



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101786963 B

(45) 授权公告日 2013.05.08

(21) 申请号 201010116408.7

(22) 申请日 2010.03.03

(73) 专利权人 山东众诚药业股份有限公司  
地址 250100 山东省济南市高新区华阳路  
67-1 号高新商务港 1 号楼 1-501

(72) 发明人 李志勇 丁伟达 李义

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限  
公司 37219

代理人 周慰曾

罗小川 等 . 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂盐酸阿扎司琼  
的合成 . 《中国药科大学学报》. 2003, 第 34 卷 (第  
3 期), 214-215.

张雅芳 等 &#1048577  
. 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂阿扎西隆的合成 . 《中国  
药物化学杂志》. 2000, 第 10 卷 (第 2 期), 第  
138-140 页 .

审查员 王险

(51) Int. Cl.

C07C 233/54 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4892872 , 1990.01.09, 说明书第 5-25  
栏 .

张会菊 等 . 由 2- 硝基 -4- 乙酰氨基苯甲醚  
合成 N-(3- 氨基 -4- 甲氧基苯基) 乙酰胺 . 《江  
苏化工》. 2005, 119-121 页 .

权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

阿扎司琼中间体的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及阿扎司琼中间体的合成方法,包  
括 5- 氯 -3 硝基水杨酸甲酯在冰乙酸介质中经铁  
粉还原得到 5- 氯 -3 胺基水杨酸甲酯,处理后得到  
含 5- 氯 -3 胺基水杨酸甲酯的溶液直接和氯乙酰  
氯反应生成纯度较好的 3-(2- 氯乙酰氨基)-5 氯  
水杨酸甲酯,同时收率较高;此方法还原比较彻  
底,解决了 5- 氯 -3 硝基水杨酸甲酯在甲苯,盐酸  
/ 氯化铵等非均相体系还原不完全、产品纯度差、  
造成向下步投料时得到的 3-(2- 氯乙酰氨基)-5  
氯水杨酸甲酯无法精制的问题。

1. 阿扎司琼中间体的制备方法,步骤如下:

(1)将3-硝基-5-氯水杨酸甲酯加入冰乙酸中搅拌30-40分钟,加水,控温30~100℃,加入还原铁粉,2.5-3小时加完,加毕,在温度30~100℃下反应5~10小时,得3-氨基-5-氯水杨酸甲酯混合液;

所加物料的质量比为3-硝基-5-氯水杨酸甲酯:冰乙酸:水:铁粉=1:5~10:5~10:0.5~1;

(2)向步骤(1)制得的混合液中加入冰乙酸,冰乙酸加量与步骤(1)中冰乙酸的用量相同,70℃搅拌30-35分钟,硅藻土过滤,除去铁泥,得滤饼;此步骤旨在使得步骤(1)生成的产物充分溶解在冰乙酸溶媒中;

(3)滤饼用有机溶剂冲洗,合并滤液,搅拌10-15分钟,静置30-35分钟,分出有机溶液层;并用有机溶剂再提取一次,合并有机溶液,水洗3次,提取得3-氨基-5-氯水杨酸甲酯溶液;所述有机溶剂选自二氯甲烷,三氯甲烷,乙酸乙酯或甲基叔丁基醚;

(4)向步骤(3)的3-氨基-5-氯水杨酸甲酯溶液中加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液的用量与步骤(1)中冰乙酸体积相同,降温至-1℃~0℃,控制温度在-1℃~-5℃滴加氯乙酰氯,滴毕,反应2-3小时,得3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯混合液;

所述氯乙酰氯的加量与步骤(1)原料3-硝基-5-氯水杨酸甲酯的摩尔比为1:0.9-0.95;

(5)将步骤(4)制得的3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯混合液升温至30-40℃,搅拌1-1.5小时;分出有机层;水相再次以有机溶剂提取一次,合并有机层,水洗三次,分出有机层直接进行常压蒸馏,蒸馏完毕加入甲醇或乙醇为结晶溶剂,80℃下回流搅拌2-2.5小时,得3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯的醇溶液;所述有机溶剂选自二氯甲烷,三氯甲烷,乙酸乙酯或甲基叔丁基醚;

(6)将步骤(5)的醇溶液降温至室温,析晶,离心分离,并用无水乙醇冲洗晶体;80℃烘干得针状晶体3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于步骤(1)所加物料的质量比为3-硝基-5-氯水杨酸甲酯:冰乙酸:水:铁粉=1:5:5:0.8。

3. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于步骤(1)反应温度为60~70℃,反应时间为5小时。

4. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于步骤(3)中冲洗滤饼用的有机溶剂的用量为步骤(1)中冰乙酸体积的1.5-2倍,提取用有机溶剂的用量与步骤(1)中冰乙酸体积相同。

5. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于步骤(5)所述的结晶溶剂为无水乙醇。

6. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于步骤(5)结晶溶剂的用量为3-硝基-5-氯水杨酸甲酯投料量的5~10倍体积。

## 阿扎司琼中间体的合成方法

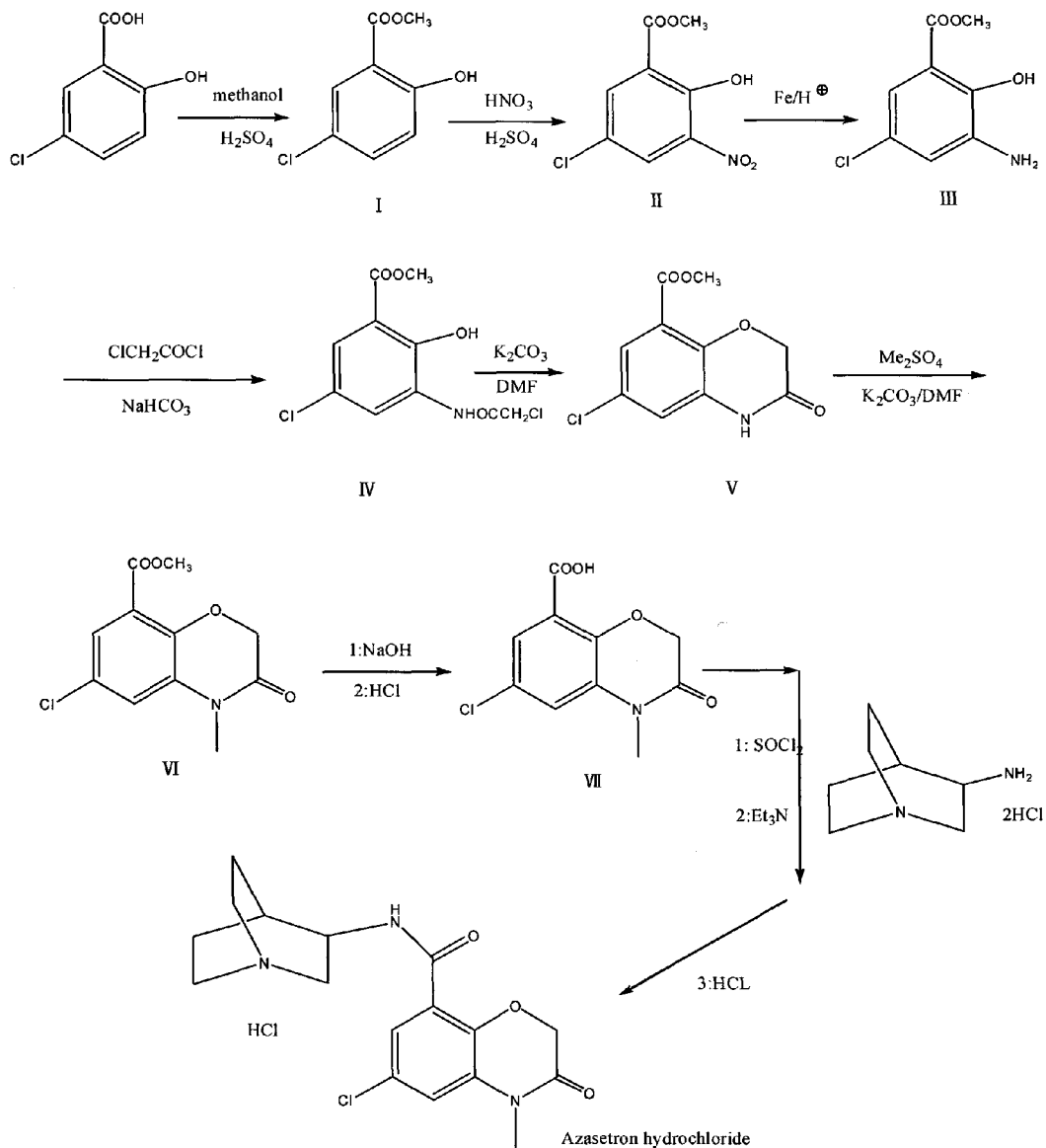
## 技术领域

[0001] 本发明属于化学药物中间体的合成技术领域,特别涉及阿扎司琼中间体 3-氨基-5-氯水杨酸甲酯和 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯的生产方法。

## 背景技术

[0002] 盐酸阿扎司琼 (Azasetron hydrochloride) 是抗癌辅助药物,主要合成路线如下

[0003]



[0004] 在 EP 0313393 ;JP 1989207290 ;JP 1990005415 ;US 4892872 ;Eur. Pat. Appl. , 313393, , Chem pharm Bull,1992,40(3) :624-630 中报道了中间体 III 的合成方法是以氯化铵,铁粉为还原剂,将硝基底物溶解在甲苯中然后滴加到还原媒介里面,经研究发现,这种方法存在很多缺点,主要是反应无法完全,同时后处理非常麻烦,得到的产物纯度较差,而且很难精制。尽管在《中国药物化学》杂志,10(2),138-140 ;2000 中,作者以盐酸代替氯

化铵,但仍需要将硝基物溶解在甲苯中滴加,硝基化合物实际上在甲苯中溶解性是有限的,在滴加的过程中会析出,同样存在反应不完全,杂质多,后处理繁琐等问题。

[0005] 在《中国医药工业》杂志 34(3),214-215;2003 中,以保险粉为还原剂进行还原,我们通过实验发现,这种方法也存在反应不完全的问题。

[0006] 在现有专利文件以及其他文献中中间体 IV 都不单独提出而是直接投料进行下一步反应,我们经过研究发现,这些方法得到的下一步产物纯度不好而直接影响最后一步中间体 VII 及最终目标产物盐酸阿扎司琼的纯度。

## 发明内容

[0007] 针对现有技术中反应不完全及产物纯度不理想的问题,本发明提供一种简便、有效、连续、安全的阿扎司琼中间体的合成方法,得到的产物不仅纯度好而且成本得以降低。

[0008] 术语说明:

[0009] 本发明所述的阿扎司琼中间体是中间体 III 3-氨基-5-氯水杨酸甲酯和中间体 IV 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯。本发明所述的阿扎司琼包括阿扎司琼及其盐酸盐。

[0010] 本发明方法中的物料 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯即背景技术中合成路线的式 II 化合物,可以按现有技术合成,也可以通过市场购买。

[0011] 发明要点:

[0012] 本发明要解决的技术问题是合成中间体 IV,中间体 III 是合成中间体 IV 的原料,为了得到高含量的中间体 IV,对中间体 III 的合成方法也进行了改进,使杂质不干扰中间体 IV 的含量。中间体 III 也可以独立销售。

[0013] 本发明的技术方案如下:

[0014] 阿扎司琼中间体的制备方法,步骤如下:

[0015] (1) 将 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯加入冰乙酸中搅拌 30-40 分钟,加水,控温 30~100℃,加入还原铁粉,2.5-3 小时加完,加毕,在温度 30~100℃下反应 5~10 小时;得 3-氨基-5-氯水杨酸甲酯混合液;

[0016] 所加物料的质量比为 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯:冰乙酸:水:铁粉=1:5~10:5~10:0.5~1;

[0017] (2) 向步骤(1)制得的混合液中加入冰乙酸,冰乙酸加量与步骤(1)中冰乙酸的用量相同,70℃搅拌 30-35 分钟,硅藻土过滤,除去铁泥,得滤饼;此步骤旨在使得步骤(1)生成的产物充分溶解在冰乙酸溶媒中,为后处理提供方便;同时去除杂质。

[0018] (3) 滤饼用有机溶剂冲洗,合并滤液,搅拌 10-15 分钟,静置 30-35 分钟,分出有机层;水相用有机溶剂再提取一次,合并有机溶液,水洗 3 次,提取得 3-氨基-5-氯水杨酸甲酯(中间体 III)溶液。

[0019] (4) 向步骤(3)的 3-氨基-5-氯水杨酸甲酯溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液,饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液的用量与步骤(1)中冰乙酸体积相同,降温至-1℃~0℃,控制温度在-1℃~5℃滴加氯乙酰氯,滴毕。反应 2-3 小时。得 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯混合液;

[0020] 所述氯乙酰氯的加量与步骤(1)原料 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯的摩尔比为 1:0.9-0.95。

[0021] (5) 将步骤(4)制得的 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯混合液升温至

30-40℃, 搅拌 1-1.5 小时; 分出有机层, 水相再以有机溶剂提取一次, 合并有机层, 水洗三次, 分出有机层直接进行常压蒸馏, 蒸去有机溶剂, 蒸馏完毕加入甲醇或乙醇为结晶溶剂, 80℃下回流搅拌 2-2.5 小时, 得 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯的醇溶液。此步骤旨在对 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯提纯。

[0022] (6) 将步骤 (5) 的醇溶液降温至室温, 析晶, 离心分离, 并用无水乙醇冲洗晶体; 80℃烘干得针状晶体 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯 (中间体 IV)。

[0023] 优选的, 上述步骤 (1) 所加物料的质量比是 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯: 冰乙酸: 水: 铁粉 = 1 : 5 : 5 : 0.8, 反应温度优选为 60 ~ 70℃, 反应时间优选 5 小时。

[0024] 优选的, 上述步骤 (3) 和步骤 (5) 中所述有机溶剂选自二氯甲烷, 三氯甲烷, 乙酸乙酯或甲基叔丁基醚。

[0025] 优选的, 上述步骤 (3) 中冲洗滤饼的有机溶剂的用量为步骤 (1) 中冰乙酸体积的 1.5-2 倍, 上述步骤 (3) 中提取用有机溶剂的用量与步骤 (1) 中冰乙酸体积相同。

[0026] 上述步骤 (3) 中水洗按本领域现有技术即可, 可供优选的是水洗 3 次用水的总量为步骤 (3) 中全部有机溶剂体积的 1.5-2 倍。

[0027] 优选的, 上述步骤 (4) 中氯乙酰氯与步骤 (1) 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯的质量比为 1 : 0.6 ~ 0.7。

[0028] 优选的, 上述步骤 (5) 蒸馏完毕后加入的结晶溶剂为无水乙醇。结晶溶剂的用量为 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯投料量的 5-10 倍体积, 优选 5 倍投料量体积。

[0029] 优选的, 上述步骤 (5) 中提取用有机溶剂的用量与步骤 (1) 中冰乙酸体积相同。

[0030] 优选的, 上述步骤 (5) 中水洗按本领域现有技术即可, 可供优选的是水洗三次用水的总量为步骤 (3) 中有机溶剂总用量体积的 2 倍。

[0031] 上述的冰乙酸为工业级, 还原铁粉为 100-200 目工业级。还原铁粉的加入等操作按本领域现有技术掌握。

[0032] 本发明人通过研究意外发现, 先将原料 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯溶解在冰乙酸水溶液中, 然后在一定温度下, 分批加入铁粉, 这样得到了非常好的结果, 反应非常完全, 速度快, 后处理相对简单。通过进一步研究发现, 还原得到的 5-氯-3-氨基水杨酸甲酯稳定性较差, 在存放或烘干的过程中易被氧化, 因此我们先将产物 (中间体 IV) 提取出, 将提取液直接进入下一个反应单元, 这样就避免了在蒸馏, 结晶, 干燥处理过程中发生氧化而纯度下降, 同时也实现了工业连续投料, 从而降低了生产成本, 减少了操作步骤。将中间体 IV 单独提出精制后再进行下一个单元反应, 得到的产物不仅纯度好而且有利于最后一步中间体的纯度。所以把这两个中间体 III、IV 做好对于阿扎司琼的整体合成和质量是非常重要的。

[0033] 本发明的方法制备中间体 III 的收率高, 还原比较彻底, 解决了 5-氯-3-硝基水杨酸甲酯在甲苯, 盐酸 / 氯化铵等非均相体系还原不完全, 产品纯度差, 造成向下一步投料时得到的 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯 (中间体 IV) 无法精制的问题。

#### 附图说明

[0034] 图 1 是实施例 1 合成的中间体 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯 HNMR 图谱, HNMR  $\delta$  4.0 (s, 3H),  $\delta$  4.2 (s, 2H);  $\delta$  7.3 (s, 1H);  $\delta$  7.6 (d, 1H);  $\delta$  8.6 (d, 1H),  $\delta$  9.0 (s, 1H)

[0035] 图 2 是实施例 1 合成的中间体 3-(2-氯乙酰氨基)-5-氯水杨酸甲酯 HPLC 图

谱,其中,6.042 峰为中间体 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯,峰高 2794214,峰面积 13825658,含量 99.248%。

[0036] 图 3 是实施例 1 合成的中间体 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 HNMR 归属解析。

### 具体实施方式

[0037] 下面结合实施例对本发明作进一步说明,但不限于此。

#### [0038] 实施例 1

[0039] (1) 将 3-硝基-5-氯水杨酸甲酯 20kg 加入工业冰乙酸 100L 搅拌 30 分钟,然后加入 100kg 水,升温至 30 ~ 100℃;加入 100 ~ 200 目工业还原铁粉 16kg,3 小时加完,控温 60 ~ 70℃;加毕,反应 5 小时;

[0040] (2) 将步骤 (1) 的反应溶液中分批加入冰乙酸 100kg,70℃ 搅拌 30 分钟,硅藻土过滤,除去铁泥;

[0041] (3) 滤饼用乙酸乙酯 200L 冲洗,合并滤液,搅拌 10 分钟,静置 30 分钟,分液;并用乙酸乙酯 100L 提取一次;合并乙酸乙酯溶液,水洗 3 次,得 5-氯-3 氨基水杨酸甲酯的乙酸乙酯溶液;备用;

[0042] (4) 将步骤 (3) 的 5-氯-3 氨基水杨酸甲酯的乙酸乙酯溶液加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 200L 降温至 0℃ 以下,控制温度在 4-5℃ 然后滴加氯乙酰氯 13.5kg,滴毕。反应 2 小时。

[0043] (5) 升温至 30-40℃,搅拌 1 小时;分出乙酸乙酯层;水相再次以乙酸乙酯 100L 提取一次,合并乙酸乙酯溶液,水洗三次,每次 200L,分出乙酸乙酯有机层。有机层直接常压蒸馏,蒸馏完毕加入无水乙醇 100L,80℃ 下回流搅拌 2 小时。

[0044] (6) 将步骤 (5) 的制得的溶液降温至室温;析出晶体,离心甩料并用乙醇冲洗;80℃ 烘干得类白色针状晶体 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 23kg,收率 99%,Mp : 163-164℃ HPLC :99%,见图 2,HNMR 如图 1 所示。HNMR 归属解析如图 3 所示。

#### [0045] 实施例 2

[0046] 如实施例 1 所述,所不同的是步骤 (3)、(5) 的有机溶剂用三氯甲烷,得 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 22kg,收率 95%,Mp :163-164℃ HPLC :99%。

#### [0047] 实施例 3

[0048] 如实施例 1 所述,所不同的是步骤 (1) 的还原铁粉为 15kg,得 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 22kg,收率 95%,Mp :163-164℃ HPLC :99%。

#### [0049] 实施例 4

[0050] 如实施例 1 所述,所不同的是步骤 (3)、(5) 的有机溶剂用二氯甲烷,得 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 22.5kg,收率 97%,Mp :163-164℃ HPLC :99%。

#### [0051] 实施例 5

[0052] 如实施例 1 所述,所不同的是步骤 (3)、(5) 的有机溶剂用甲基叔丁基醚,得 3-(2-氯乙酰氨基)-5 氯水杨酸甲酯 22. kg,收率 97%,Mp :163-164℃ HPLC :99%。

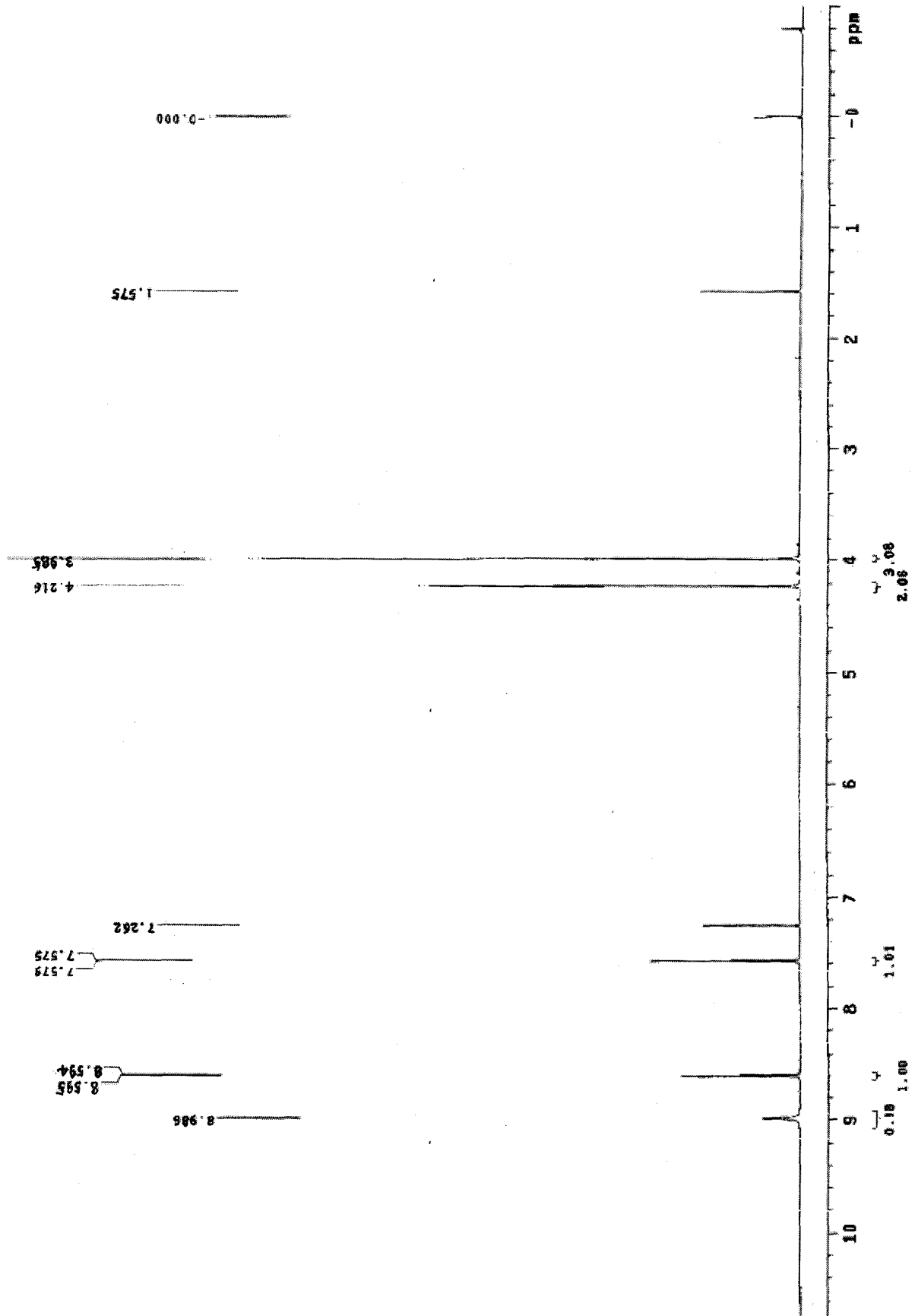


图 1

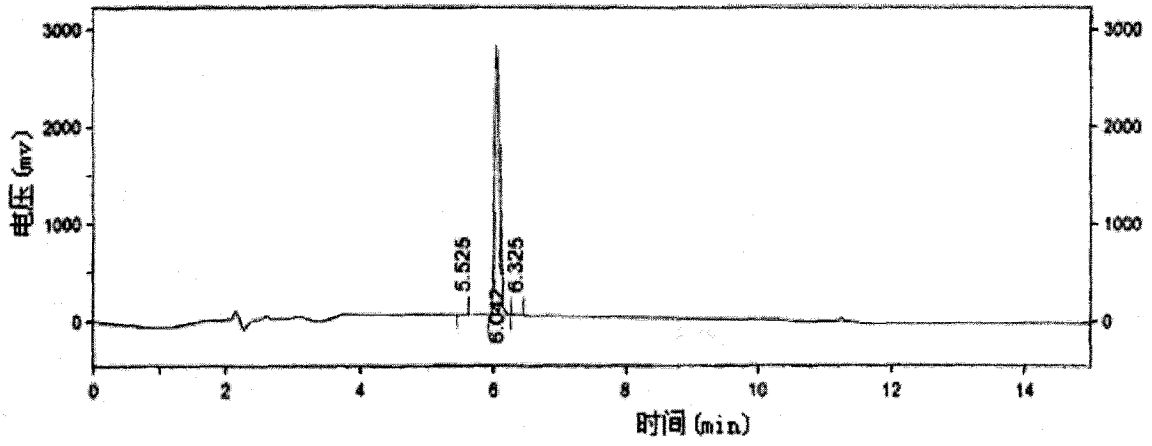


图 2

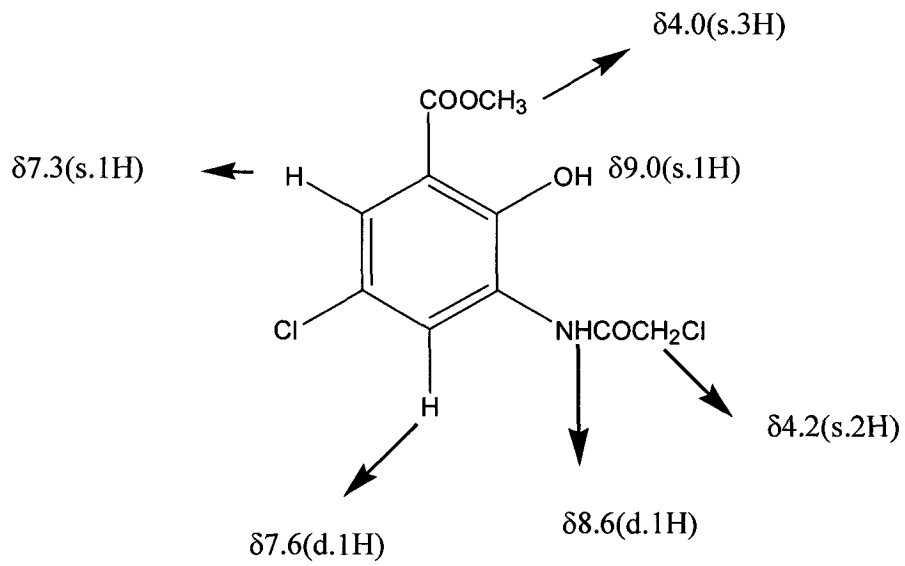


图 3