-енольного таутомерного равновесия ковалентно связанных диастереомеров, смещенного в сторону желаемого диастереомера, без использования хирального разделения хиральными карбоновыми кислотами



Желаемое производное (III) выделяют из смеси простой фильтрацией с высоким выходом и высокой диастереомерной чистотой. Использование (R)-фенилэтиламина в качестве вещества, опосредующего хиральность, приводит к образованию необходимого стереогенного центра в α -положении к карбонилу, и в то же время позволяет осуществлять простой аналитический контроль процесса, а также последующих стереоселективных превращений без использования хиральной ВЭЖХ. Таким образом, данное решение позволяет увеличить выход этого этапа синтеза, и, как следствие, общий выход синтеза тапентадола.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тапентадол структурной формулы (VIII)

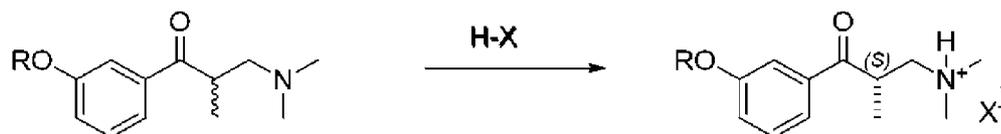


является анальгетиком центрального действия с двойным механизмом действия в качестве опиоидного μ -агониста и одновременно ингибитора обратного захвата норэпинефрина, и используется для лечения острой боли средней и высокой интенсивности.

Получение гомохирального тапентадола требует постепенного создания стереогенных центров и строгого контроля диастереомерной чистоты отдельных стадий

реакции. Способы синтеза подробно описаны в литературе (P.P. Graczyk; O. Zbrojkiewitz; S. Nerdinger: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, 28 (3), 387-400).

Для создания молекулы тапентадола в оригинальном и других синтезах предпочтительно используют реакцию Манниха из подходящего 3-замещенного пропиофенона, формальдегида и диметиламина в кислых условиях. Для получения оптически чистого основания Манниха используют расщепление рацемической смеси солей Манниха с помощью энантимерно чистой кислоты



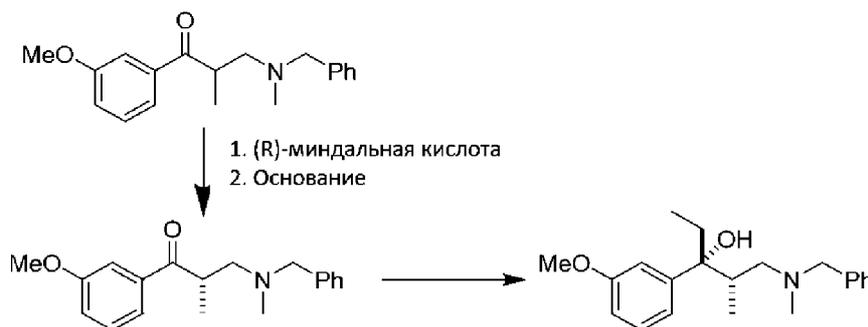
Чаще всего используется L-ДВТА (добензоил-L-винная кислота) (EP2046724, CN102320984). Более высокие выходы расщепления в указанных случаях обеспечиваются модифицированными промежуточными соединениями Манниха (WO2008012047, EP2049464, WO2011/067714, WO2014/005546), однако их получение является более трудоемким и увеличивает стоимость синтеза. Основным недостатком этих процессов является то, что все они требуют энантимерного разделения последующих промежуточных соединений, характеризуются увеличенным числом стадий реакции и использованием дорогих реагентов.

Использование ковалентно связанных стереоизомеров в реакции Манниха с рацемическим 1-фенилэтиламином упомянуто в патентной заявке WO2013/111161. Однако авторы не указывают ни абсолютную, ни относительную конфигурацию основания Манниха, и данное основание Манниха с рацемическим 1-фенилэтиламином даже не описано ни в экспериментальной части заявки, ни в формуле изобретения. Точно так же не описан способ выделения желаемого диастереомера после проведения реакции Манниха.

На следующей стадии энантимерно чистое основание Манниха подвергают диастереоселективной реакции Гриньяра, в которой необходимо контролировать содержание нежелательного диастереомера. Его устранение путем кристаллизации приводит к потерям выхода и требует более сложных аналитических приборов для контроля нежелательной рацемизации (хиральная ВЭЖХ). Столь же менее стереоразличительная N,N-диметиламиногруппа снижает диастереоселективность этого этапа реакции (добавление галогенида этилмагния к карбонильной группе основания Манниха), что снижает общий выход и увеличивает трудоемкость очистки этого промежуточного соединения в синтезе тапентадола



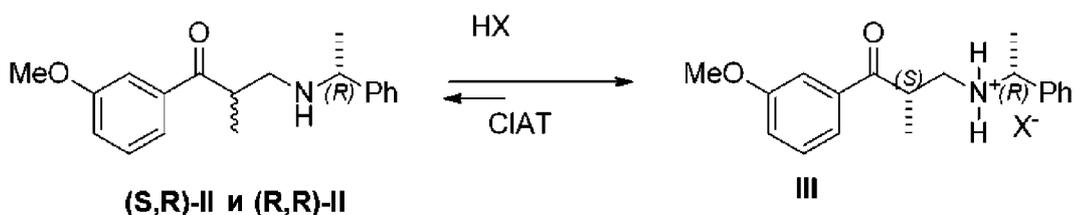
Эта проблема частично решена в патенте EP2588429, в котором вместо диметиламина используется N-метилбензиламин, что обеспечивает высокую диастереомерную чистоту продукта присоединения реактива Гриньяра в пользу желаемого (2S,3R)-диастереомера. Недостатком, однако, является низкий выход исходного оптически чистого основания Манниха путем расщепления (R)-миндальной кислотой



Разработка нового способа, обеспечивающего более высокие выходы желаемого стереоизомера при сохранении превосходной диастереоселективности при добавлении реактива Гриньяра к оптически чистому основанию Манниха, позволил бы значительно увеличить выход всего процесса.

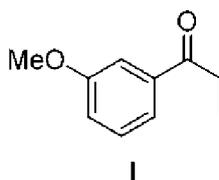
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предметом настоящего изобретения является новый способ синтеза тапентадола в форме основания или его соли, включающий процесс получения диастереомерно и энантиомерно высокообогащенных солей Манниха (III) с ковалентно связанным медиатором хиральности, представляющим собой (R)-фенилэтиламин посредством процесса вызванного кристаллизацией асимметричного превращения (CIAT), который представляет собой превращение равновесной смеси двух или более диастереомеров в реакционной смеси путем кристаллизации одного из них в условиях реакции. Преимущество такого превращения, в отличие от классического расщепления рацемата посредством диастереомерных солей, заключается в высоком выходе желаемого диастереомера, теоретически достигающем 100 % (Anderson, N. Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 800–813)

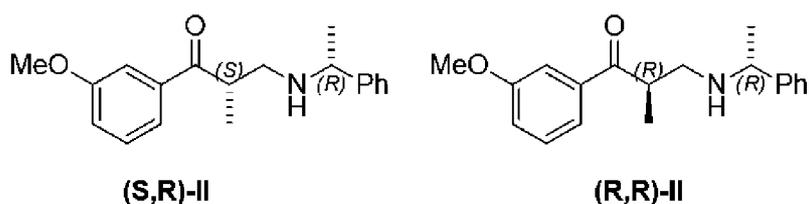


Преимущество такого процесса CIAT заключается в том, что в отличие от расщепления посредством хиральных органических кислот, в нем используются дешевые ахиральные кислоты HX, такие как HCl, HBr, H₂SO₄. Более высокая стереоиндукция, связанная с ковалентно связанными диастереомерами, как, например, в случае диастереомерных солей, приводит к высокому выходу и высокой диастереомерной чистоте конечной кристаллической соли (III), которую получают простой фильтрацией из реакционной смеси, содержащей равновесные концентрации диастереомеров. Контроль процесса CIAT с участием ковалентно связанных диастереомеров требует более простых аналитических приборов.

Таким образом, синтез тапентадола согласно указанному патенту предпочтительно начинается с пропиофенона формулы (I)



Соединение формулы (I) подвергают взаимодействию с (R)-фенилэтиламином, формальдегидом и соляной кислотой с получением смеси диастереомеров (II)

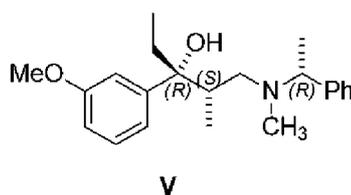


Указанная реакция, известная как реакция Манниха, протекает в подходящем растворителе или без растворителя, в ней используется формалин, параформальдегид или 1,3,5-триоксан в качестве источника формальдегида и подходящая кислота. В качестве растворителя может быть использован полярный апротонный растворитель, такой как ацетонитрил, алифатические спирты или низшие алифатические карбоновые кислоты. Реакция предпочтительно протекает без использования растворителя в присутствии концентрированной соляной кислоты при температуре от 50 до 85 °C.

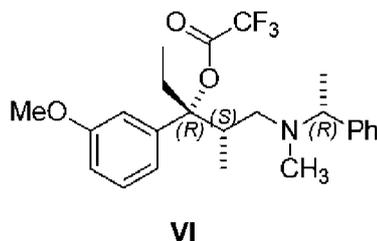
После подщелачивания реакционной смеси получают смесь диастереомеров (II) в форме основания в диастереомерном отношении, близком к 1:1.

Указанный этап характеризуется высокой диастереоселективностью благодаря наличию стерически объемной 1-фенилэтильной группы на азоте. Неожиданно было обнаружено, что подкисление аминокарбинола (IV) соляной кислотой в подходящем растворителе и последующая кристаллизация приводят к значительному энантиомерному и диастереомерному обогащению конечной соли (V), которую получают с выходом и стереоизомерной чистотой более 99 % ee (энантиомерный избыток) и 99 % de (диастереомерный избыток). Таким образом, такая последовательность синтеза позволяет по сравнению с существующими способами значительно увеличить общий выход синтеза тапентадола.

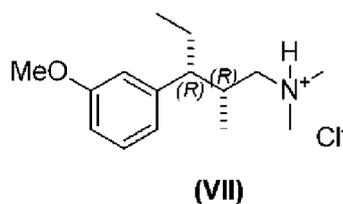
с) Восстановительное метилирование соли (IV) в системе формальдегида, муравьиной кислоты в подходящем растворителе, с получением продукта (V) после обработки основанием



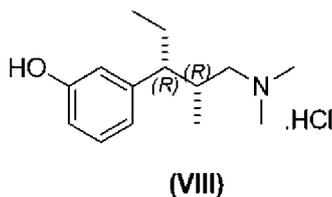
d) Ацилирование выделенного производного, полученного на предыдущей стадии, трифторуксусным ангидридом в подходящем растворителе с получением производного (VI)



е) Последующее каталитическое дебензилирование промежуточного соединения VI в водородной среде в присутствии катализатора на основе переходных металлов, предпочтительно палладия, и, наконец, восстановительное N-метилирование путем добавления формальдегида в атмосфере водорода, предпочтительно с тем же катализатором, что и на предыдущем этапе, и в той же емкости. После подщелачивания реакционной смеси продукт выделяют экстракцией и превращают в соль реакцией с хлористым водородом в подходящем растворителе



f) Наконец, проводят O-деметилирование полученного таким образом производного (VII) и, необязательно, превращают деметилированный продукт в кислотно-аддитивную соль тапентадола (VIII)



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Кристаллическая структура соли Манниха III (X = Cl)

ПРИМЕРЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Пример 1

Реакция Манниха: получение смеси диастереомеров 1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она ((S,R)-II и (R,R)-II)

К раствору (R)-1-фениламина (121,2 г, 1 моль) в EtOH (600 мл) добавляют 36 % соляную кислоту (94,4 мл, 1,1 моль) при охлаждении при температуре от 25 до 30 °С. Затем добавляют 3-метоксипропиофенон (164,2 г, 1 моль) и 37 % раствор формальдегида в воде (82,3 мл, 1,1 моль). Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Спирт отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют толуол (700 мл) и при перемешивании и охлаждении при температуре от 25 до 30 °С добавляют раствор гидроксида натрия (52 г, 1,3 моль) в воде (600 мл). Перемешивание продолжают в течение 30 минут и толуольный слой отделяют. К водному слою добавляют еще 700 мл толуола и перемешивают смесь в течение 30 минут. В результате концентрирования объединенных толуольных экстрактов получают 282 г 1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она (95 %) в виде смеси диастереомеров в отношении 1:1. Концентрат используют на следующей стадии.

Пример 2

Хлорид (S)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксо-N-((R)-1-фенилэтил)пропан-1-аминия (III)

К раствору смеси диастереомеров 1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она, полученной на предыдущей стадии, в метилизобутилкетоне (МИБК) (1000 мл) добавляют раствор хлористого водорода (54,7 г, 1,5 моль) в МИБК (500 мл) и нагревают смесь до 80 °С. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 40 °С. Продукт отфильтровывают, промывают МИБК (250 мл) и сушат при 60 °С и давлении 50 мбар. Получают 263 г хлорида (S)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксо-N-((R)-1-фенилэтил)пропан-1-аминия (III) (83 %) (д. о. (диастереомерное отношение) 99:1).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО (диметилсульфоксид)-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,71–7,61 (m, 2H), 7,61–7,36 (m, 6H), 7,33–7,21 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 12,1, 7,3 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6) δ 200,74, 160,01, 137,79, 136,89, 130,58, 129,37, 129,30, 128,31, 121,34, 120,04, 113,46, 58,55, 55,94, 47,10, 38,45, 20,19, 17,38.

Температура плавления = 189 °С

$\alpha^{20} = +36,6^\circ$ (MeOH, C=2,0)

Пример 3

Хлорид (S)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксо-N-((R)-1-фенилэтил)пропан-1-аминия (III)

К раствору смеси диастереомеров 1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она (0,3 моль), полученной в примере 1, в простом циклопентилметиловом эфире (ЦПМЭ) (300 мл) добавляют раствор хлористого водорода (16,4 г, 0,45 моль) в ЦПМЭ (150 мл) и нагревают смесь до 80 °С. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 48 часов при 30 °С. Продукт отфильтровывают, промывают ЦПМЭ (100 мл) и сушат при 60 °С и давлении 50 мбар. Получают 88,2 г хлорида (S)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксо-N-((R)-1-фенилэтил)пропан-1-аминия (III) (88 %) (д. о. 98:2).

Температура плавления = 189–190 °С

Пример 4

(S)-1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-он ((S,R)-II)

К суспензии хлорида (S)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксо-N-((R)-1-фенилэтил)пропан-1-аминия (III) (168 г, 0,503 моль) в простом диэтиловом эфире (500 мл) добавляют раствор карбоната натрия (63,98 г, 0,604 моль) в воде (600 мл) и перемешивают смесь до растворения твердых веществ. Слой простого эфира отделяют и добавляют к водному слою простой диэтиловый эфир (300 мл), и перемешивают смесь в

течение 30 минут. Объединенные экстракты простых эфиров сушат с помощью сульфата магния и концентрируют до половины объема. Получают раствор (S)-1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она в простом эфире, который используют на следующей стадии.

Пример 5

(2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-((1-фенилэтил)амино)пентан-3-ол (IV)

К смеси магния (36,7 г, 1,51 моль) и простого диэтилового эфира (100 мл) добавляют раствор бромэтана (164,4 г, 1,51 моль) в простом диэтиловом эфире (900 мл) при поддержании температуры реакционной смеси на уровне от 30 до 35 °С. Затем охлаждение прекращают и продолжают перемешивание в течение 2 часов. Раствор этилмагнийбромиды охлаждают и при температуре 5 °С добавляют раствор (S)-1-(3-метоксифенил)-2-метил-3-(((R)-1-фенилэтил)амино)пропан-1-она в простом диэтиловом эфире, полученный на предыдущей стадии, и продолжают перемешивание в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют раствор хлорида аммония в воде (1000 мл) при температуре от 25 до 30 °С. Перемешивание продолжают в течение 1 часа до полного растворения солей магния. Слой простого эфира отделяют, а водный слой дополнительно экстрагируют простым эфиром (400 мл). Объединенные экстракты концентрируют и получают (2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-((1-фенилэтил)амино)пентан-3-ол (164,5 г), который используют на следующей стадии.

Пример 6

Хлорид (2S,3R)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2-метил-N-(1-фенилэтил)пентан-1-аминия (IV.HCl)

В раствор (2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-((1-фенилэтил)амино)пентан-3-ола (164,5 г, 0,503 моль) в изопропаноле (1000 мл) вводят газообразный хлористый водород (20,2 г, 0,553 моль) при температуре от 25 до 30 °С. Полученную суспензию охлаждают до минус 15 °С и оставляют стоять при этой температуре в течение 15 часов. Продукт отфильтровывают, промывают охлажденным изопропанолом (200 мл) и сушат при 50 °С в течение 24 часов. Получают 150,2 г хлорида (2S,3R)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2-метил-N-(1-фенилэтил)пентан-1-аминия (V) (82 %).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,54–7,42 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,82–6,69 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,33–2,22 (m, 1H), 1,88–1,70 (m, 2H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,61 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 159,27, 145,99, 137,92, 129,33, 129,29, 128,98, 128,42, 118,80, 112,78, 111,70, 78,16, 58,40, 55,36, 48,15, 39,88, 32,00, 20,09, 14,76, 8,26.

Температура плавления = 221 °С

$\alpha^{20} = +57,9^\circ$ (MeOH, C=2,0)

Пример 7

(2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-(метил((R)-1-фенилэтил)амино)пентан-3-ол
(V)

К хлориду (2S,3R)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2-метил-N-(1-фенилэтил)пентан-1-аминия (150,2 г, 0,413 моль) добавляют раствор гидроксида натрия (24,8 г, 0,619 моль) в воде (500 мл) и экстрагируют смесь толуолом (2×500 мл). Объединенные органические экстракты концентрируют и к концентрату добавляют муравьиную кислоту (75,99 г, 1,665 моль) и 37 % раствор формальдегида в воде (100,5 г, 1,238 моль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов до 85 °С. К охлажденной реакционной смеси добавляют раствор гидроксида натрия (66,04 г, 1,615 моль) в воде (400 мл), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне от 25 до 30 °С. Реакционную смесь экстрагируют толуолом (2×300 мл). Объединенные экстракты фильтруют через силикагель (10 г) и концентрируют при пониженном давлении. Получают (2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-(метил((R)-1-фенилэтил)амино)пентан-3-ол, 141 г (количеств.), в форме бесцветного вязкого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,42–7,27 (m, 5H), 7,24 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 2,4, 1,6 Гц, 1H), 6,96–6,91 (m, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,1, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,81 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 14,1, 9,9 Гц, 1H), 2,20–2,07 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,98–1,71 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,73 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,69 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 159,18, 147,34, 142,14, 128,71, 128,54, 128,27, 127,39, 119,41, 113,38, 111,25, 79,47, 61,96, 58,20, 55,28, 39,40, 36,87, 32,93, 15,05, 14,59, 8,27.

$\alpha^{20} = +86,6^\circ$ (MeOH, C=2,0)

Пример 8

Трифторацетилирование (2S,3R)-3-(3-метоксифенил)-2-метил-1-(метил((R)-1-фенилэтил)амино)пентан-3-ола. Получение трифторацетоксипроизводного (VI)

К раствору промежуточного соединения, полученного на предыдущей стадии (5 г, 14,64 ммоль), в 2-метилтетрагидрофуране (30 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (3,23 г, 15,37 ммоль) в течение 30 минут при охлаждении при температуре от 5 до 10 °С. Затем смесь перемешивают в течение 30 минут при 25 °С; после завершения ацилирования содержание исходного вещества составляло менее 1 % согласно ВЭЖХ. К смеси добавляют раствор карбоната натрия (3,88 г, 36,6 ммоль) в воде (50 мл) и

экстрагируют смесь метилтетрагидрофураном (50 мл). В результате концентрирования экстракта получают трифторацетоксипроизводное (VI) (99 %) в форме вязкого масла.

Пример 9

Хлорид (2R,3R)-3-(3-метоксифенил)-N,N,2-триметилпентан-1-аминия (VII)

К раствору промежуточного соединения, полученного на предыдущем этапе (104,5 г, 0,306 моль), в 2-метилтетрагидрофуране (500 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (77,1 г, 0,367 моль) в течение 30 минут при охлаждении при температуре от 5 до 10 °С. Затем смесь перемешивают в течение 30 минут при 25 °С. К реакционной смеси добавляют 5 % Pd/C (5,23 г) и гидрируют смесь водородом при давлении 10 бар в течение 48 часов при лабораторной температуре. К реакционной смеси добавляют 37 % раствор формальдегида в воде (37,3 г, 0,459 моль) и продолжают гидрирование при давлении 10 бар в течение 4 часов при лабораторной температуре. Катализатор отфильтровывают, промывают 2-метилтетрагидрофураном (100 мл) и затем концентрируют фильтрат при температуре 50 °С и давлении 100 мбар. К остатку добавляют раствор гидроксида натрия (30,6 г, 0,765 моль) в воде (300 мл) и экстрагируют смесь метилизобутилкетон (2×500 мл). Объединенные экстракты частично концентрируют при температуре 70 °С и давлении 100 мбар. В остаток вводят хлористый водород (12,3 г, 0,337 моль) при перемешивании при температуре 10 °С. Смесь оставляют кристаллизоваться в течение 15 часов при температуре минус 20 °С, и затем продукт отфильтровывают, промывают холодным метилизобутилкетон (200 мл) и сушат. Получали 64,1 г хлорида (2R,3R)-3-(3-метоксифенил)-N,N,2-триметилпентан-1-аминия (77 %) в виде бесцветного кристаллического вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91–6,71 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,96–2,73 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,64 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,45 (ddd, J = 10,8, 6,9, 3,9 Hz, 1H), 2,26–2,08 (m, 1H), 1,83–1,68 (m, 1H), 1,67–1,51 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 159,78, 144,50, 129,80, 120,95, 114,69, 112,01, 61,87, 55,43, 50,62, 44,67, 41,75, 34,15, 23,94, 16,31, 12,50.

Температура плавления = 163 °С

α²⁰ = минус 24,5° (MeOH, C=2,0)

Пример 10

Хлорид (2R,3R)-3-(3-гидроксифенил)-N,N,2-триметилпентан-1-аминия (VIII)

Смесь хлорида (2R,3R)-3-(3-метоксифенил)-N,N,2-триметилпентан-1-аминия (50 г, 0,184 моль) и 48 % бромистоводородной кислоты (500 г, 2,966 моль) перемешивают при температуре 110 °С в течение 4 часов. К охлажденной реакционной смеси добавляют 25 %

раствор аммония в воде (313 г, 4,6 моль) при температуре от 25 до 30 °С, и затем экстрагируют смесь толуолом (3×200 мл). Объединенные экстракты концентрируют и растворяют остаток в изопропанол (300 мл). В раствор вводят газообразный хлористый водород (7,38 г, 0,202 моль) при перемешивании при температуре от 5 до 10 °С. Полученную суспензию перемешивают в течение 2 часов при 5 °С, и затем продукт отфильтровывают и промывают холодным изопропанолом (50 мл). Получают 43,2 г хлорида (2R,3R)-3-(3-гидроксифенил)-N,N,2-триметилпентан-1-аминия (92 %) в виде бесцветного кристаллического вещества.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,08 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,63 (ddd, J = 8,1, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,61–6,57 (m, 2H), 2,84–2,71 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (ddd, J = 10,8, 6,9, 3,8 Гц, 1H), 2,09–2,01 (m, 1H), 1,69 (dq, J = 14,6, 7,3, 3,9 Гц, 1H), 1,55–1,45 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,64 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 157,82, 144,14, 129,66, 119,12, 115,72, 113,87, 61,87, 50,54, 44,69, 41,68, 34,14, 24,01, 16,16, 12,46.

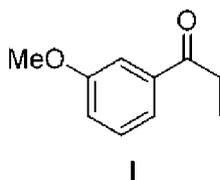
Температура плавления = 204 °С

α^{20} = минус 24,5° (MeOH, C=2,0)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

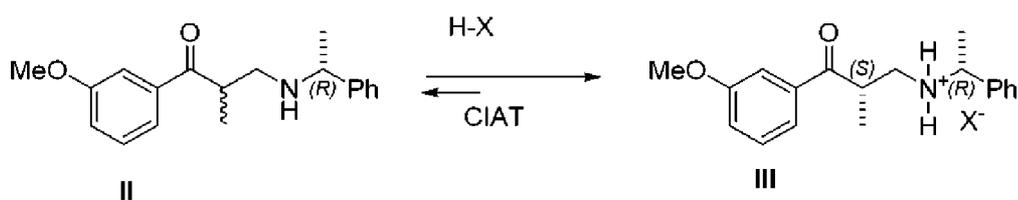
1. Способ получения (1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола или его кислотно-аддитивной соли путем реакции 3-метоксипропиофенона с 1-фенилэтиламином, характеризующийся тем, что указанный способ включает следующие этапы:

а) реакция 3-метоксипропиофенона формулы I



с (R)-1-фенилэтиламином или его солью, формальдегидом и подходящей кислотой в условиях реакции Манниха;

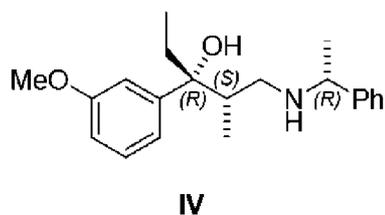
б) последующее вызванное кристаллизацией асимметричное превращение (CIAT), как показано на схеме, полученного соединения общей формулы (II)



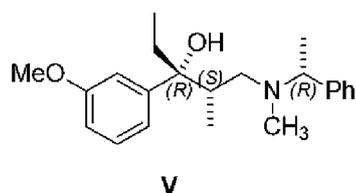
в присутствии минеральной кислоты, выбранной из группы, состоящей из HCl, HBr или H₂SO₄, с последующим разделением полученной таким образом диастереомерной соли общей формулы (III), где X представляет собой Cl, Br или HSO₄;

с) последующее высвобождение основания и реакция полученного таким образом энантимерно чистого аминокетона с галогенидом этилмагния в инертной реакционной среде в условиях реакции Гриньяра;

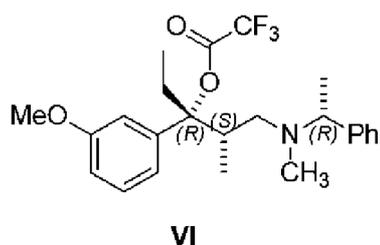
д) последующее превращение полученного таким образом соединения общей формулы (IV)



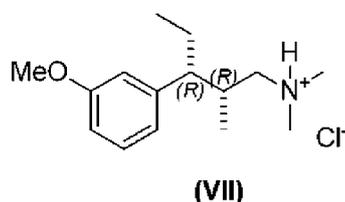
в его кристаллическую соль (IV.HCl) и ее восстановительное аминирование, в результате которого получают соединение формулы (V)



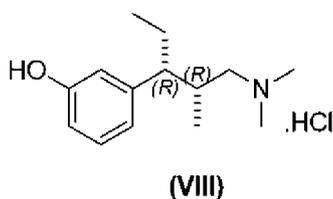
e) ацилирование соединения (V) с использованием трифторуксусного ангидрида в подходящем растворителе с получением соединения (VI)



f) посредством каталитического дебензилирования в водородной среде в присутствии катализатора на основе переходных металлов, предпочтительно палладия, и, наконец, восстановительного N-метилирования путем добавления формальдегида в атмосфере водорода, предпочтительно с тем же катализатором, что и на предыдущем этапе, и в той же емкости, превращение соединения (VI) в соединение (VII); выделение продукта экстракцией после подщелачивания реакционной смеси и превращение в соль путем реакции с хлористым водородом в подходящем растворителе

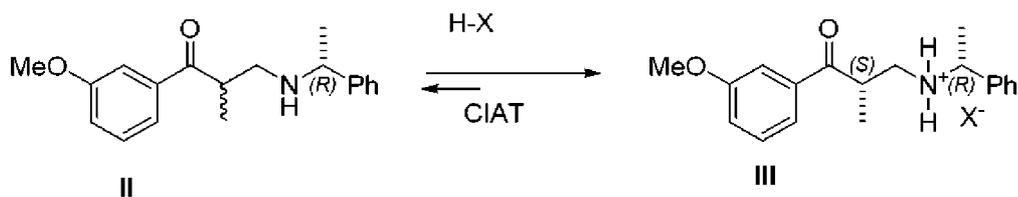


g) наконец, проведение O-деметиляции полученного таким образом производного (VII) и необязательно превращение деметилированного продукта в кислотно-аддитивную соль тапентадола (VIII)



2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что смесь диастереомерных оснований Манниха (II), полученную на этапе а) из пропиофенона, (R)-фенилэтиламина, формальдегида и соответствующей кислоты по реакции Манниха, подвергают на этапе б) действию минеральной кислоты из группы HCl, HBr или H₂SO₄, в условиях вызванного

кристаллизацией асимметричного превращения (CIAT) в подходящем растворителе и при подходящей температуре

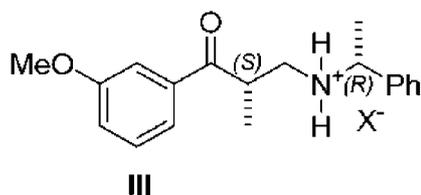


с последующим разделением полученной таким образом диастереомерной соли общей формулы (III), где X представляет собой Cl, Br или HSO₄.

3. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что продукт присоединения реактива Гриньяра (IV), полученный на этапе b), подвергают на этапе d) кристаллизации, путем которой получают энантимерно и диастереомерно высокочистую соль аминспирта (IV.HCl) для последующего восстановительного метилирования с получением производного (V).

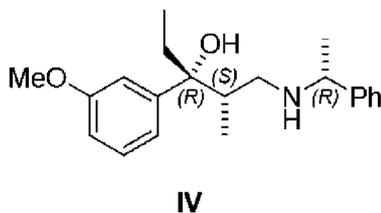
4. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что производное (V), полученное на этапе d), подвергают одnoreакторной последовательности реакций, основанной на O-ацилировании производного V с использованием трифторуксусного ангидрида с получением производного (VI) и его каталитическом O-дебензилировании и N-дебензилировании, и последующем восстановительном аминировании дебензилированного промежуточного соединения с получением продукта (VII).

5. Химические соединения формулы (III), где X представляет собой Cl, Br, HSO₄,



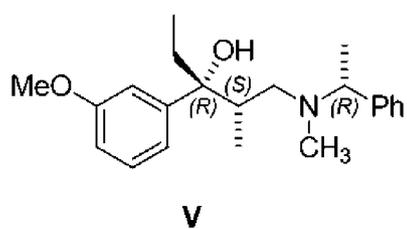
в качестве промежуточных соединений в получении тапентадола.

6. Химическое соединение формулы (IV) или его соли



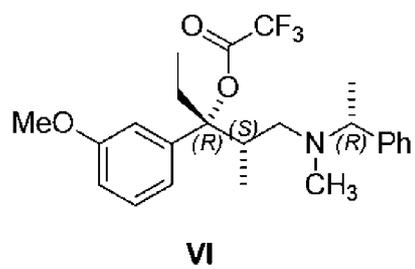
в качестве промежуточных соединений в получении тапентадола.

7. Химическое соединение формулы (V) или его соли



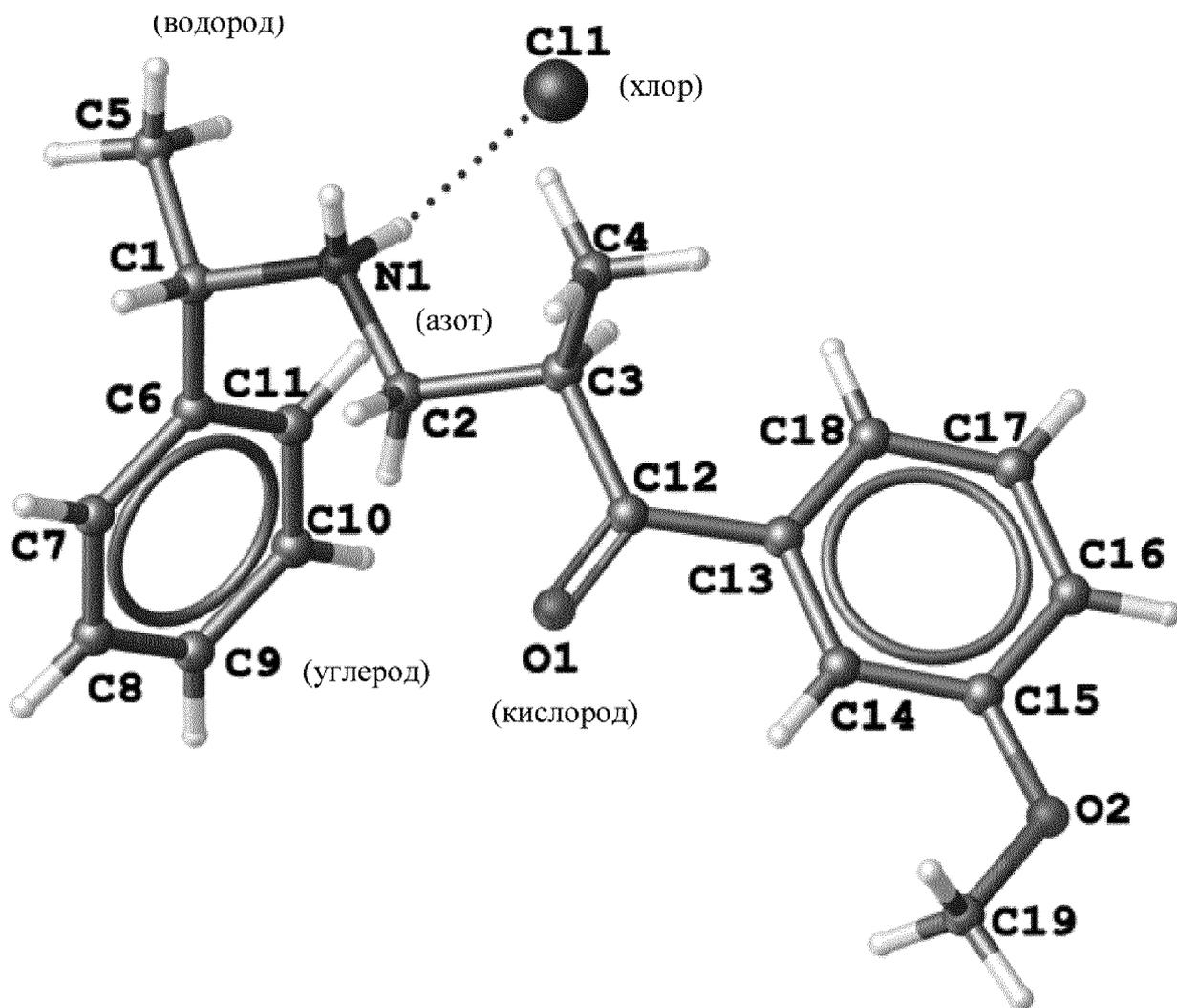
в качестве промежуточных соединений в получении тапентадола.

8. Химическое соединение формулы (VI) или его соли



в качестве промежуточных соединений в получении тапентадола.

Кристаллическая структура соли Манниха III (X=Cl)



Фиг. 1