

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 495/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040481.3

[43] 公开日 2007年1月31日

[11] 公开号 CN 1906201A

[22] 申请日 2004.12.22

[21] 申请号 200480040481.3

[30] 优先权

[32] 2003.12.22 [33] US [31] 60/532,126

[32] 2004.2.25 [33] US [31] 60/547,901

[32] 2004.4.12 [33] US [31] 60/561,871

[86] 国际申请 PCT/US2004/043159 2004.12.22

[87] 国际公布 WO2005/063771 英 2005.7.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.14

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 B·-Z·多利茨基 D·迪勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 刘 玥

权利要求书2页 说明书7页

[54] 发明名称

合成奥氮平的方法

[57] 摘要

本发明包括不使用溶剂或通过使用低沸点有机溶剂合成奥氮平的方法。

- 1、一种合成奥氮平的方法，包括：
加热 N-甲基哌嗪和噻吩并苯并二氮杂草的反应混合物至约 110℃ - 约 145℃；
维持反应混合物于约 110℃ - 约 145℃ 至少 5 小时；
冷却反应混合物；
加入水，至少两种有机溶剂，或水和至少一种有机溶剂，直至奥氮平沉淀；以及
收集奥氮平。
- 2、根据权利要求 1 的方法，其中加热反应混合物至约 110℃ - 约 145℃ 并维持约 5 - 约 6 小时。
- 3、根据权利要求 1 的方法，其中加热反应混合物至约 110℃ - 约 145℃ 并维持约 5 小时。
- 4、根据权利要求 1 的方法，其中在加入噻吩并苯并二氮杂草之前加热 N-甲基哌嗪。
- 5、根据权利要求 1 的方法，其中加热步骤在氮气中进行。
- 6、根据权利要求 1 的方法，其中将反应混合物加热并维持于约 125℃。
- 7、根据权利要求 1 的方法，其中将反应混合物冷却至低于约 100℃ 的温度。
- 8、根据权利要求 1 的方法，其中将反应混合物冷却至约 80℃。
- 9、根据权利要求 1 的方法，进一步包括梯度冷却反应混合物至约 70℃ - 约 -5℃。
- 10、根据权利要求 1 的方法，其中有机溶剂是丙酮、乙腈、四氢呋喃、甲苯或 DMSO 中的至少一种。
- 11、根据权利要求 1 的方法，其中加入至少两种有机溶剂。
- 12、根据权利要求 11 的方法，其中两种溶剂的体积比约为 1: 2 - 约 1: 10。
- 13、根据权利要求 1 的方法，其中噻吩并苯并二氮杂草与 N-甲基哌嗪的摩尔比是约 1: 3 - 约 1: 8。
- 14、根据权利要求 1 的方法，其中噻吩并苯并二氮杂草与 N-甲基哌嗪的摩尔比约为 1: 8。

15、一种合成奥氮平的方法，包括：

在低沸点有机溶剂中混合噻吩并苯并二氮杂草与 N-甲基哌嗪形成反应混合物；

加热反应混合物至约回流，维持约 20 - 约 24 小时；

冷却反应混合物；

向反应混合物中加水；以及

沉淀奥氮平。

16、根据权利要求 15 的方法，其中低沸点有机溶剂是丙酮、乙腈、己烷、庚烷和二甲基甲酰胺中的至少一种。

17、根据权利要求 15 的方法，其中低沸点有机溶剂是丙酮或是乙腈。

18、根据权利要求 15 的方法，其中噻吩并苯并二氮杂草与 N-甲基哌嗪的摩尔比是约 1:3 - 约 1:8。

19、根据权利要求 15 的方法，其中将反应混合物冷至室温。

20、根据权利要求 15 的方法，进一步包括在加入水后将反应混合物冷至约 10°C - 约 -5°C。

21、根据权利要求 1 或 15 的方法，进一步包括在加热期间净化反应混合物。

22、根据权利要求 21 的方法，其中使用氮气进行净化。

合成奥氮平的方法

相关美国申请

本申请要求下列的优先权：美国临时申请号 60/532,126，2003 年 12 月 22 日申请；美国临时申请号 60/547,901，2004 年 2 月 25 日申请；以及美国临时申请号 60/561,871，2004 年 4 月 12 日申请。

发明领域

本发明包括不使用溶剂或通过使用低沸点有机溶剂合成奥氮平的方法。

发明背景

奥氮平是 D-1 和 D-2 多巴胺受体拮抗剂并且还显示了抗毒蕈碱和抗胆碱能的性质以及在 5HT-2 受体位点处的拮抗活性。奥氮平还用作去甲肾上腺素能 α -受体拮抗剂。这些性质表明奥氮平可具有弛缓药、抗焦虑药或止吐药的性能并可适用作神经安定药。奥氮平由此适用于治疗精神病情包括精神分裂症、精神分裂-型疾病和急性躁狂症。当以低剂量给药时，奥氮平还可用于治疗轻微的焦虑状态。

患精神分裂症的精神病患者的临床评价已表明在令人惊奇的低剂量水平奥氮平显示了高水平活性，使其成为用于治疗精神病患者的高度合意的治疗候选物。不幸地，奥氮平通常显示了不合意于商业药物应用的颜色，特别是在接触空气时颜色随时间变化。

目前合成奥氮平的方法需要苛刻的反应条件，比如高温和/或强碱，比如烷基锂碱，并需要催化剂，后者可能引起不希望有的颜色变化。为了实现目前合成奥氮平方法中所需的高反应温度，使用了高沸点溶剂，后者在得到产物时难以除去。

美国专利号 5,229,382 公开了奥氮平的合成方法，噻吩并苯并二氮杂萘(4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并-[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂萘)和 N-甲基哌嗪在甲苯和二甲基亚砷的混合物中缩合，所用溶剂为高沸点溶剂。该方法的收率相对较低，溶剂的回收非常困难。

本发明包括在无需高沸点溶剂或高温的条件下合成奥氮平的方法。

发明简介

本发明的一种实施方案包括在简洁条件下合成奥氮平的方法，包括加热 N-甲基哌嗪和噻吩并苯并二氮杂萘(TBD)的反应混合物至约 110℃ - 约 145℃；维持反应混合物于约 110℃ - 约 145℃ 至少 5 小时直至合成奥氮平；冷却反应混合物；加入水，至少两种有机溶剂，或水和至少一种有机溶剂，直至奥氮平沉淀；以及收集沉淀的奥氮平。任选地，该方法可包括进一步的冷却步骤。

本发明还包括合成奥氮平的方法，包括在低沸点有机溶剂中混合 TBD 和 N-甲基哌嗪以形成反应混合物；于回流温度加热反应混合物约 20 - 约 24 小时；冷却反应混合物；向反应混合物中加入水直至奥氮平沉淀；以及收集奥氮平。

本发明的方法可进一步包括在加热期间净化反应混合物。

发明详述

本发明包括不使用溶剂或使用易于回收的低沸点有机溶剂以及中等的反应温度合成奥氮平的方法，其中溶剂回收相对简单。“低沸点有机溶剂”是药理学上可接受的溶剂，沸点低于约 120℃，优选沸点低于约 100℃。优选的低沸点有机溶剂是沸点为约 40℃-约 120℃的那些溶剂，更优选是沸点为约 50℃-约 90℃的那些溶剂。优选的低沸点有机溶剂包括乙腈，其沸点约为 81℃ - 约 82℃，且其较现有技术所用的溶剂更加地环境友好。另一种优选的低沸点有机溶剂是丙酮，其沸点约为 56℃。已发现不使用高沸点有机溶剂时提高了粗奥氮平的纯度，简化了奥氮平的合成，并消除了奥氮平接触空气时不合意颜色变化的可能性。

在合成奥氮平期间，反应混合物可用气体净化。在加热期间净化气通过反应混合物并搅动反应混合物并除去可能成为终产物中杂质的化合物，得到含有较少杂质的奥氮平，由此，简化了纯化过程。例如，通过净化从反应混合物中除去氮得到含有较少副产物的奥氮平，由此简化了纯化过程。

用于本发明的噻吩并苯并二氮杂萘(TBD)是指 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并-[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂萘。TBD 可作为盐酸盐或其它稳定的酸盐存在。优选地，TBD 作为噻吩并苯并二氮杂萘盐酸盐存在。噻吩并苯并二氮杂萘可作为化学计量限制试剂存在于反应混合物中。过量的 N-甲基哌嗪存在于反应混合物中。

本发明的一种实施方案包括在简洁条件下合成奥氮平的方法，包

括加热 N-甲基哌嗪和 TBD 的反应混合物至约 110°C - 约 145°C；维持反应混合物于约 110°C - 约 145°C 至少 5 小时直至合成奥氮平；冷却反应混合物；加入水，至少两种有机溶剂，或水和至少一种有机溶剂以沉淀奥氮平；以及收集沉淀的奥氮平。

TBD 可在加热 N-甲基哌嗪之后加入。通常，噻吩并苯并二氮杂革盐酸盐与 N-甲基哌嗪的摩尔比约为 1:3 - 约 1:8, 优选的摩尔比约为 1:8。优选地，反应混合物在氮气下加热。反应混合物通常维持在约 110°C - 约 145°C 持续约 5 - 约 6 小时，优选约 5 小时。混合物优选加热至约 125°C。优选地，反应混合物在加热期间通过向反应混合物中吹气而净化。优选地，该气体是氮气且更优选该气体是干燥的氮气。

反应混合物优选冷却至低于约 100°C，更优选到约室温至约 80°C，最优选到约 80°C。

用于沉淀奥氮平的优选有机溶剂包括丙酮、乙腈、四氢呋喃 (THF)、甲苯和 DMSO 中至少之一。当使用两种有机溶剂时，两种溶剂的体积比约为 1:2 - 约 1:10。溶剂可同时加入或连续加入，例如一次加入或逐滴加入。通过少量或不需试验，本领域技术人员可容易地确定诱发奥氮平沉淀所需要的溶剂和水的量。

任选地，该方法可在加入水、至少两种有机溶剂或水和至少一种有机溶剂之后进一步包括冷却步骤，包括梯度冷却反应混合物到约 70°C - 约 -5°C。优选地，其它的冷却步骤包括冷却反应混合物到约 70°C - 低于 10°C，更优选到约 70°C - 约 0°C，更加优选到约 70°C - 约 50°C，最优选到约 70°C - 约 60°C。

在收集奥氮平之前可任选搅拌反应混合物过夜。使用本领域技术人员已知的多种技术如过滤或倾析可从反应混合物分离并收集奥氮平。

本发明另一种实施方案包括合成奥氮平的方法，包括在低沸点有机溶剂中混合 TBD 和 N-甲基哌嗪形成反应混合物；加热反应混合物至约回流温度，持续约 20 - 约 24 小时，直至合成奥氮平；冷却反应混合物；加入水直至奥氮平沉淀；以及收集奥氮平。

通常，TBD 与 N-甲基哌嗪的摩尔比约为 1:3 - 约 1:8。可用于本方法的优选的低沸点有机溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、己烷、庚烷和二甲基甲酰胺。在反应期间可净化反应混合物。优选地，在约 22 小

时内合成奥氮平。优选地，将反应混合物冷至约 22℃ - 约 28℃。

以足以诱发奥氮平沉淀的量向反应混合物中加入水。通过少量或不需试验，本领域技术人员可容易地确定诱发奥氮平沉淀所需要的水的量。必须考虑的因素包括所用的低沸点有机溶剂、低沸点有机溶剂的体积、反应量和通常影响反应规模的其它因素。加入水后，反应混合物可进一步冷却至约 10 - 约-5℃。使用本领域技术人员已知的多种技术可从反应混合物中分离并收集沉淀的奥氮平。

已参照某些优选的实施方案描述了本发明，根据本发明说明书，本领域技术人员显然可知其它的实施方案。本发明进一步参照下面实施例进行描述，实施例详细描述了组合物、组合物的制备以及本发明的施用方法。本领域技术人员显然可知材料和方法的许多改变可在不偏离本发明范围内实践。

实施例

实施例 1:

将噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(TBD, 8.6 g, 32.3 mmol)、N-甲基哌嗪(30 ml, 27.1 g, 270 mmol)和丙酮(30 ml)加入 100 ml 装有磁力搅拌子和回流冷凝管的圆底烧瓶中，形成反应混合物。氮氛中加热反应混合物回流(约 56℃)。22 小时后，将反应混合物冷至约室温。向反应混合物中加入水(30 ml)，冰浴中冷却反应混合物直至奥氮平沉淀。通过过滤收集奥氮平(5.2 g)，收率为 51%，通过 HPLC 测定。

实施例 2:

将噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(TBD, 8 g, 30 mmol)、N-甲基哌嗪(15 ml, 13.5 g, 135 mmol)和乙腈(15 ml) 加入 100 ml 装有磁力搅拌子和回流冷凝管的圆底烧瓶中并在氮氛中加热回流(约 81 - 82℃)。22 小时后，将反应混合物冷至室温。向反应混合物中加入水(25 ml)。形成沉淀时，加入额外的水(25 ml)直至沉淀溶解，搅拌该混合物 30 min。通过过滤收集奥氮平(5 g)，收率为 53%，通过 HPLC 测定。

实施例 3:

将噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(TBD, 8 g, 30 mmol)、N-甲基哌嗪(10 ml, 9.02 g, 90 mmol)和 DMSO (15 ml)加入 100 ml 装有磁力搅拌子和回流冷凝管的圆底烧瓶中，形成反应混合物。氮氛中加热反应混合物至回流(约 138℃)。22 小时后，将反应混合物冷至约室温。向反应混合物

中加入水(30 ml), 冰浴中冷却反应混合物直至奥氮平沉淀。通过过滤收集奥氮平(5.1 g), 收率为 54%, 通过 HPLC 测定。

实施例 4:

将噻吩并苯并二氮杂萘盐酸盐(TBD, 8 g, 30 mmol)、N-甲基哌嗪(10 ml, 9.02 g, 90 mmol)和丙酮(16 ml)加入 100 ml 装有磁力搅拌子和回流冷凝管的圆底烧瓶中, 形成反应混合物。氮氛中加热反应混合物至回流(约 56℃)。24 小时后, 将反应混合物冷至室温, 形成固体。向固体中加入水(50 ml), 其变为颗粒。通过过滤收集奥氮平, 收率为 91.6%, 通过 HPLC 测定。

实施例 5:

在 100 ml 圆底烧瓶中, 氮氛中, N-甲基哌嗪 (9.75 ml, 8.8 g, 88 mmol) 于油浴中加热至 125 °C 持续 10 min。此后, 加入噻吩并苯并二氮杂萘盐酸盐(8 g, 30 mmol)形成反应混合物。12 小时后, 将反应混合物冷至室温。向反应混合物中逐滴加入水(12 ml)。形成沉淀后, 将另外 12 ml 水加入反应混合物。室温搅拌反应混合物。形成颗粒样固体并加入额外的水(18 ml)。通过过滤收集奥氮平, 收率为 84%, 通过 HPLC 测定。

实施例 6:

在 100 ml 圆底烧瓶中, 氮氛中, N-甲基哌嗪 (11 ml, 10 g, 100 mmol) 于油浴中加热至 125℃ 持续 10 min。此后, 加入噻吩并苯并二氮杂萘盐酸盐(8 g, 30 mmol)形成反应混合物。12 小时后, 将反应混合物冷至 80 °C。通过导管向反应混合物中缓慢加入乙腈(20 ml), 此时形成沉淀。加入额外的乙腈(30 ml)直至沉淀溶解。从油浴中移出反应混合物并在搅拌的同时冷至室温。10 min 后, 结晶样固体沉淀, 90 min 后, 在冰浴中冷却反应混合物。通过过滤收集固体, 经乙腈洗涤, 通过 HPLC 确定为奥氮平(4.53 g, 93.3%收率)。

实施例 7:

在三颈瓶中, 于油浴中加热 N-甲基哌嗪 (48 g, 480 mmol) 和噻吩并苯并二氮杂萘盐酸盐(16 g, 60 mmol)至 125℃, 同时搅拌并净化 5 小时。此后, 允许反应混合物冷至 80℃ 并单独地加入四氢呋喃(5 ml)和甲苯(50 ml)。搅拌反应物过夜, 在冰浴中冷却 1 小时, 形成沉淀。通过过滤收集沉淀并真空干燥 2 小时, 压力低于 100 mm Hg, 温度为 65℃, 通过 HPLC 确定为奥氮平(91.5%收率)。

实施例 8:

在三颈瓶中，于油浴中加热 N-甲基哌嗪(30 g, 300 mmol)和噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(10 g, 37.6 mmol)至 125℃，同时搅拌并净化 5 小时。此后，允许反应混合物冷至 80℃。向反应混合物中加入四氢呋喃(5 ml)，向反应混合物中加入甲苯(32 ml)。室温(25℃ - 27℃)搅拌反应物过夜，在冰浴中冷却 1 小时，形成沉淀。通过过滤收集沉淀并洗涤(2 x THF: 甲苯 5: 32)。然后于 65℃真空干燥该沉淀 2 小时，通过 HPLC 确定为奥氮平(88.8%收率)。

实施例 9:

在三颈瓶中，于油浴中加热 N-甲基哌嗪(96 g, 960 mmol)和噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(32 g, 120 mmol)至 125℃，同时搅拌并净化 5 小时。此后，允许反应混合物冷至 80℃并加入甲苯(100 ml)随后逐滴加入水(50 ml)。室温搅拌反应物过夜，在冰浴中冷却 1 小时，形成沉淀。通过过滤收集沉淀并洗涤(2 x 甲苯:水 2: 1)。然后于 65℃真空干燥该沉淀 2 小时，通过 HPLC 确定为奥氮平(91%收率)。

实施例 10:

在三颈瓶中，于油浴中加热 N-甲基哌嗪(150 g, 1.5 mol)和噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(50 g, 0.188 mol)至 145℃，同时在轻微回流下搅拌并净化 1.5 小时，然后继续 4.5 小时。反应混合物经 HPLC 监测直至只剩余 0.18%噻吩并苯并二氮杂草。此后，将反应混合物冷至低于 100℃并加入甲苯(200 ml)、二甲基亚砷(200 ml)和水(200 ml)。将反应混合物冷至 70℃。将反应混合物进一步冷至 50℃，形成沉淀。室温搅拌反应混合物过夜，在冰浴中冷却 1 小时，形成沉淀。通过过滤收集沉淀并洗涤(2 x 水, 40 ml)。收集湿固体(66.2 g)然后于 65℃真空干燥过夜得到奥氮平(49.3 g, 85%)。

所收集的湿固体(5 g)与乙腈(36 ml)和水(22 ml)混合并加热至 80℃直至物质溶解，形成溶液。冷却溶液，形成沉淀。静置溶液过夜。在冰浴中冷却溶液，过滤，通过过滤收集沉淀。于 65℃真空干燥该沉淀过夜，通过 HPLC 确定为 99.5%纯度的奥氮平。

实施例 11

将噻吩并苯并二氮杂草盐酸盐(50 g)和 N-甲基哌嗪(150 g)加入装有机械搅拌棒、冷凝管和温度计的 1 升反应器中，形成反应混合物。将

反应混合物加热至 125℃ 维持 5 小时，冷至 80℃。加入 DMSO (200 ml) 和甲苯(200 ml)。将反应混合物进一步冷至 60℃ 并加入 200 ml 水。将反应混合物进一步冷至 10℃ 维持 2 小时并加热至 50℃ 维持 2 小时。以上面的方式将反应混合物冷至 10℃ 并加热至 50℃，重复两次。将反应混合物冷至 10℃ 并搅拌 2 小时。形成淤浆。真空过滤淤浆并用甲苯(100 ml)和水(150 ml)洗涤，通过 HPLC 确定为奥氮平(80.5g, 99.5% 纯度)。