

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 215/227 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200310104112.3

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1304373C

[22] 申请日 2003.12.25

[21] 申请号 200310104112.3

[73] 专利权人 成都康弘科技实业(集团)有限公司

地址 610036 四川省成都市金牛区蜀西路
36 号

[72] 发明人 辛丕明 王明新 刘津爱

[56] 参考文献

CN 1042537 A 1990.5.30

CN 1450056 A 2003.10.22

审查员 王青华

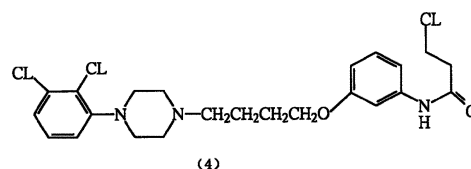
权利要求书 5 页 说明书 9 页 附图 1 页

[54] 发明名称

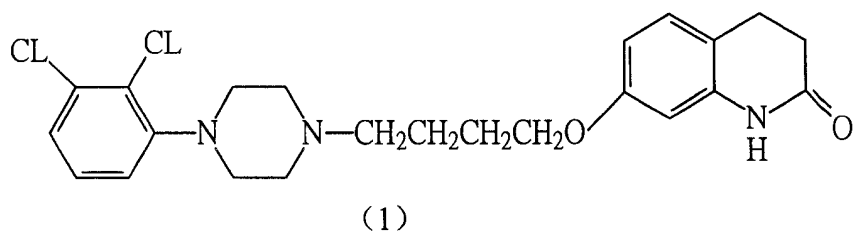
阿立哌唑的制备方法和中间体

[57] 摘要

本发明公开了抗精神病药物的化学合成,具体的是阿立哌唑的制备方法和中间体,本发明是利用六种不同制备方法生成中间体式(4)的化合物,该中间体式(4)经过关环反应,即可得到目标化合物——阿立哌唑。该方法和现有方法相比,具有反应时间短,反应效率有提高,并避免使用氯仿这种毒性较大的溶剂等优点。

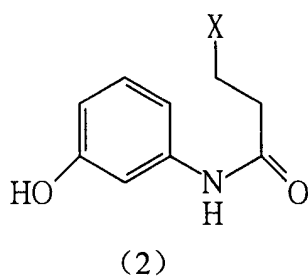


1、制备式(1)化合物的方法，

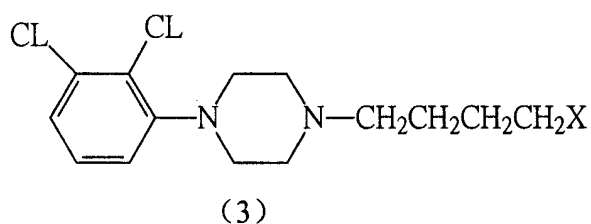


该方法其特征在于：

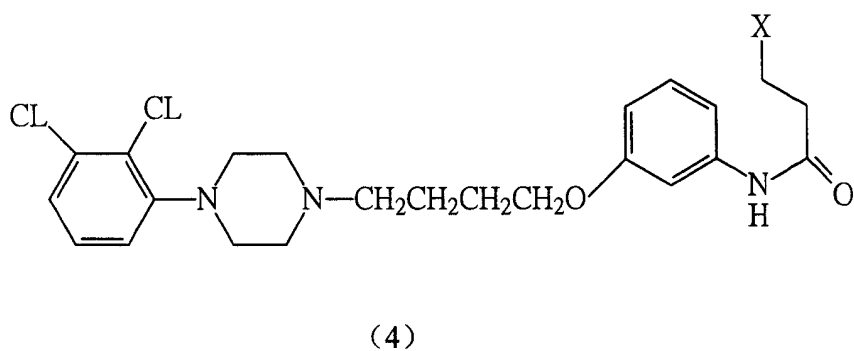
将式(2)化合物



其中 X 是一个卤原子，和一种式(3)哌嗪化合物进行反应，

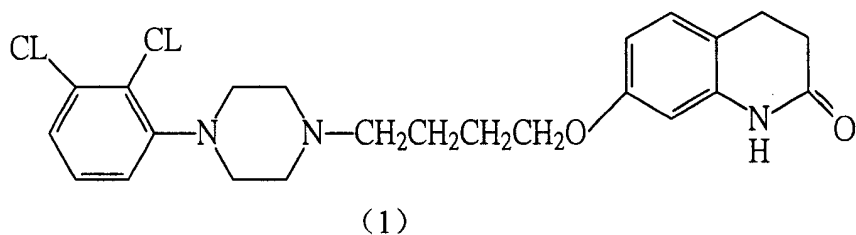


其中 X 的定义同上，得到式(4)化合物，



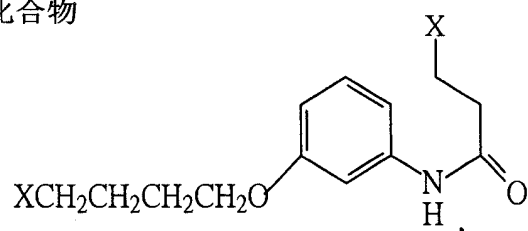
式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

2、制备式(1)化合物的方法



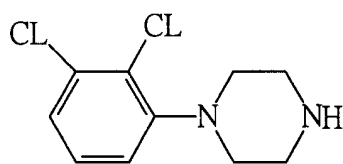
该方法其特征在于：

将式(5)化合物



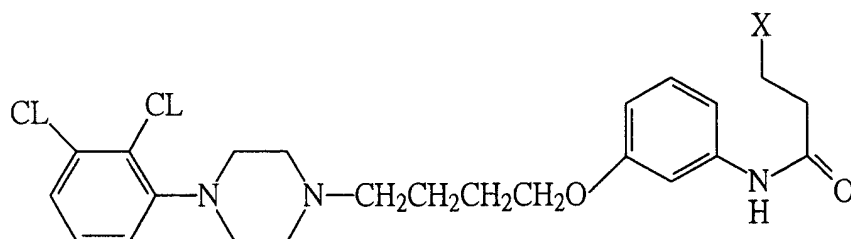
(5)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式(6)的化合物反应,



(6)

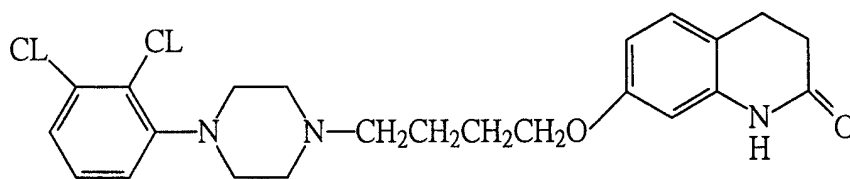
其中 X 的定义同上, 得到式(4)化合物,



(4)

式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

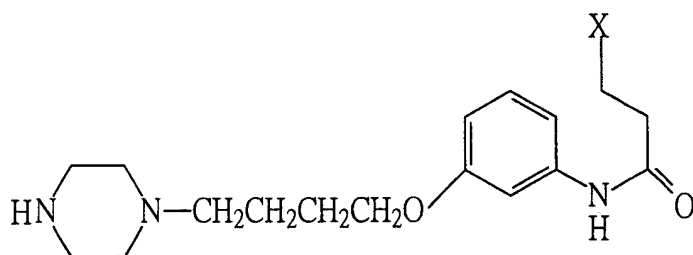
3、制备式(1)化合物的方法,



(1)

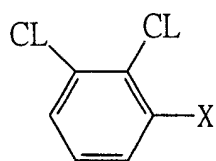
该方法的特征在于:

将式(7)化合物



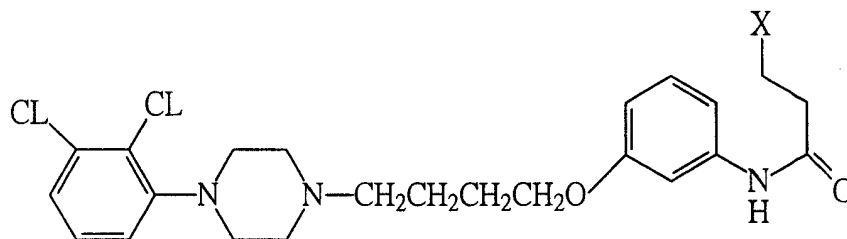
(7)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (8) 的化合物反应,



(8)

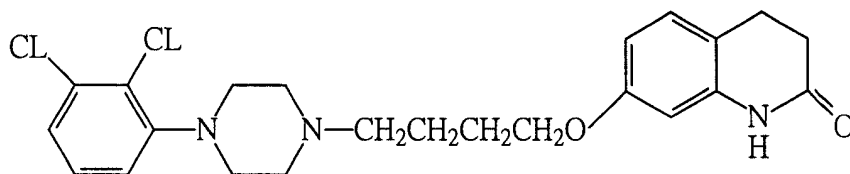
其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,



(4)

式 (4) 化合物经过关环反应就可得式 (1) 化合物。

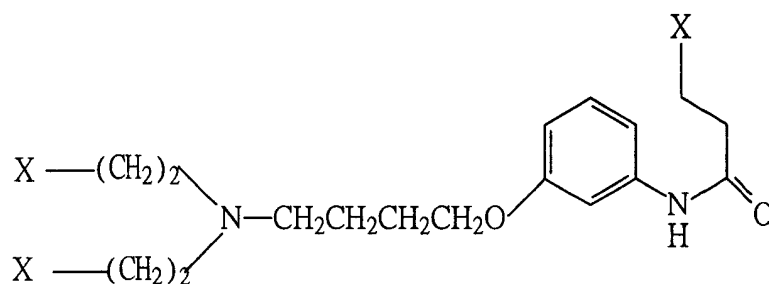
4、制备式 (1) 化合物的方法,



(1)

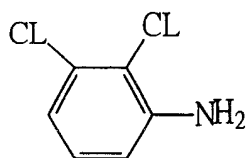
该方法的特征在于:

将式 (9) 化合物



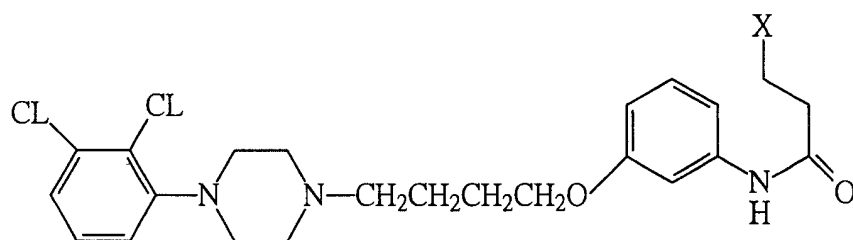
(9)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (10) 的化合物反应,



(10)

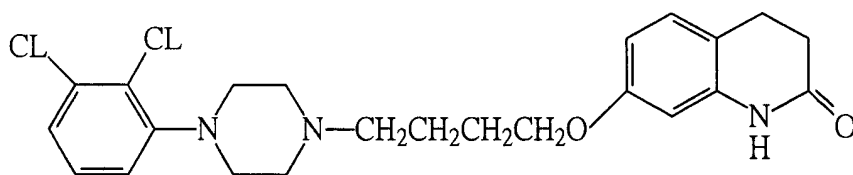
其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,



(4)

式 (4) 化合物经过关环反应就可得式 (1) 化合物。

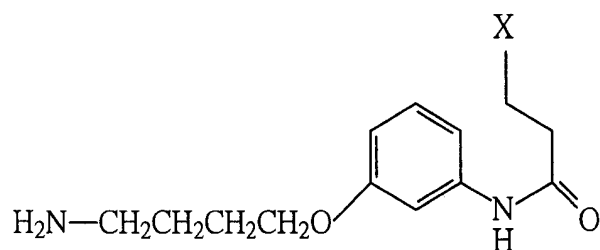
5、制备式 (1) 化合物的方法,



(1)

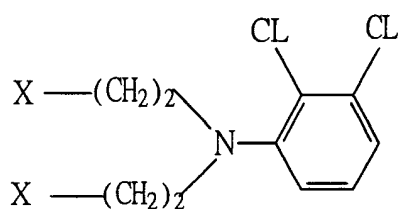
该方法其特征在于:

将式 (11) 化合物



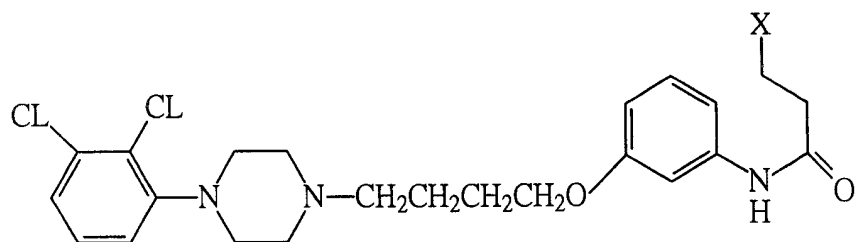
(11)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (12) 的化合物反应,



(12)

其中 X 的定义同上，得到式（4）化合物，



(4)

式（4）化合物经过关环反应就可得式（1）化合物。

6、根据权利要求 1、2、3、4 或 5 的制备式（1）化合物的方法，其中式（4）化合物经过关环反应得式（1）化合物的反应温度在室温至 200℃下进行。

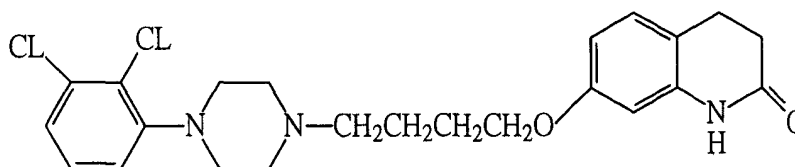
阿立哌唑的制备方法和中间体

技术领域

本发明涉及医药领域，具体的是抗精神病药—阿立哌唑的制备方法和中间体。

背景技术

阿立哌唑的结构为：



(1)

它是属于非典型抗精神病药，用于治疗各种急性和慢性精神分裂症和分裂情感障碍。由日本 Otsuka 制药公司研制。

1988 年 10 月 31 日，日本 Otsuka 制药公司在日本申请了该化合物和其制备方法专利，在之后的一年中，日本 Otsuka 制药公司分别在美国，欧洲，中国等地方申请了专利保护。根据 CN1450056A 的报道，“该方法反应时间较长（4-20 小时）、收率不高、后处理繁琐、而且要用到氯仿这种毒性较大的溶剂，不利于工业化生产”。中国国内在近期对阿立哌唑的研究比较多，但目前公开阿立哌唑制备方法的仅有 CN1450056A 的专利，它的目的主要是制备阿立哌唑的盐。

本发明的目的就是为了解决以上这种制备阿立哌唑方法的缺点，提供一种生产过程中使用的毒性较小的有机溶剂，反应时间较短，反应效率有所提高的制备该化合物的方法。

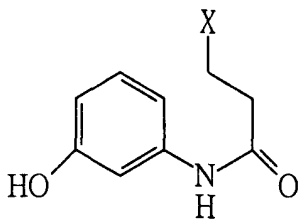
发明内容

本发明公开了抗精神病药—阿立哌唑的制备方法和中间体。

通式（1）能使用各种方法制备，本发明的方法有：

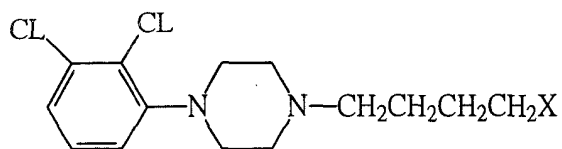
方法一

将式（2）化合物



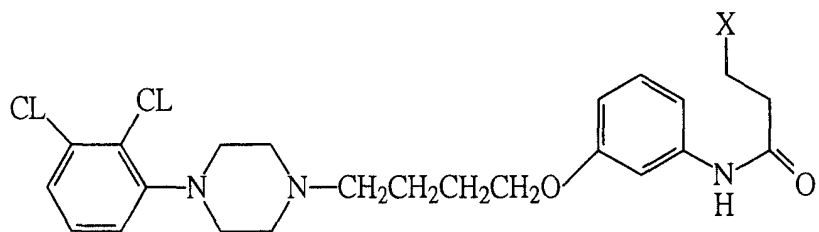
(2)

其中 X 是一个卤原子，和一种式（3）哌嗪化合物进行反应，



(3)

其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,

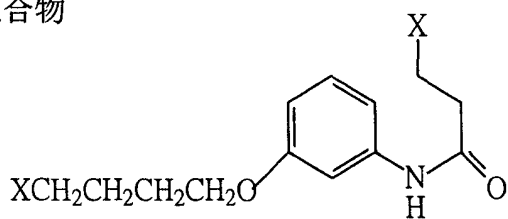


(4)

式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

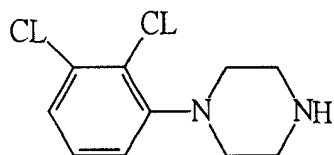
方法二

将式 (5) 化合物



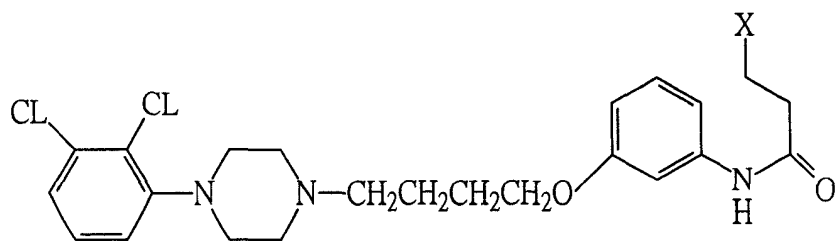
(5)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (6) 的化合物反应,



(6)

其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,

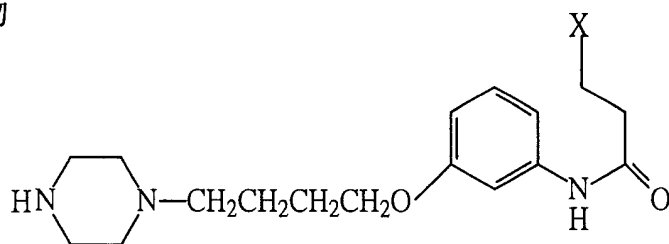


(4)

式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

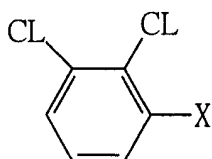
方法三

将式 (7) 化合物



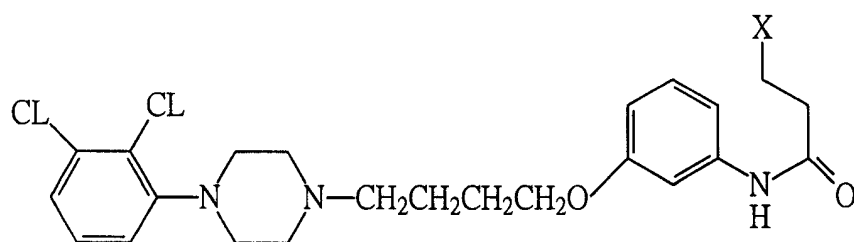
(7)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (8) 的化合物反应,



(8)

其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,

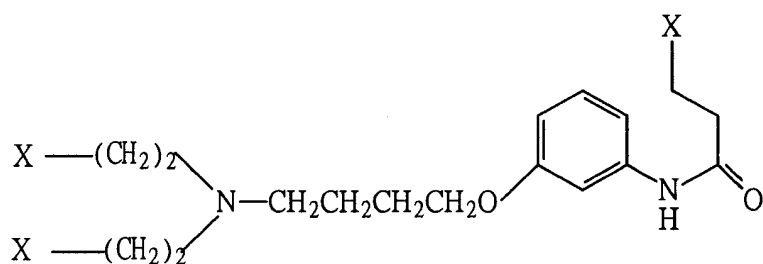


(4)

式 (4) 化合物经过关环反应就可得式 (1) 化合物。

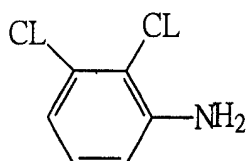
方法四

将式 (9) 化合物



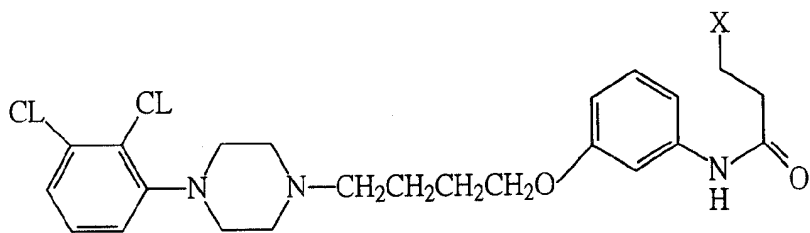
(9)

其中 X 是一个卤原子, 和一种式 (10) 的化合物反应,



(10)

其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,

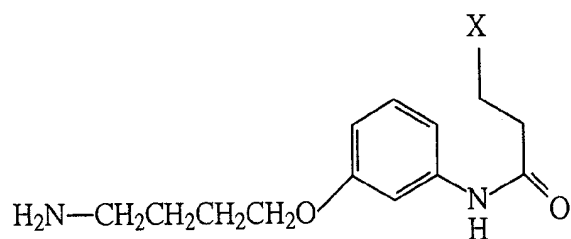


(4)

式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

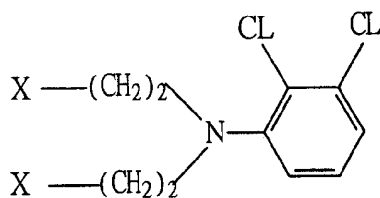
方法五

将式 (11) 化合物



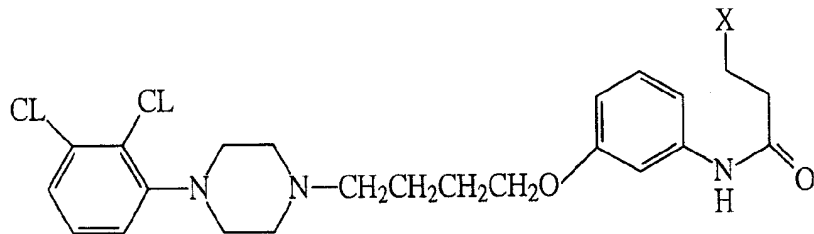
(11)

其中 X 是一个卤原子，和一种式 (12) 的化合物反应，



(12)

其中 X 的定义同上, 得到式 (4) 化合物,



(4)

式(4)化合物经过关环反应就可得式(1)化合物。

本发明中式(4)化合物经过关环反应得式(1)化合物的反应温度在室温至 200℃下进行。

本发明具有下述优点：

1、本发明生产过程中其中使用的有机溶剂如乙酸乙酯，石油醚，无水乙醇等均属于毒性小的试剂或溶剂，而 ZL89108934.9 中使用了氯仿这种毒性较大的溶剂。

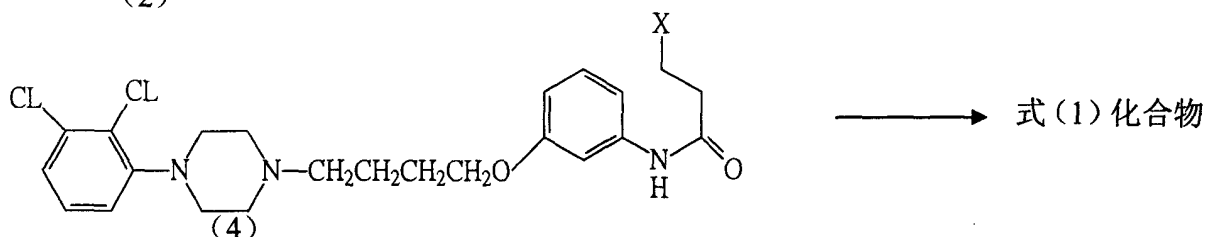
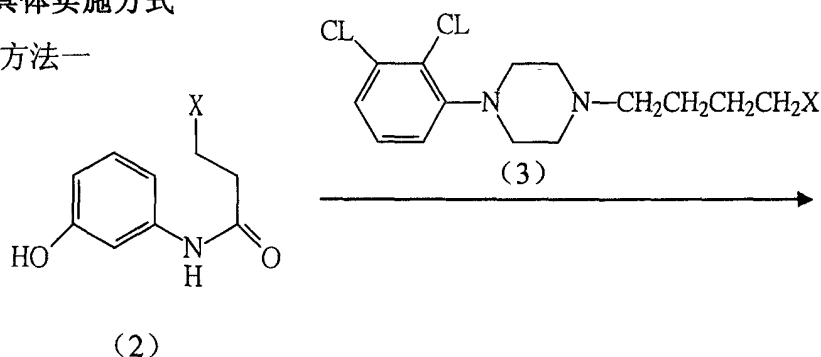
2、本发明反应时间较短，一般在 5-6 小时内可顺利完成，而 ZL89108934.9 的反应时间较长，至少在 9 小时以上。

3、反应效率有提高，使所需的目标化合物（1）的收率达到 65.3% 左右。

以下再通过实施例形式的具体实施方式对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例，凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

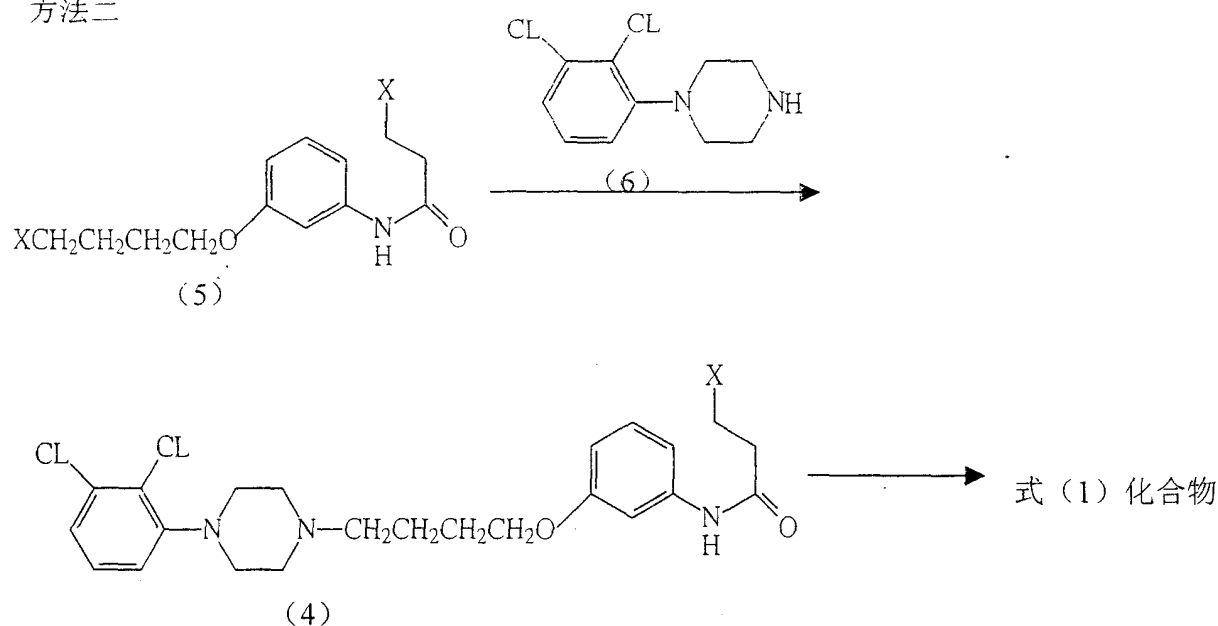
具体实施方式

方法一



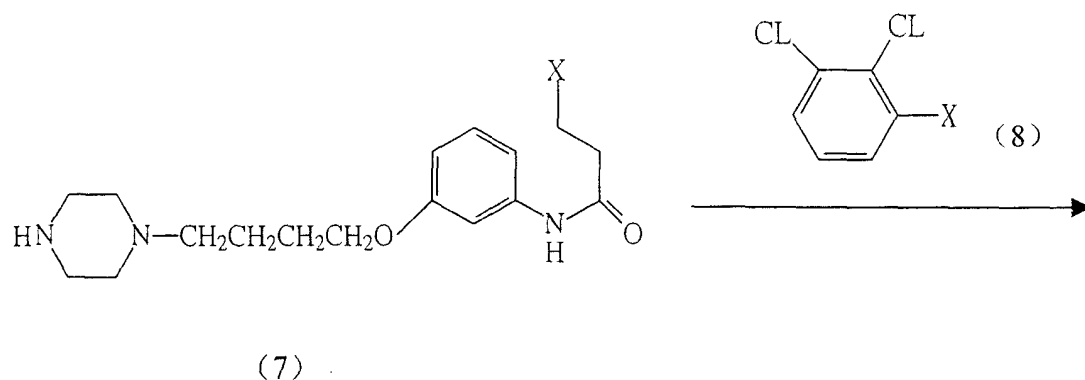
式（2）的化合物和式（3）的化合物的反应最好是使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂，在适当的溶剂中进行，温度条件是室温至 200℃，最好是 50-150℃。至于上述反应所用的适当溶剂，可以为低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等；酮如丙酮，甲乙酮等；醚如二甘醇二甲醚等；芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等；碱性化合物可以使用无机碱性化合物如碳酸钙，碳酸钠，氢氧化钠，碳酸氢钠，氨基钠，氢化钠等；碱金属醇化合物如甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾等；还可使用一种有机碱性化合物，如三乙胺、三丙胺、吡啶，喹啉等。此外，还可以加入一种碱金属碘化物如碘化钾，碘化钠等作为反应促进剂进行上述反应。在上述反应中，所用的式（2）化合物对式（3）化合物数量比例无特别的限制，最好 1—5 倍，优选的是 1—1.2 倍。

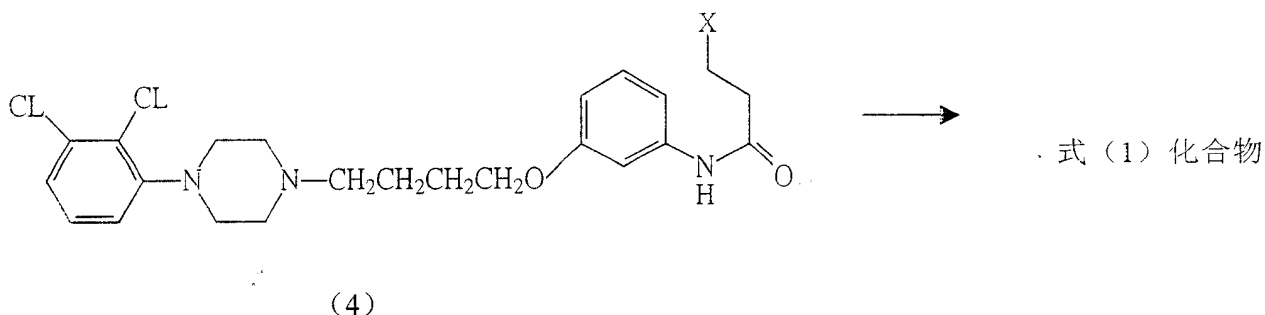
方法二



式(5)的化合物和式(6)的化合物的反应可以在一般的惰性溶剂中进行,也可以不用惰性溶剂,温度条件是室温至200℃,最好是60-120℃,在几小时至24小时内完成该反应。本反应中所用的惰性溶剂,可以使用任意的溶剂,例如醚,四氢呋喃,乙二醇二甲醚等;芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等;低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等;极性溶剂如二甲苯甲酰胺,二甲亚砜,乙腈等。使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂有助于反应的进行。碱性化合物可以使用一种无机碱性化合物如碳酸钙,碳酸钠,氢氧化钠,碳酸氢钠,氨基钠,氢化钠等;使用一种有机碱性化合物,如三乙胺、三丙胺、吡啶,喹啉等。此外,若有必要的话,可以加入一种碱金属碘化物如碘化钾,碘化钠等作为反应促进剂进行上述反应。在上述反应中,所用的式(5)化合物对式(6)化合物数量比可以是等摩尔的或者多一些,最好1—5倍,优选的是1—1.2倍。

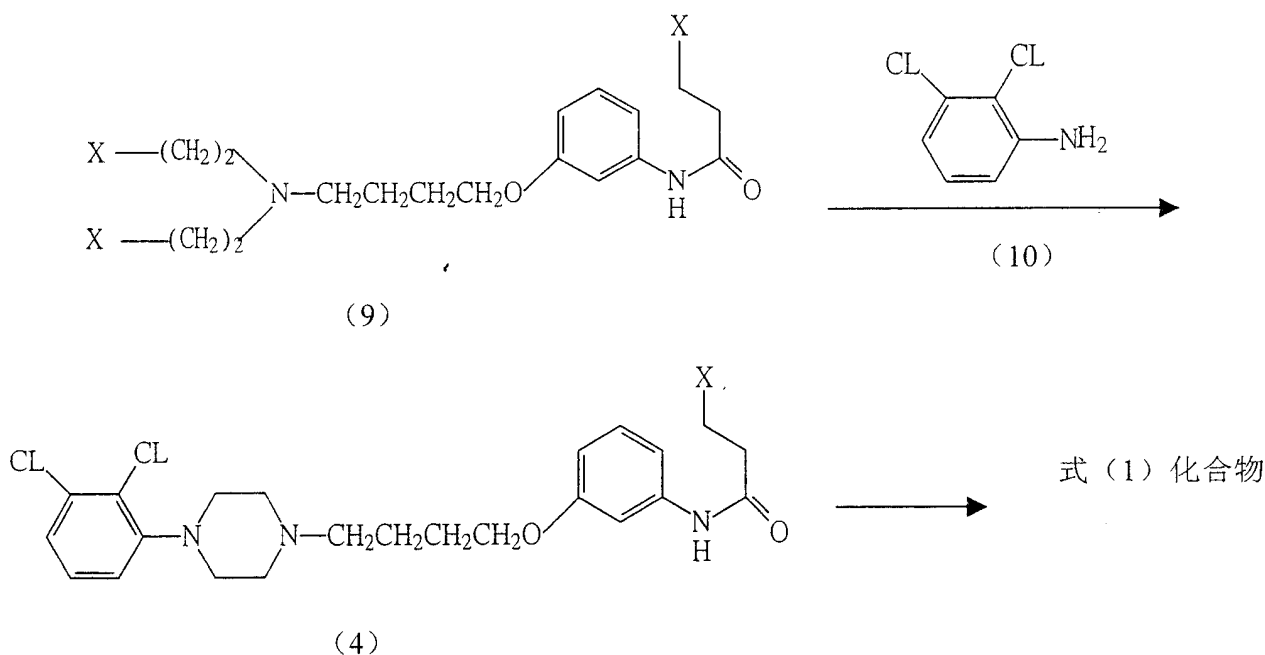
方法三





式(7)的化合物和式(8)的化合物的反应可以在适当的溶剂中进行, 在有无碱性溶剂均可进行。温度条件是室温至 180℃, 最好是 80-150℃。本反应中所用的惰性溶剂, 可以使用任意的溶剂, 例如醚, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚等; 芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等; 低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等; 极性溶剂如二甲苯甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈等。使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂有助于反应的进行。碱性化合物可以使用一种无机碱性化合物如碳酸钙, 碳酸钠, 氢氧化钠, 碳酸氢钠, 氨基钠, 氢化钠等; 使用一种有机碱性化合物, 如三乙胺、三丙胺、吡啶, 喹啉等。上述反应中, 所用的式(7)化合物对式(8)化合物数量比可以是等摩尔的或者多一些, 最好 1—3 倍。

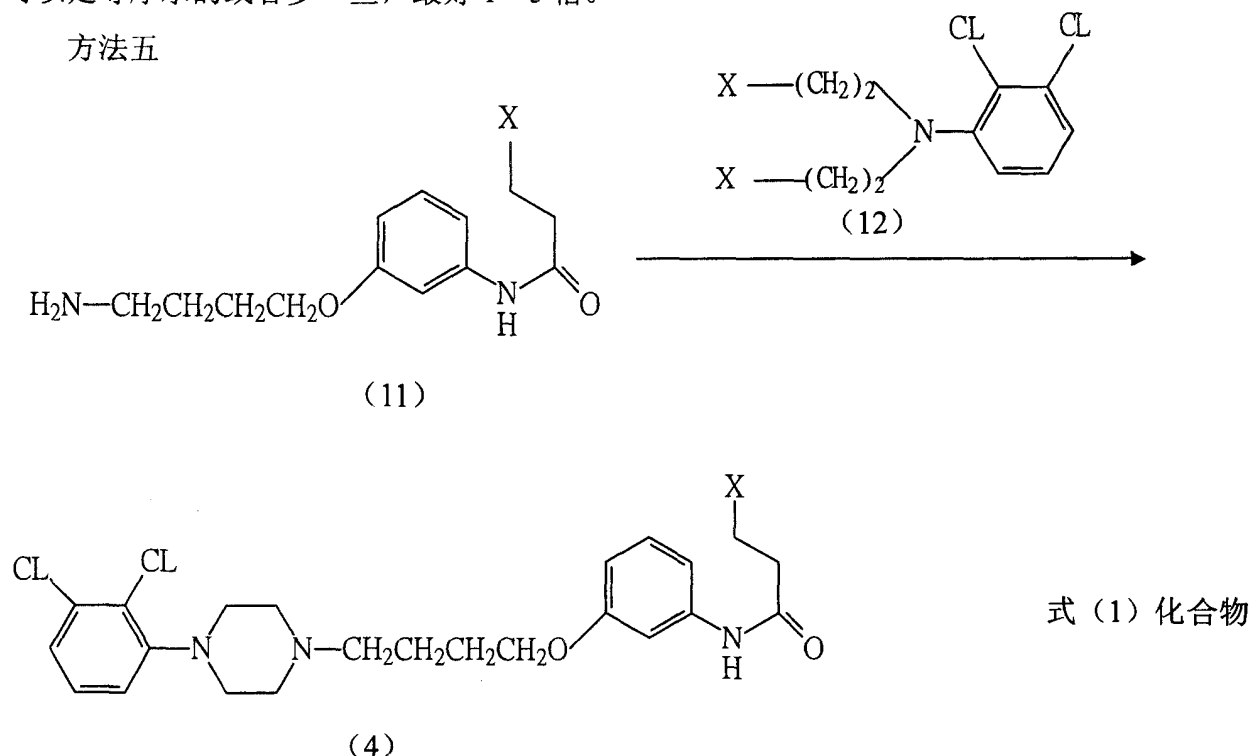
方法四



式(9)的化合物和式(10)的化合物的反应可以在适当的溶剂中进行, 在有无碱性溶剂均可进行。温度条件是室温至 180℃, 最好是 80-150℃。本反应中所用的惰性溶剂, 可以使用任意的溶剂, 例如醚, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚等; 芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等; 低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等; 极性溶剂如二甲苯甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈等。使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂有助于反应的进行。碱性化合物可以使用一种无机碱性化合物如碳酸钙, 碳酸钠, 氢氧化钠, 碳酸氢钠, 氨基钠, 氢化钠等; 使用一种有机碱性化合物, 如三

乙胺、三丙胺、吡啶，喹啉等。上述反应中，所用的式(9)化合物对式(10)化合物数量比可以是等摩尔的或者多一些，最好1—5倍。

方法五



式(11)的化合物和式(12)的化合物的反应条件类似于式(9)的化合物和式(10)的化合物的反应条件。

在上述方法一中，作为原料之一的式(2)的化合物可以用间氨基苯酚与 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ 反应来制备。使用上述类似的方法，使用适当的原料，制备其他原料如式(5)化合物，式(7)化合物，式(9)化合物，式(11)化合物。

在上述五条方法中，中间体(4)可经过关环反应生成目标化合物(1)，该反应可在 $\text{AlCl}_3, \text{SnCl}_4, \text{BF}_3, \text{ZnCl}_2, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{HF}$, 磷酸等路易斯酸的存在下，反应温度可在室温至 200°C ，最好是 $160-180^\circ\text{C}$ 。

实施例 1

将 100g 间氨基苯酚，100g 碳酸氢钠，400ml 甲醇，77.0ml 水搅拌溶解，冰盐浴冷却。滴加 96.0ml $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ ，滴毕， 30°C 以下反应 3-4 小时，浓盐酸调 PH 至 2，搅拌 0.5 小时，静置加水，过滤，烘干得 145g 的式(2)化合物，为白色结晶。收率 79%，熔点 $130-132^\circ\text{C}$ 。纯度检查：TLC 分析：乙酸乙酯：无水乙醇=20:1, 紫外灯下观察。Rf=0.4。

IR(KBr cm^{-1}): 1668.03, 1619.16, 1545.54, 1451.74, 1274.16, 1236.99, 873.87, 684.67

实施例 2

将 138g 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪，1600ml DMF 加入 1.4 二溴丁烷反应，加水稀释，分出有机层，水层用乙酸乙酯萃取，合并有机层，减压浓缩至少量，加丙酮至残渣溶解，加

石油醚析出沉淀,过滤,烘干得棕色粉末,经硅胶柱层析,得 124g 的式(3)的化合物,为白色针状结晶,熔点 120-121℃。收率:33.9%,纯度检查:TLC 分析:乙酸乙酯:石油醚=1:2,紫外灯下观察。Rf=0.7。

IR(KBr cm^{-1}): 1525.04, 1494.5, 1382.31, 1199.03, 1176.57, 1059.75, 859.05, 788.04, 627.86

实施例 3

将 100g 式(2)化合物,150g 碘化钠,1600ml 乙氰加入三颈瓶中,加热,混悬液回流 0.5h,然后加入含 276g 碳酸钾的 202.0ml 水溶液,再加入 183g 式(3)化合物,于 60℃反应约 1h,或 TLC 检测至原料点消失,终止反应,加大量水稀释,析出沉淀,过滤,得 165g 的式(4)化合物,为白色粉末,收率 68%。纯度检查:TLC 分析:乙酸乙酯:石油醚=1:2,紫外灯下观察。Rf=0.3。

IR(KBr cm^{-1}): 3034.09, 1676.57, 1630.24, 1592.99, 1525.04, 1494.5, 1382.31, 1199.03, 1176.57, 1059.75, 859.05, 788.04, 627.86

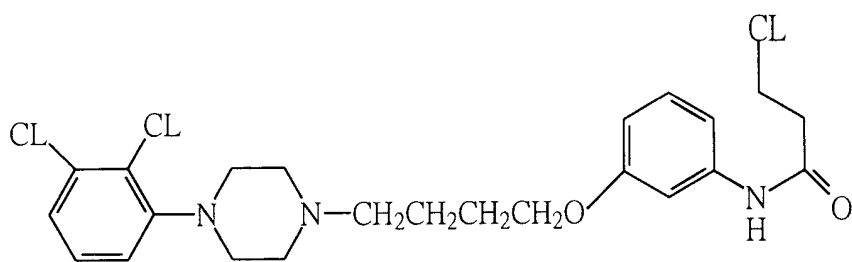
实施例 4

将 165g 式(4)化合物,410g AlCl_3 , 54.0g NaCl, 67.5g KCl 加入三颈瓶中,加热至外温 170℃左右反应 2 小时,终止,冷却,将反应液倒入 5000ml 冰水中,搅拌,冷却,用 NaOH 溶液调至中性,过滤,水充分洗涤,烘干得到 99.5g 式(1)化合物,为白色片装结晶。收率:65.3%,熔点 138-140℃。纯度检查:TLC 分析:乙酸乙酯,紫外灯下观察。Rf=0.5。

IR(KBr cm^{-1}): 3192.98, 1677.31, 1627.29, 1595.49, 1576.57, 1491.05, 1446.28, 1378.75, 1198.49, 959.70, 858.08, 778.79, 738.29

实施例 5

取 10g 的上述式(1)化合物的粗品,用乙醇重结晶,析出无色结晶,过滤,真空干燥至恒重,得 9.1g,熔点 139-139.5℃。



(4)