

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580042214.4

[51] Int. Cl.

C07D 209/88 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年2月24日

[11] 授权公告号 CN 100591668C

[22] 申请日 2005.12.5

[21] 申请号 200580042214.4

[30] 优先权

[32] 2004.12.9 [33] EP [31] 04106438.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/056469 2005.12.5

[87] 国际公布 WO2006/061364 英 2006.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.8

[73] 专利权人 ZACH 系统股份公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 E·特勒帕吉克塞尔

A·穆尼奥萨阿尔韦雷兹

M·波马雷斯马尔科

F·马基拉斯奥隆德里斯

[56] 参考文献

US4503067A 1985.3.5

CN1264366A 2000.8.23

US4697022A 1987.9.29

审查员 黄克勤

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 罗菊华

权利要求书1页 说明书6页

[54] 发明名称

制备卡维地洛及其对映异构体的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备卡维地洛及其光学活性的 R 和 S 对映异构体和这些对映异构体的混合物的方法，更具体地涉及制备卡维地洛及其对映异构体的改良的方法，该方法的特征是使用乙酸乙酯作为反应溶剂。

1. 一种通过 4-(2,3-环氧丙氧基) 咪唑或其对映异构体与过量的 2-(2-甲氧基苯氧基) 乙胺反应制备卡维地洛或其对映异构体的方法, 其特征是反应溶剂是乙酸乙酯。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中使用摩尔过量 1.5:1 到 2.5:1 的 2-(2-甲氧基苯氧基) 乙胺。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中摩尔过量为 1.8:1 到 2.2:1。
4. 根据权利要求 3 的方法, 其中摩尔过量为 2:1。
5. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述卡维地洛是 II 型卡维地洛。

制备卡维地洛及其对映异构体的方法

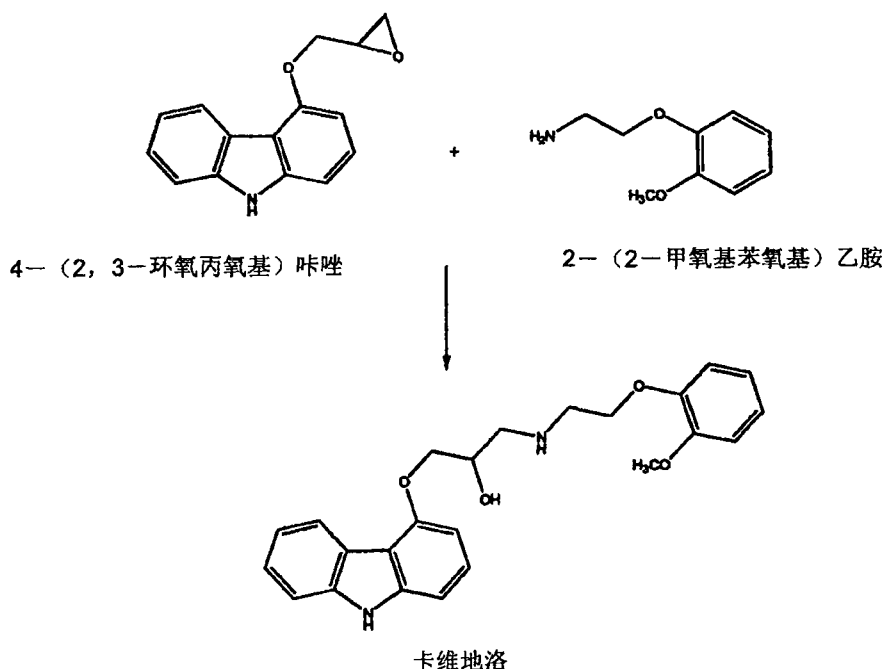
技术领域

本发明涉及制备卡维地洛及其光学活性的 R 和 S 对映异构体和这些对映异构体的混合物的方法，以及，更具体地，涉及制备卡维地洛及其对映异构体的改良的方法，该方法的特征是使用乙酸乙酯作为反应溶剂。

背景技术

卡维地洛，(±)-1-(咪唑基-4-基氧)-3-[[2-(2-甲氧基苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇，是具有 α_1 -阻断活性的非选择性的 β 类肾上腺素阻断剂。卡维地洛是 COREG® 的活性成分，并且适用于充血性心力衰竭的治疗和高血压的控制。

在 US 4503067 (Boehringer Mannheim GmbH) 中首次描述了卡维地洛，且在此描述的制备对应于下述反应方案：



为了便于介绍，在此处及后面将中间体 4-(2,3-环氧丙氧基)咪唑

和 2-(2-甲氧基苯氧基)乙胺分别表示为 EPOC 和 MFA。

根据 US 4503067, EPOC 和 MFA 之间的反应优选在反应条件下呈惰性的溶剂内进行, 例如甲苯, 二噁烷, 乙二醇二甲基醚, 异丙醇或二甲基甲酰胺。

在 US 4503067 的实施例 2 中, 通过将 EPOC 和 MFA 在以乙二醇二甲基醚作为反应溶剂的反应制备卡维地洛, 然后将粗制的卡维地洛用二乙基醚研磨并从乙酸乙酯中重结晶得到纯的 II 型卡维地洛 (m. p. 114°C-115°C)。

如 US 4697022 所述, 卡维地洛对映异构体的制备遵照相同的反应方案, 在 US 4697022 的实施例 7 和 8 中, 通过在异丙醇中用各 EPOC 对映异构体与 MFA 反应制备 (R) 和 (S)-卡维地洛。

在 US 4503067 和 US4697022 中所描述的制备卡维地洛或其对映异构体的方法存在一些缺陷, 主要是由于来自 2 摩尔当量的 EPOC 和 1 摩尔当量的 MFA 反应形成了二-杂质 (bis-impurity)。

这些缺陷既可通过使用如 W002/00216 (Teva Pharmaceutical Industries) 中所述的高过量 (高于 2.8) 的 MFA 也可通过使用如 EP 0 918 055 (Egis Gyogyszergyar) 所述的 MFA 的苄基衍生物 (苄基-MFA) 来克服。

不过这两种可选择的方法都不具有工业上的优势, 因为这两种方法需要使用大量的反应物 (MFA) (其残余下来不反应且应从反应混合物中回收), 或者在工艺中加入另一个步骤 (去苄基作用)。

现在我们已发现用于制备卡维地洛的改良的方法, 该方法没有显示出已知方法的缺点, 并且允许以高产率和高纯度制备卡维地洛或其对映异构体。

发明内容

因此, 本发明的目标是通过 EPOC 或其对映异构体与过量的 MFA 反应制备卡维地洛或其对映异构体的方法, 该方法的特征是反应溶剂是乙酸乙酯。

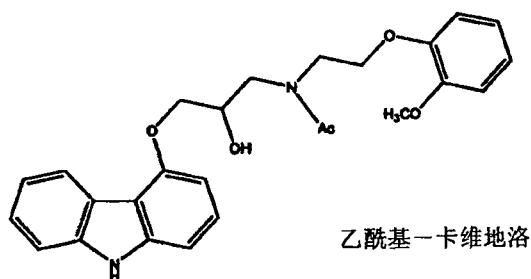
作为本发明的目标的改良的方法具有在合成中不需要额外的步骤，不需要高过量的 MFA 的优势，此外，该方法允许使用相同的溶剂乙酸乙酯来进行整个工艺，该相同的溶剂乙酸乙酯也用于产品的最终纯化/结晶。

本领域的技术人员能容易地知道来自其它乙酸酯，如乙酸异丙酯等作为溶剂的相同优点。出于实际应用的原因，乙酸乙酯排他性地是本发明目标方法中优选的溶剂。

来自整个工艺中使用相同溶剂的优点对于本领域的技术人员是显而易见的。不过在本文中所述的用乙酸乙酯替代反应溶剂是能够用于解决现有技术方法中存在的问题的方案，而且该方案是不能得自现有技术的教导的方案。

事实上，US 4503067 和 US 4697022 描述了几种用于 EPOC 或其对映异构体和 MFA 反应的溶剂，但是所用这些溶剂必须在反应条件下呈惰性，乙酸乙酯是一种酯，并且作为任何羧酸的衍生物，其在胺存在的情况下作为反应物时不能被认为是惰性溶剂（综合参考可见 Jerry March-Advance Organic Chemistry - 第三版，1985，John Wiley & Sons - 375 页）。

确实，在本发明目标方法中，一些来自使用乙酸乙酯的杂质在反应混合物以及粗制的卡维地洛中可以检测到，这些杂质主要是下式的乙酰基-卡维地洛和乙酰基-MFA。



但是在反应混合物中这些杂质的量总是低于 0.5%，并且它们可以容易地按照已知的方法通过在乙酸乙酯中结晶从终产物中除去。

此外，明确提出乙酸乙酯在这类反应中是无用的溶剂，参见具体 EP 0918055，其描述了在 EPOC 和 苜基-MFA 之间的反应用乙酸乙酯替代乙二醇二甲醚，实际上没有任何反应发生。

具体实施方式

在本发明的目标方法中，使用过量于 EPOC 或其对映异构体的 MFA，优选摩尔过量是 1.5:1 到 2.5:1，最优选 1.8:1 到 2.2:1，还更优选的摩尔比是 MFA:EPOC 是 2:1。

EPOC 或其对映异构体和 MFA 之间的反应在加热的条件下进行。

该反应温度优选从 50℃ 到该反应混合物的回流温度。更优选地反应是在回流条件下进行（约 78℃）。

通常，该反应需要进行多少小时才能完成取决于反应温度。

本发明的目标方法优选用于卡维地洛的制备，更优选用于 II 型卡维地洛的制备。

粗制的卡维地洛或粗制的卡维地洛对映异构体在经过最终加入到反应混合物中的活性炭过滤之后，通过冷却到 0℃-5℃ 从反应混合物中分离出来。

然后所得到的粗制的湿卡维地洛或卡维地洛对映异构体根据已知方法在乙酸乙酯中通过结晶纯化。

卡维地洛及其对映异构体以高收率和高纯度获得。

由本发明的目标方法获得的卡维地洛和卡维地洛对映异构体的特征是低含量的残余溶剂，特别是以低含量（少于 500ppm）的乙酸乙酯作为唯一的残余溶剂。

因此，本发明的目标是含有少于 500ppm 乙酸乙酯作为唯一残余溶剂的卡维地洛、(R)-卡维地洛、(S)-卡维地洛或者其混合物。优选本发明目标是含有少于 500ppm 乙酸乙酯作为唯一残余溶剂的 II 型卡维地洛。

由本发明目标方法获得的卡维地洛和卡维地洛对映异构体特别适用于医药应用。

因此，含有与适当的药学可接受的载体混合的治疗有效量的根据本发明方法制备的卡维地洛或其对映异构体的药物组合物是本发明的另一个目标。

根据本发明的优选药物组合物是片剂，还更优选的是含有卡维地洛的片剂。

特别优选的药物组合物是含有 II 型卡维地洛的片剂。

根据本发明的药物组合物含有传统的药学可接受的载体并且能根据传统的方法制备。

本发明的目标方法的一个具体实施方案如下：

将乙酸乙酯、活性炭、EPOC 和摩尔过量的 MFA 加入到反应器中，并在回流温度下加热所得到的混合物约 6 小时。

然后，过滤除去活性炭并将所得溶液冷却到室温然后冷却到 0℃ -5℃ 并保持搅拌。

所得到的晶体通过离心分离并用乙酸乙酯洗涤。

所得到的粗制的湿卡维地洛通过在回流下加热溶解于乙酸乙酯中。

冷却后，通过离心分离进行分离并干燥，得到纯的 II 型卡维地洛。

为了更好的说明本发明给出以下实施例。

实施例 1

将大约 4 份乙酸乙酯在搅拌条件下装入反应器中，加入约 1.4 份 MFA，约 0.045 份活性炭和约 1 份 EPOC。

该混合物加热到乙酸乙酯的回流温度（约 78℃）。

该反应混合物在约 78℃ 搅拌大约 6 小时。

反应进程通过 TLC 检测。

当反应完成时，为了分离活性炭，将该混合物在不低于 65℃ 的温度下过滤。

该混合物冷却到室温然后冷却到约 0℃ -5℃，并搅拌约 1 小时。

所得晶体通过离心进行分离，用约 1 份乙酸乙酯洗涤。

所得到的湿的粗制卡维地洛装入一个不锈钢反应器中并加入约 6 份乙酸乙酯和 0.045 份活性炭。

该混合物加热到乙酸乙酯的回流温度(约 78℃)，直到晶体溶解。该混合物在约 78℃ 搅拌约 1 小时然后为了分离活性炭，在不低于 65℃ 下过滤。

该混合物允许冷却到约 20℃ 然后冷却到约 0℃-5℃，并搅拌约 1 小时。

所得到的晶体通过离心进行分离，并用约 1 份乙酸乙酯洗涤。

湿的结晶卡维地洛装入不锈钢反应器并加入约 4 份乙酸乙酯。

该混合物加热到乙酸乙酯的回流温度(约 78℃)，直到晶体溶解。

该混合物在约 78℃ 搅拌约 1 小时然后在不低于 65℃ 下过滤。

该混合物允许冷却到 20℃ 然后冷却到 0℃-5℃，并搅拌约 1 小时。

所得到的晶体通过离心进行分离，并用约 1 份乙酸乙酯洗涤。

湿的产品在 50℃ 在一个空气干燥机内干燥直到残余的溶剂乙酸乙酯在规定范围内。

产量：相对 1 份 EPOC，纯的卡维地洛为约 1.05 到 1.10 份。

实施例 2

通过重复实施例 1 所述的流程，但在温度 70℃，60℃ 和 50℃ 实施该反应，分别延长反应时间 8 小时、10 小时和 16.5 小时，获得了基本相同的结果。

实施例 3

通过使用 EPOC:MFA 摩尔比为 1:1.5、1:1.7、1:1.8 和 1:2.2，重复实施例 1 所述的流程，获得了基本相同的结果。