



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111704588 A

(43)申请公布日 2020.09.25

(21)申请号 202010481027.2

(22)申请日 2020.05.31

(71)申请人 江苏福邦药业有限公司

地址 222599 江苏省连云港市灌南县新安
镇人民东路

(72)发明人 陈亮 黄金友 何林受

(74)专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所
32223

代理人 廖娜 李锋

(51)Int.Cl.

C07D 265/30(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

盐酸阿莫罗芬的制备方法

(57)摘要

本发明涉及药物制剂技术领域,公开了一种盐酸阿莫罗芬的制备方法,该方法以3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇为原料,碱性条件下,与甲磺酰氯反应后,再与顺式-2,6-二甲基吗啉进行亲核取代反应,最后氯化氢气体成盐酸盐得产品,本发明方法的原料来源便宜,工艺操作易控制,收率高,品质稳定,杂质较少,成本较其它方法明显降低,适合工业化生产等优点。

1. 一种盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇、有机碱、溶剂加入反应器中,0℃度下,甲磺酰氯缓慢滴加至反应器,滴加完毕,25℃搅拌4-6h,经反应溶剂萃取和水洗后得到第一中间体;

(b) 第一中间体、有机碱、顺式-2,6-二甲基吗啉、溶剂依次加入反应器中,25℃搅拌6-8h,经反应溶剂萃取和盐酸水溶液洗涤后得到第二中间体阿莫罗芬;

(c) 将第二中间体阿莫罗芬成盐成盐酸阿莫罗芬。

2. 根据权利要求1所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)中,3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇:甲磺酰氯:碱的摩尔比为1.0:(1.2-2.0):(1.5-3.0)。

3. 根据权利要求1所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(b)中,第一中间体:顺式-2,6-二甲基吗啉:碱的摩尔比为1.0:(1.1-2.0):(1.5-3.0)。

4. 根据权利要求1所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:在步骤(c)中,通过以下方式将第二中间体成盐成盐酸阿莫罗芬:

将第二中间体、乙酸异丙酯加到反应器中,0℃搅拌下通入氯化氢气体,大量白色固体析出,经离心,得白色固体,再异丙醇结晶、活性炭脱色,得到如式I所示的盐酸阿莫罗芬。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)和/或步骤(b)中所述的有机碱为三乙胺、吡啶或N,N-二异丙基乙胺。

6. 根据权利要求5所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)中所述的有机碱的当量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的1.5~2.0当量。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)和/或步骤(b)中所述的溶剂为甲苯、二甲苯、四氢呋喃、或二氯甲烷。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)中所述的溶剂的溶剂量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的5-8 倍。

9. 根据权利要求1至4中任一项所述的盐酸阿莫罗芬的制备方法,其特征在于:步骤(a)中所述的甲磺酰氯的当量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的1.2~1.5当量。

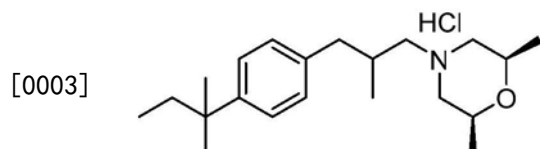
盐酸阿莫罗芬的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,特别涉及一种盐酸阿莫罗芬的制备方法。

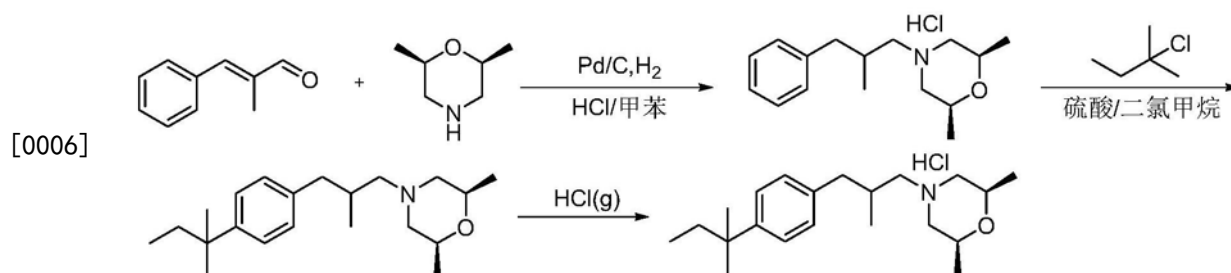
背景技术

[0002] 盐酸阿莫罗芬(amorolfine hydrochloride),化学名称为4-(3-对叔戊基苯基-2-甲基丙基)-顺式-2,6-二甲基吗啉盐酸盐,CAS登记号78613-38-4,化学结构式如下:



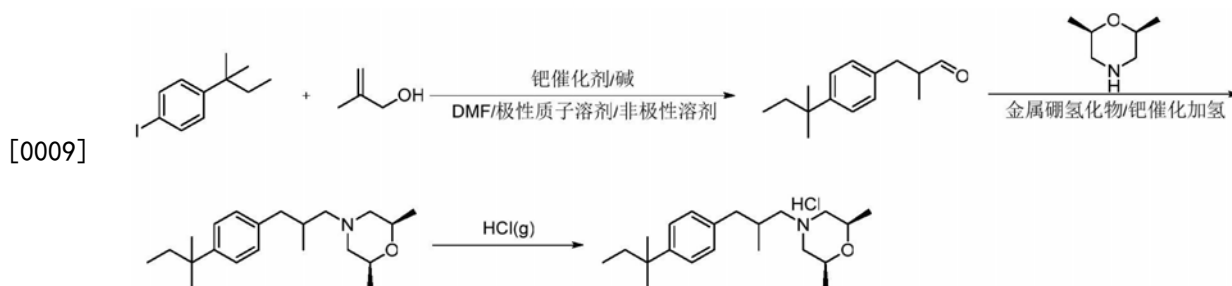
[0004] 盐酸阿莫罗芬是一种抗真菌药物,由罗氏研发,法国高德美公司于2002年3月在欧洲注册,商品名Loceryl,作用机制为Squalene epoxidase inhibitors-角鲨烯环氧酶抑制剂,以角鲨烯单加氧酶(SQLE)为靶点,适用于皮肤感染、真菌感染。关于盐酸阿莫罗芬合成工艺,现有技术已有描述:

[0005] 原研专利EP1749826盐酸阿莫罗芬的合成路线如下:



[0007] 原研专利EP1749826合成路线:(1) 2-甲基-3-苯基烯丙醛与顺式-2,6-二甲基吗啉缩合反应,得到顺式-4-(3-苯基-2-甲基丙基)-2,6-二甲基吗啉盐酸盐,(2) 顺式-4-(3-苯基-2-甲基丙基)-2,6-二甲基吗啉盐酸盐再与2-氯-2-甲基丁烷,酸催化,发生Heck反应,得到阿莫罗芬,最后氯化氢气体成盐酸盐得到盐酸阿莫罗芬。步骤(1)中钯碳催化加氢,成本较高;此外,步骤(2)中可能有多种重排反应,副产物多,产品纯化困难,且收率低,并且需要超低温设备,能耗大。

[0008] 国际专利W02007113218A1改进了盐酸阿莫罗芬合成方法,第一步Heck反应,钯催化和碱条件下,4-碘代叔戊基苯与2-甲基烯丙醇反应,得到3-叔戊基苯基-2-甲基丙醛;第二步还原胺化反应,3-叔戊基苯基-2-甲基丙醛与顺式-2,6-二甲基吗啉反应,得到阿莫罗芬,最后氯化氢气体成盐酸盐得到盐酸阿莫罗芬。合成路线如下:



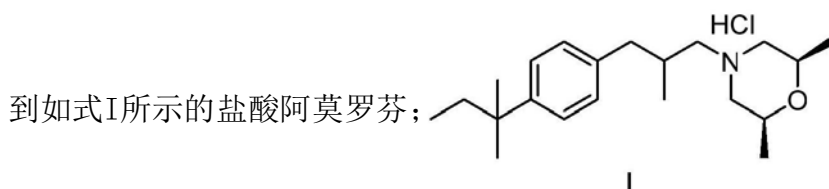
[0010] W02007113218A1较原研虽有改进,但仍有不足之处:(1) 第一步Heck反应,反应溶剂DMF中等毒性,废水处理成本高,高温易分解;(2) 第二步还原胺化反应,钯催化成本较高,金属硼氢化物产生大量氢气,安全风险较大。

[0011] 因而本领域需要开发一种改进工艺,污染小,提高产率和产品质量,适合工业化生产的盐酸阿莫罗芬的制备方法。

发明内容

[0012] 发明目的:针对现有技术中存在的问题,本发明提供一种工艺合理、环境污染小、成本低、收率高、产品质量高,且适合工业化生产的盐酸阿莫罗芬的制备方法。

[0013] 技术方案:本发明提供了一种盐酸阿莫罗芬的制备方法,包括以下步骤:(a) 3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇、有机碱、溶剂加入反应器中,0℃度下,甲磺酰氯缓慢滴加至反应器,滴加完毕,25℃搅拌4-6h,经反应溶剂萃取和水洗后得到第一中间体;(b) 第一中间体、有机碱、顺式-2,6-二甲基吗啉、溶剂依次加入反应器中,25℃搅拌6-8h,经反应溶剂萃取和盐酸水溶液洗涤后得到第二中间体;(c) 第二中间体、乙酸异丙酯加到反应器中,0℃搅拌下通入氯化氢气体,大量白色固体析出,经离心,得白色固体,再异丙醇结晶、活性炭脱色,得



[0014] 优选地,步骤(a)中,3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇:甲磺酰氯:有机碱的摩尔比为1.0:(1.2-2.0):(1.5-3.0)。优选1.0:1.2:2.0,此优选比例在保证收率和纯度情况下,可有效降低成本。

[0015] 优选地,步骤(b)中,第一中间体:顺式-2,6-二甲基吗啉:有机碱的摩尔比为1.0:(1.1-2.0):(1.5-3.0)。优选1.0:(1.1-1.5):(1.5-2.0),此优选比例范围在保证收率和纯度情况下,可有效降低成本。

[0016] 优选地,步骤(a)中和/或步骤(b)中所述的有机碱为三乙胺、吡啶或N,N-二异丙基乙胺;优选三乙胺。

[0017] 优选地,步骤(a)中所述的有机碱的当量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的1.5~2.0当量。

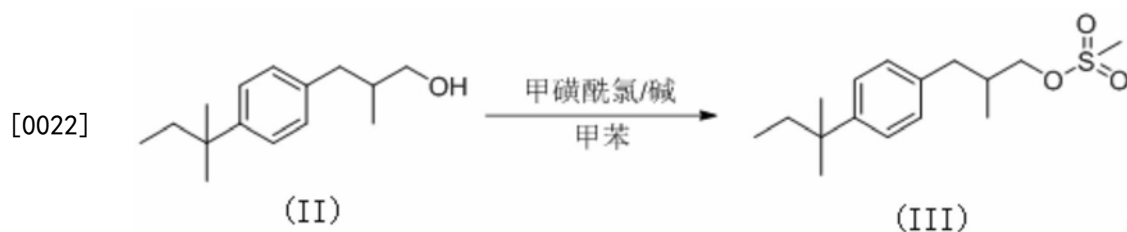
[0018] 优选地,步骤(a)和/或步骤(b)中所述的溶剂为甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷等;优选甲苯。

[0019] 优选地,步骤(a)中所述的溶剂的溶剂量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的5-8

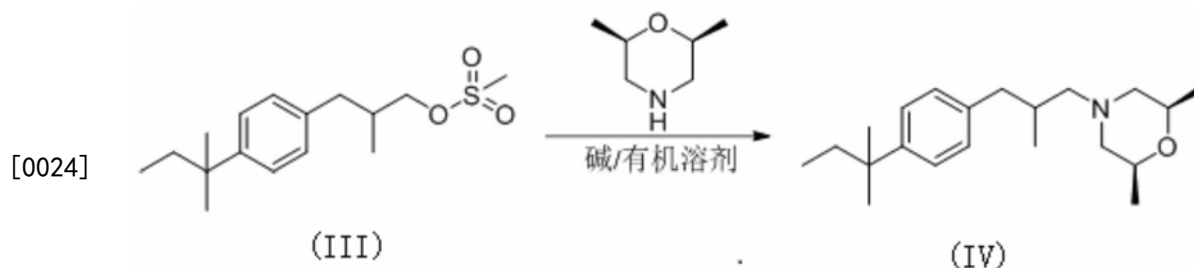
倍。

[0020] 优选地,步骤(a)中所述的甲磺酰氯的当量为3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇的1.2~1.5当量。

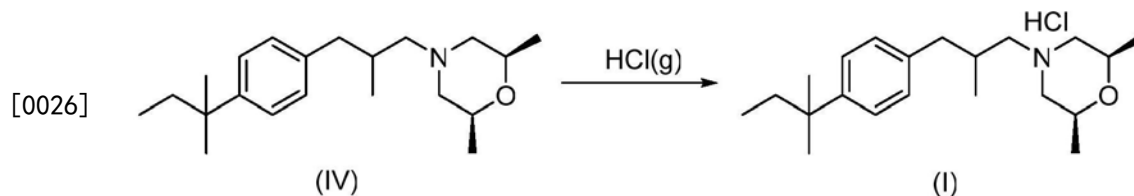
[0021] 原理及有益效果:本发明以甲苯为溶剂,在碱性条件下,使式(II)所示的3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇与甲磺酰氯发生烷基磺酸酯化反应,得到品质较纯,收率较高的第一中间体,反应方程式如下:



[0023] 接着在有机溶剂中,在碱性条件下,将式(III)所示的第一中间体与顺式-2,6-二甲基吗啉进行双分子亲核取代反应,得到式(IV)所示的第二中间体,反应方程式如下:



[0025] 最后将第二中间体成盐转变成4-(3-对叔戊基苯基-2-甲基丙基)-顺式-2,6-二甲基吗啉盐酸盐(盐酸阿莫罗芬),反应方程式如下:



[0027] 与现有技术相比,本发明具有以下优势:

[0028] 本发明中的烷基磺酸酯化反应是醇羟基与烷基磺酰氯,在碱性条件下,生成烷基磺酸酯的反应,其中的3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇作为起始物料,便宜易得,无需其他原料替代。反应溶剂为甲苯,低毒,可回收,环境污染较小,可有效降低成本。

[0029] 本发明中的双分子亲核取代反应是一种简便的将烷基磺酸酯转换成胺类的方法,亲核试剂胺类进攻离去基团烷基磺酸酯类,离去基团离去,生成取代胺类的碳氮偶联反应。避免了贵金属催化剂和超低温设备的使用,副产物少,反应条件温和,易于控制,安全性高,后处理方便,易纯化,收率高。

[0030] 本发明整条工艺设计合理,产物盐酸阿莫罗芬易纯化,总收率高,适合工业化生产。

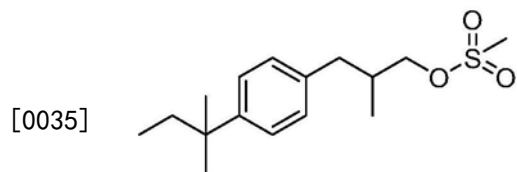
具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例对本发明进行详细的介绍。

[0032] 本发明中所用原材料和试剂均为市售产品。

[0033] 实施方式1:

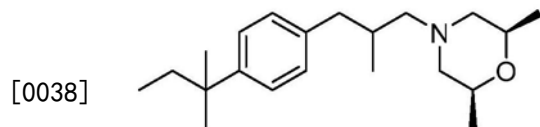
[0034] 1. 式III所示第一中间体的制备:



III

[0036] 10Kg式II所示3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇, 9Kg三乙胺, 80Kg甲苯, 0℃下, 缓慢滴加6Kg甲磺酰氯, 滴加完毕, 升温至25℃, 搅拌6h, 反应完全后, 加水, 有机相分出收集, 水相再用20Kg甲苯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干溶剂得12Kg式III所示第一中间体产品, 收率88.6%。

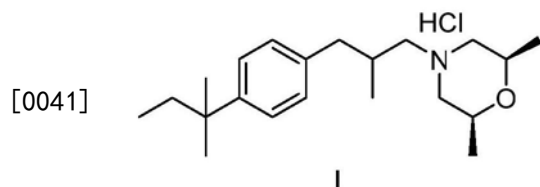
[0037] 2. 式IV所示第二中间体的制备:



IV

[0039] 取6.5Kg式III所示第一中间体, 4.4Kg三乙胺, 3Kg顺式-2,6-二甲基吗啉, 52Kg甲苯, 25℃搅拌8h, 反应完全后, 盐酸调反应pH=3~4, 分出有机相, 水相再用13Kg甲苯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干溶剂得式IV所示第二中间体阿莫罗芬油状物6Kg, 收率87.0%。

[0040] 3. 式I所示盐酸阿莫罗芬的制备:

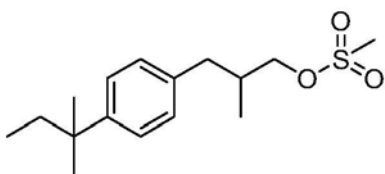


[0042] 取5Kg式IV所示第二中间体阿莫罗芬, 25Kg乙酸异丙酯, 0℃搅拌下, 通入氯化氢气体, 直至反应pH=3~4, 停止通氯化氢气体, 析出大量白色固体, 经离心、45度减压干燥, 得到5Kg白色固体, 收率89.7%; 5Kg白色固体, 25Kg异丙醇, 升温溶解后, 活性炭吸附, 趁热过滤, 降温析晶, 经离心、45度减压干燥, 得4Kg式I所示盐酸阿莫罗芬产品, 收率80.0%。

[0043] 实施方式2:

[0044] 1. 式III所示第一中间体的制备:

[0045]

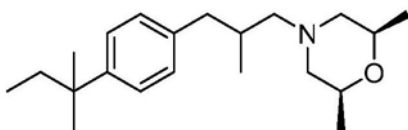


III

[0046] 10Kg式II所示3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇, 12Kg N,N-二异丙基乙胺, 80Kg甲苯, 0℃下, 缓慢滴加7.8Kg甲磺酰氯, 滴加完毕, 升温至25℃, 搅拌6h, 反应完全后, 加水, 有机相分出收集, 水相再用20Kg甲苯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干溶剂得11Kg式III所示第一中间体产品, 收率84.2%。

[0047] 2. 式IV所示第二中间体的制备:

[0048]

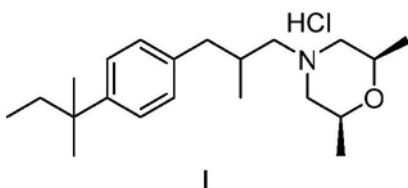


IV

[0049] 取6.5Kg式III所示第一中间体, 5.6Kg三乙胺, 2.8Kg顺式-2,6-二甲基吗啉, 52Kg二氯甲烷, 25℃搅拌8h, 反应完全后, 盐酸调反应pH=3~4, 分出有机相, 水相再用13Kg二氯甲烷萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干溶剂得式IV所示第二中间体阿莫罗芬油状物5.8Kg, 收率84.0%。

[0050] 3. 式I所示盐酸阿莫罗芬的制备:

[0051]



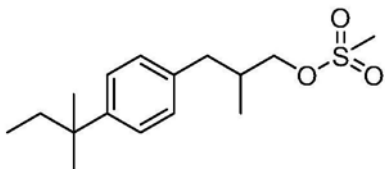
I

[0052] 取5Kg式IV所示第二中间体阿莫罗芬, 25Kg乙酸异丙酯, 0℃搅拌下, 通入氯化氢气体, 直至反应pH=3~4, 停止通氯化氢气体, 析出大量白色固体, 经离心、45度减压干燥, 得到4.8Kg白色固体, 收率87.2%; 4.8Kg白色固体, 24Kg异丙醇, 升温溶解后, 活性炭吸附, 趁热过滤, 降温析晶, 经离心、45度减压干燥, 得3.8Kg式I所示盐酸阿莫罗芬产品, 收率79.2%。

[0053] 实施方式3:

[0054] 1. 式III所示第一中间体的制备:

[0055]

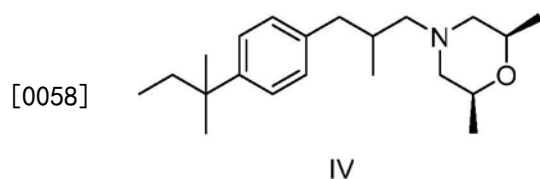


III

[0056] 10Kg式II所示3-(4-叔戊基苯基)-2-甲基丙醇, 14Kg三乙胺, 80Kg二氯甲烷, 0℃下, 缓慢滴加10Kg甲磺酰氯, 滴加完毕, 升温至25℃, 搅拌6h, 反应完全后, 加水, 有机相分出收集, 水相再用20Kg甲苯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干溶剂得

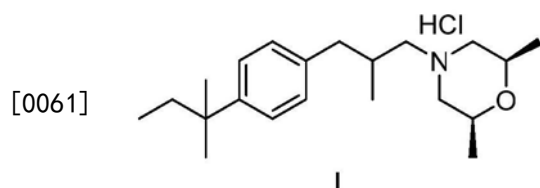
10.8Kg式Ⅲ所示第一中间体产品,收率80.0%。

[0057] 2.式Ⅳ所示第二中间体的制备:



[0059] 取6.5Kg式Ⅲ所示第一中间体,8.4Kg N,N-二异丙基乙胺,3.8Kg顺式-2,6-二甲基吗啉,52Kg四氢呋喃,25℃搅拌8h,反应完全后,盐酸调反应pH=3~4,分出有机相,水相再用13Kg二氯甲烷萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干溶剂得式Ⅳ所示第二中间体阿莫罗芬油状物5.5Kg,收率80.2%。

[0060] 3.式Ⅰ所示盐酸阿莫罗芬的制备:



[0062] 取5Kg式Ⅳ所示第二中间体阿莫罗芬,25Kg乙酸异丙酯,0℃搅拌下,通入氯化氢气体,直至反应pH=3~4,停止通氯化氢气体,析出大量白色固体,经离心、45度减压干燥,得到4.6Kg白色固体,收率83.6%;4.6Kg白色固体,23Kg异丙醇,升温溶解后,活性炭吸附,趁热过滤,降温析晶,经离心、45度减压干燥,得3.6Kg式Ⅰ所示盐酸阿莫罗芬产品,收率78.3%。

[0063] 上述各实施方式只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所做的等效变换或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。