



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112442003 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 202011497582.0

CN 102659726 A, 2012.09.12

(22) 申请日 2020.12.17

WO 2012032545 A1, 2012.03.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 吴昊

申请公布号 CN 112442003 A

(43) 申请公布日 2021.03.05

(73) 专利权人 南京方生和医药科技有限公司

地址 211800 江苏省南京市浦口区桥林街
道浦口经济开发区步月路29号

(72) 发明人 周步高 魏洋飞 郭强

(51) Int. Cl.

C07D 307/80 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102276561 A, 2011.12.14

FR 2583754 A1, 1986.12.26

CN 105315245 A, 2016.02.10

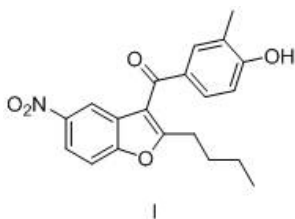
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种决奈达隆中间体杂质及其制备方法

(57) 摘要

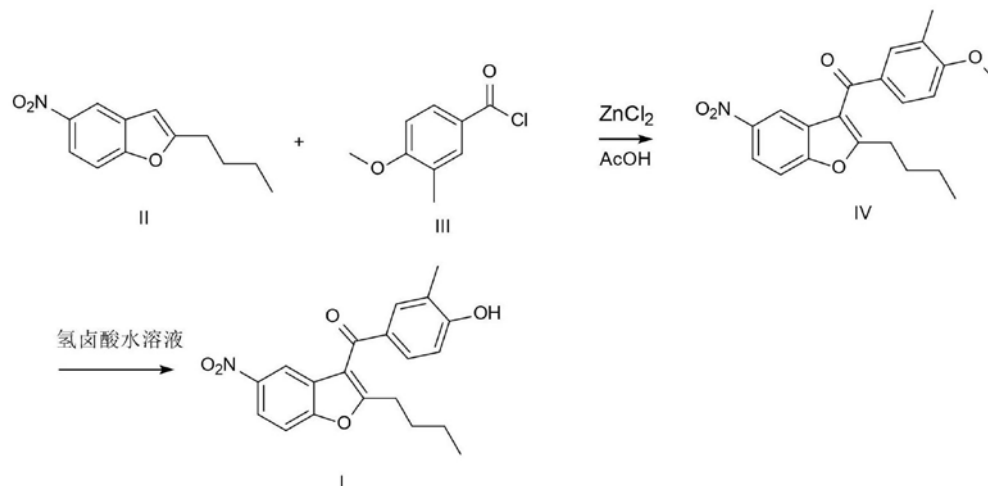
本发明提供了一种决奈达隆中间体杂质及其制备方法,该杂质结构如式I。该杂质的制备方法包括:第一步将氯化锌、乙酸和溶剂先加入反应釜中,控制釜内温度,再加入化合物II和化合物III,保温反应至终点,得到化合物IV;第二步,将化合物IV、氢卤酸水溶液、季铵盐加入反应釜中,升温至回流,反应至终点,得到化合物I。本发明提供的式I化合物可以作为决奈达隆中间体有关物质检测用的对照品,用于决奈达隆中间体以及决奈达隆原料药的纯度控制。



1. 一种化合物I的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

第一步,将氯化锌、乙酸和溶剂先加入反应釜中,控制釜内温度,再加入化合物II和化合物III,保温反应至终点,得到化合物IV;

第二步,将化合物IV、氢卤酸水溶液、季铵盐加入反应釜中,升温至回流,反应至终点,得到化合物I;用反应式表示如下:



2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,第一步所述的溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯丙烷、1,3-二氯丙烷或氯仿。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,第一步所述的温度为 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,化合物II与化合物III的投料摩尔比为 $1:1\sim 1.2$,氯化锌与化合物II的投料摩尔比为 $0.3\sim 0.6:1$,乙酸与化合物II的投料摩尔比为 $1.8\sim 2:1$ 。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,第二步所述的氢卤酸为氢溴酸或盐酸,氢卤酸与化合物IV的投料摩尔比为 $8\sim 15:1$ 。

6. 根据权利要求1或5所述的方法,其特征在于,第二步所述的氢卤酸水溶液的浓度为 $30\sim 50\%$ 。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,第二步所述的季铵盐为四丁基溴化铵、四丁基氯化铵或苄基三乙基氯化铵,季铵盐与化合物IV的质量比为 $0.02\sim 0.05:1$ 。

一种决奈达隆中间体杂质及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药合成领域,具体涉及到一种决奈达隆中间体杂质及其制备方法。

背景技术

[0002] 决奈达隆(Dronedarone)是法国赛诺菲·安万特公司研发的一种新的治疗房颤的药物,结构和特征与心血管药胺碘酮类似,均为钾离子通道阻滞剂,但该药不含碘,亲脂性较低,因此不会引起与碘相关的不良反应。

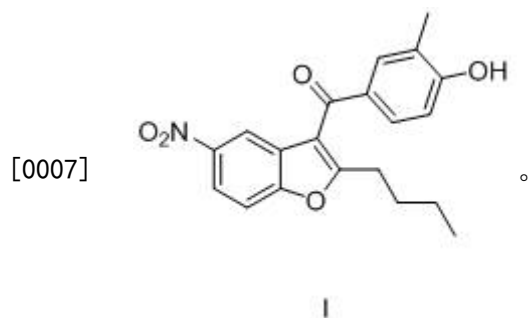
[0003] 决奈达隆是经临床试验证明能够显著降低心房纤维性颤动/心房扑动患者发病率和死亡率的抗心律失常药物,是美国FDA优先审评品种,并于2009年7月获FDA批准上市,2009年12月获欧盟批准。因此开发决奈达隆将会带来较好的经济效益和社会效益。

[0004] 2-正丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃是制备决奈达隆原料药的关键中间体之一,通过常规的制备方法得到的该中间体中(参考文献US4766223A、US4001426A、CN102382087A、US3975537A),常会存在若干由制备工艺产生的未知工艺杂质,从而提高了决奈达隆中间体及原料药质量控制的难度。

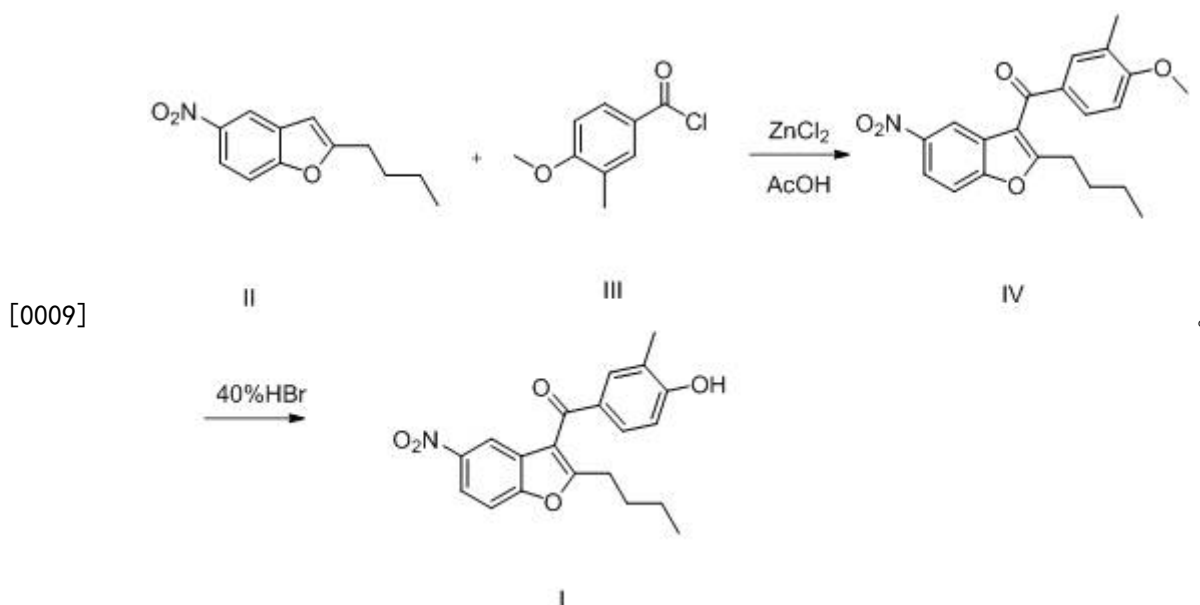
发明内容

[0005] 发明目的:本发明的第一目的是提供一种决奈达隆中间体杂质,第二目的是提供该杂质化合物的制备方法。

[0006] 技术方案:本发明的决奈达隆中间体杂质,具有如下式I结构:



[0008] 上述化合物I的制备方法如下:



[0010] 具体过程包括：第一步，将氯化锌、乙酸和溶剂先加入反应釜中，控制釜内温度，再加入化合物II和化合物III，保温反应至终点，得到化合物IV；第二步，将化合物IV、氢卤酸水溶液、季铵盐加入反应釜中，升温至回流，反应至终点，得到化合物I。

[0011] 其中，第一步所述的溶剂为惰性溶剂，可以为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯丙烷、1,3-二氯丙烷、氯仿等；第一步的所述的温度为 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ ，优选在 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 的范围内。化合物II与化合物III的投料摩尔比为 $1:1\sim 1.2$ ，氯化锌与化合物II的投料摩尔比为 $0.3\sim 0.6:1$ ，乙酸与化合物II的投料摩尔比为 $1.8\sim 2:1$ 。

[0012] 其中，第二步所述的氢卤酸包括氢氟酸、氢溴酸或盐酸，优选为氢溴酸或盐酸，氢卤酸水溶液的浓度为 $30\sim 50\%$ ，氢卤酸与化合物IV的投料摩尔比为 $8\sim 15:1$ 。季铵盐在该反应中起到催化剂的作用，优选是四丁基溴化铵、四丁基氯化铵或苄基三乙基氯化铵，其加入量是化合物IV的质量的 $2\sim 5\%$ 。

[0013] 有益效果：1、本发明提供的式I化合物可以作为杂质对照品控制决奈达隆中间体的纯度。2、本发明提供的式I化合物的制备方法原料廉价易得、操作简单、反应条件温和，所得目标产物转化率、收率高，不需要采用柱层析纯化就能达到99%以上的纯度。

具体实施方式

[0014] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步说明，但本发明所申请保护的内容和范围并不受下述实施例的限制。

[0015] 实施例1

[0016] (1) 化合物IV的制备方法

[0017] 于500mL反应瓶内投入1,2-二氯乙烷100g，氯化锌3.9g，乙酸11.1g，控温在 10°C 左右，加入化合物II 20.00g，再滴加化合物III 16.06g的1,2-二氯乙烷溶液(20mL)，滴加结束后，保温 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 反应5h。滴加水60g淬灭反应，静置分液，有机相浓缩干后用异丙醇重结晶，得到30g白色固体，HPLC纯度为99.2%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.25~8.22 (m, 3H), 7.72~7.69 (m, 2H), 7.59~7.57 (m, 2H), 6.91~6.89 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82~1.75 (m, 2H), 1.40~1.35 (m, 2H), 0.93~0.91 (m, 3H)。m/z [M+

H]⁺:368.09。

[0018] (2) 化合物I的制备方法

[0019] 于500mL反应瓶内投入50%氢溴酸88.00g、化合物IV 25.00g,四丁基氯化铵1.25g,充分搅拌,升温至回流,反应4h。降温至室温,滴加5%碳酸氢钠水溶液淬灭反应,反应液用二氯甲烷萃取,分液,有机相浓缩至无馏分蒸出,粗品在氯苯中重结晶,得到21.8g类白色精制品,纯度99.6%。¹HNMR(CDC1₃,400MHz): δ ppm8.37(s,1H),8.25~8.23(m,1H),7.73(s,1H),7.62~7.57(m,2H),6.88~6.86(m,1H),5.58(s,1H),2.95~2.91(m,2H),2.33(s,3H),1.82~1.75(m,2H),1.42~1.27(m,2H),0.93~0.91(m,3H)。m/z[M+H]⁺:354.17。

[0020] 实施例2

[0021] (1) 化合物IV的制备方法

[0022] 于500mL反应瓶内投入氯仿100g,氯化锌7.91g,乙酸10.0g,控温在20℃左右,加入化合物II 20.00g,再滴加化合物III 19.63g的1,2-二氯乙烷溶液,滴加结束后,保温10~20℃反应3h。滴加水58.78g淬灭反应,静置分液,有机相浓缩干后用异丙醇重结晶,得到31g白色固体,为化合物IV,HPLC纯度为99%。

[0023] (2) 化合物I的制备方法

[0024] 于500mL反应瓶内投入40%氢溴酸150.00g、化合物IV 25.00g,四丁基溴化铵0.5g,充分搅拌,升温至回流,反应3h。降温至室温,滴加5%碳酸氢钠水溶液淬灭反应,反应液用二氯甲烷萃取,分液,有机相浓缩至无馏分蒸出,粗品在氯苯中重结晶,得到22g类白色精制品,纯度99%。

[0025] 实施例3

[0026] (1) 化合物IV的制备方法

[0027] 于500mL反应瓶内投入1,3-二氯丙烷98g,氯化锌7g(0.058mol),乙酸11g,控温在15℃左右,加入化合物II 20.00g(0.09mol),再滴加化合物III 18g的1,3-二氯丙烷溶液(20mL),滴加结束后,保温10~20℃反应3h。滴加水58g淬灭反应,静置分液,有机相浓缩干后用异丙醇重结晶,得到30.5g白色固体,HPLC纯度为99.3%。

[0028] (2) 化合物I的制备方法

[0029] 于500mL反应瓶内投入30%氢溴酸275.00g、化合物IV 25.00g,苄基三乙基氯化铵1g,充分搅拌,升温至回流,反应2h。降温至室温,滴加5%碳酸氢钠水溶液淬灭反应,反应液用二氯甲烷萃取,分液,有机相浓缩至无馏分蒸出,粗品在氯苯中重结晶,得到22.5g类白色精制品,纯度99.7%。

[0030] 实施例4

[0031] (1) 化合物IV的制备方法

[0032] 于500mL反应瓶内投入二氯甲烷100g,氯化锌5.7g,乙酸10.5g,控温在10~15℃,加入化合物II 20.00g(0.09mol),再滴加化合物III 17.8g的二氯甲烷溶液(20mL),滴加结束后,保温10~20℃反应3h。滴加水56g淬灭反应,静置分液,有机相浓缩干后用异丙醇重结晶,得到30.8g白色固体,HPLC纯度为99.2%。

[0033] (2) 化合物I的制备方法

[0034] 于500mL反应瓶内投入35%盐酸85.00g、化合物IV 25.00g,四丁基溴化铵0.8g,充分搅拌,升温至回流,反应3h。降温至室温,滴加5%碳酸氢钠水溶液淬灭反应,反应液用二氯

甲烷萃取,分液,有机相浓缩至无馏分蒸出,粗品在氯苯中重结晶,得到22.3g类白色精制品,纯度99.4%。