

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710010815.8

[51] Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年9月12日

[11] 公开号 CN 101033225A

[22] 申请日 2007.4.2

[21] 申请号 200710010815.8

[71] 申请人 北京成宇化工有限公司

地址 102422 北京市房山区石楼镇吉羊村西  
区3号

[72] 发明人 宋宇 王道林 王玉平

[74] 专利代理机构 沈阳亚泰专利商标代理有限公司  
代理人 郭元艺

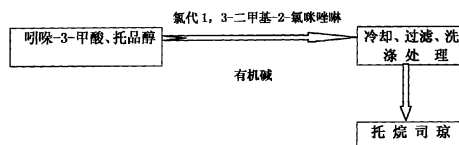
权利要求书2页 说明书6页 附图2页

## [54] 发明名称

托烷司琼的制备工艺

## [57] 摘要

本发明涉及一种用氯代1,3-二甲基-2-氯咪唑啉作为缩合剂制备托烷司琼的合成工艺,该工艺过程涉及在缩合剂氯代1,3-二甲基-2-氯咪唑啉及有机碱作用下,于惰性溶剂中,将吲哚-3-甲酸与托品醇于室温下反应12~24小时,经冷却、过滤、洗涤等处理步骤,得到所述目的产物托烷司琼;上述吲哚-3-甲酸、托品醇和氯代1,3-二甲基-2-氯咪唑啉进行缩合反应的摩尔比为:1:1~2:1~3;优选为1:1~1.5:1~1.5。本发明合成工艺安全、无污染、操作简便,产品收率高、纯度高可以满足医药生产的要求。



1、托烷司琼的制备工艺，其特征在于：于惰性溶剂中，将吲哚-3-甲酸与托品醇在氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉及有机碱作用下，于室温下反应 12 ~24 小时，经冷却、过滤、洗涤处理后，得到所述目的产物。

2、根据权利要求 1 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：吲哚-3-甲酸、托品醇和氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉进行缩合反应的摩尔比为 1: 1 ~2: 1~3；优选为 1: 1~1.5: 1~1.5。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述有机碱为三乙胺、吡啶、4-N, N-甲基吡啶、N, N-甲基苯胺中的一种或其混合物，优选为三乙胺或吡啶。

4、根据权利要求 3 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述有机碱与吲哚-3-甲酸的摩尔比为 1: 1~3，优选为 1: 1~1.5。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂为乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷中的一种或其混合物，优选为乙酸乙酯、1, 2-二氯乙烷。

6、根据权利要求 3 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂为乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷中的一种或其混合物，优选为乙酸乙酯、1, 2-二氯乙烷。

7、根据权利要求 4 所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂为乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、1, 2-

二氯乙烷中的一种或其混合物，优选为乙酸乙酯、1,2-二氯乙烷。

8、根据权利要求1或2所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂的用量以质量百分比计为吲哚-3-甲酸的5~30倍，优选10~20倍。

9、根据权利要求3所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂的用量以质量百分比计为吲哚-3-甲酸的5~30倍，优选10~20倍。

10、根据权利要求4所述的托烷司琼的制备工艺，其特征在于：所述惰性溶剂的用量以质量百分比计为吲哚-3-甲酸的5~30倍，优选10~20倍。

## 托烷司琼的制备工艺

### 技术领域

本发明属精细化工产品生产领域,特别涉及一种止吐药物托烷司琼的制备工艺。

### 背景技术

盐酸托烷司琼(Tropisetron hydrochloride)的化学名为内-1H-吡啶-3-羧酸-8-甲基-8-杂氮双环[3.2.1]辛-3-基酯盐酸盐,是高度选择性5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂,适用于预防和治疗儿童和成人癌症化疗、放疗和手术后引发的恶心和呕吐,其化学结构式见图1。

作为已有制备方法,在美国专利(US4797406, US4789673)中介绍了以吡啶-3-甲酸与草酰氯反应,用二氯甲烷和正己烷处理得到3-吡啶甲酰氯,然后与托品醇在正丁基锂活化下生成的托品醇锂反应,经后处理得到托烷司琼,最后与盐酸成盐制得盐酸托烷司琼,其反应原理见图2,该过程处理非常复杂,步骤烦琐,试剂消耗多,反应收率仅为20%。

作为上述方法的改进在文献(盐酸托烷司琼的合成改进,淮海工学院学报,2003,12(4),41~43)中以50%的收率得到托烷司琼,但仍然使用了价格昂贵的丁基锂作为缩合反应的活化剂,且大量使用

易燃、易爆的四氢呋喃为反应溶剂。

在最近的文献（华西药学杂志，2004，19(6)：433~434）报道中，介绍了一种改进的合成得托烷司琼的工艺流程，该方法省去了丁基锂和四氢呋喃，但仍然要通过先合成吡啶-3-甲酰氯后再与托品醇缩合，收率为60%。该方法仍然使用了草酰氯作为酰化试剂，不可避免有大量副产物氯化氢气体产生，作为规模化生产过程仍然存在着明显不足。

### 发明内容

本发明旨在克服现有技术的不足之处而提供一种高收率、安全、无污染、操作简便的托烷司琼的合成工艺，以满足规模化生产的要求。

本发明的目的是这样实现的：本发明采用氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉作为缩合剂制备托烷司琼，于惰性溶剂中，将吡啶-3-甲酸与托品醇在氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉及有机碱作用下，于室温下反应 12 ~24 小时，经冷却、过滤、洗涤处理后，得到所述目的产物。

本发明所述吡啶-3-甲酸、托品醇和氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉进行缩合反应的摩尔比可选择 1: 1 ~2: 1~3；优选为 1: 1~1.5: 1~1.5。

另外，本发明所述有机碱可选择三乙胺、吡啶、4-N, N-甲基吡啶、N, N-甲基苯胺中的一种或其混合物，优选为三乙胺或吡啶。

本发明所述有机碱与吡啶-3-甲酸的摩尔比可选择 1: 1~3，优选为 1: 1~1.5。

本发明所述惰性溶剂为乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二氯甲

烷、1,2-二氯乙烷中的一种或其混合物,优选为乙酸乙酯、1,2-二氯乙烷。

上述惰性溶剂的用量以质量百分比计为吡啶-3-甲酸的 5~30 倍,优选 10~20 倍。

本发明涉及到的缩合剂氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉可以固体光气作为氯化试剂来制得(见图 3)。

本发明合成托烷司琼的工艺中,采用氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉作为反应的缩合剂,直接进行反应,避免了先形成酰氯再缩合的工艺过程。本发明目标产物纯度高,选择性好,收率高,操作简便,安全可靠,适合规模化生产,可以满足医药领域的要求。

## 附图说明

下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步说明。本发明的保护范围并不受此实施例的限制。

图 1 为本发明的工艺流程图;

图 2 为本发明盐酸托烷司琼的结构式;

图 3 为现有技术中制备盐酸托烷司琼的反应原理图;

图 4 为现有技术中制备氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉反应原理图。

## 具体实施方式

### 参考例

#### 氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉的制备

于 1000 ml 三口反应瓶中,加入 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(34.2 克,0.3 摩尔),四氯化碳(400 毫升),搅拌下缓慢滴加固体光气的

四氯化碳溶液（含固体光气 30 克，0.1 摩尔，四氯化碳 100 毫升），反应混合液保持低于 5 °C，剧烈搅拌 0.5 小时，室温反应 1 小时后，升温至 50 °C，保持 4 小时。待反应产物冷却至室温，过滤、少量四氯化碳洗涤，得到纯白色的结晶性产物氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉 49 克，收率 96.6%，熔点：85~86°C。

#### 实施例 1

将吡啶-3-甲酸（16.1 克，0.1 摩尔），氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉（11.4 克，0.1 摩尔），托品醇（14.1 克，0.1 摩尔）溶于乙酸乙酯（200 毫升）中，搅拌下滴入三乙胺（10.1 克，0.1 摩尔），再于室温反应 12 小时。加入水（60 毫升），用 15%氢氧化钠调节 pH = 9~10，水洗涤至中性，干燥。浓缩得到浅黄色固体产物，加入无水乙醇（300 毫升），溶解后，冷却下加入浓盐酸，使 pH = 2~3，进行减压蒸馏得到托烷司琼盐酸盐粗品，过滤，无水乙醇重结晶，得到白色结晶性产品 24.3 克（液相色谱测定纯度大于 99.76%），收率 76.1%；熔点：283~285°C，产品的光谱与文献报道一致。

#### 实施例 2

将吡啶-3-甲酸（16.1 克，0.1 摩尔），氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉（13.7 克，0.12 摩尔），托品醇（14.1 克，0.1 摩尔）溶于乙酸乙酯（200 毫升）中，搅拌下滴入三乙胺（15.2 克，0.15 摩尔），再于室温反应 18 小时。加入水（60 毫升），用 15%氢氧化钠调节 pH = 9~10，水洗涤至中性，干燥。浓缩得到浅黄色固体产物，加入无水乙醇（300 毫升），溶解后，冷却下加入浓盐酸，使 pH = 2~

3, 进行减压蒸馏得到托烷司琼盐酸盐粗品, 过滤, 无水乙醇重结晶, 得到白色结晶性产品 25 克 (液相色谱测定纯度大于 99.84%), 收率 78.3%; 熔点: 283~285℃。

### 实施例 3

将吡啶-3-甲酸 ( 16.1 克, 0.1 摩尔 ), 氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉 (11.4 克, 0.1 摩尔), 托品醇 (14.1 克, 0.1 摩尔) 溶于乙酸乙酯 ( 200 毫升 ) 中, 搅拌下滴入吡啶 (7.9 克, 0.1 摩尔), 并于室温反应 12 小时。加入水 (60 毫升), 用 15%氢氧化钠调节 pH = 9~10, 水洗涤至中性, 干燥。浓缩得到浅黄色固体产物, 加入无水乙醇 (300 毫升), 溶解后, 冷却下加入浓盐酸, 使 pH = 2~3, 进行减压蒸馏得到托烷司琼盐酸盐粗品, 过滤, 无水乙醇重结晶, 得到白色结晶性产品 21.7 克 (液相色谱测定纯度大于 99.25%), 收率 68.1%; 熔点: 283~285℃。

### 实施例 4

将吡啶-3-甲酸 ( 16.1 克, 0.1 摩尔 ), 氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉 (11.4 克, 0.1 摩尔), 托品醇 (14.1 克, 0.1 摩尔) 溶于 1,2-二氯乙烷 ( 150 毫升 ) 中, 搅拌下滴入三乙胺 (15.2 克, 0.15 摩尔), 并于室温反应 12 小时。加入水 (60 毫升), 用 15%氢氧化钠调节 pH = 9~10, 水洗涤至中性, 干燥。浓缩得到浅黄色固体产物, 加入无水乙醇 (300 毫升), 溶解后, 冷却下加入浓盐酸, 使 pH = 2~3, 进行减压蒸馏得到托烷司琼盐酸盐粗品, 过滤, 无水乙醇重结晶, 得到白色结晶性产品 23.2 克 (液相色谱测定纯度大于



99.45%), 收率 72.8%; 熔点: 283~285℃。

#### 实施例 5

将吡啶-3-甲酸 ( 16.1 克, 0.1 摩尔 ), 氯代 1, 3-二甲基-2-氯咪唑啉 (13.7 克, 0.12 摩尔 ), 托品醇 (16.9 克, 0.12 摩尔 ) 溶于乙酸乙酯 ( 200 毫升 ) 中, 搅拌下滴入三乙胺 (15.2 克, 0.15 摩尔 ), 再于室温反应 24 小时。加入水 (60 毫升), 用 15%氢氧化钠调节 pH = 9~10, 水洗涤至中性, 干燥。浓缩得到浅黄色固体产物, 加入无水乙醇 (300 毫升), 溶解后, 冷却下加入浓盐酸, 使 pH = 2~3, 进行减压蒸馏得到托烷司琼盐酸盐粗品, 过滤, 无水乙醇重结晶, 得到白色结晶性产品 20 克 (液相色谱测定纯度大于 99.16%), 收率 62.7%; 熔点: 281~283℃。

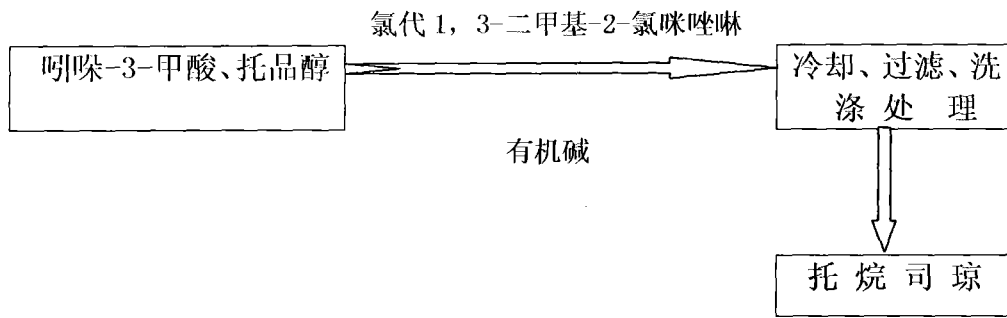


图 1

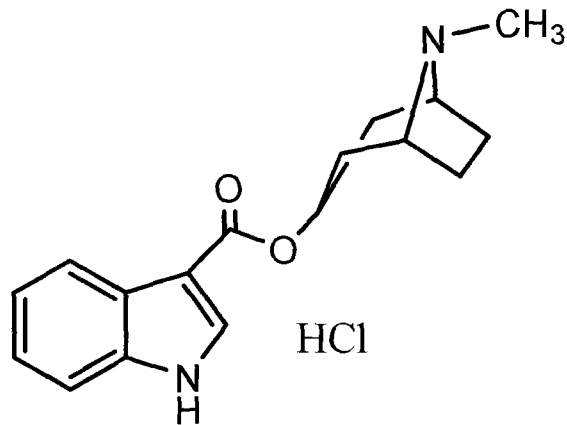


图 2

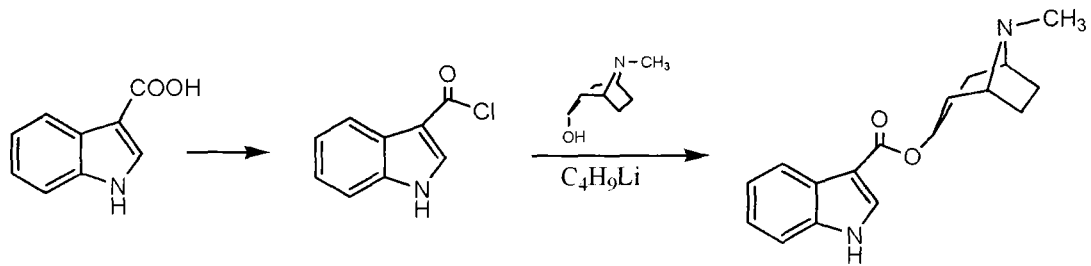


图 3

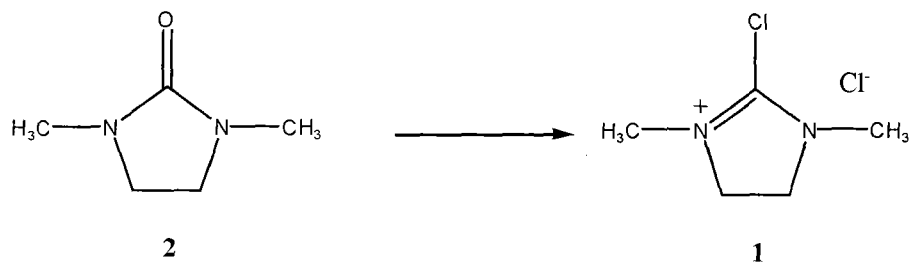


图 4