



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106946713 A

(43)申请公布日 2017.07.14

(21)申请号 201710145610.4

(22)申请日 2017.03.13

(71)申请人 张家港九力新材料科技有限公司
地址 215625 江苏省苏州市张家港市锦丰
镇锦南路科技创业园B12栋

(72)发明人 苏旭 许蔚

(74)专利代理机构 北京挺立专利事务所(普通
合伙) 11265
代理人 倪钜芳

(51) Int. Cl.

C07C 209/62(2006.01)

C07C 209/00(2006.01)

C07C 211/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种盐酸美金刚的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种盐酸美金刚的制备方法,在1,3-二甲基金刚烷和乙腈、浓硫酸体系下,直接反应生成粗品1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷;所得粗品1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷不需要纯化直接用于下一步水解反应。采用乙二醇做溶剂,碱性条件下水解得到粗品美金刚,用正庚烷等烃类溶剂萃取粗品美金刚,直接往萃取液中加入浓盐酸或盐酸的有机溶液,得到粗品盐酸美金刚固体,然后使用醇-乙酸乙酯体系重结晶制得精品盐酸美金刚。本发明能够提供一种操作方便、工艺简化、收率高、生产成本低、便于工业化生产的盐酸美金刚的制备方法。

1. 一种盐酸美金刚的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤一:将1,3-二甲基金刚烷和硫酸混合,得到分层无色液体,冷却到30摄氏度以下;搅拌下滴加乙腈,放热剧烈,控制反应器内部温度为60-65摄氏度或者将1,3-二甲基金刚烷和乙腈混合,冷却到30摄氏度以下,搅拌下滴加硫酸,放热剧烈,控制反应器内部温度为60-65摄氏度;滴加完毕后,控制温度在50-70摄氏度继续反应至1,3-二甲基金刚烷消失,然后冷却至室温,反应液倒入冰水中搅拌淬灭,用有机溶剂萃取三次,合并有机相,经干燥、浓缩后得到白色固体粉末状1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷,直接用于下一步反应;

步骤二:将所述步骤一中得到的1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷和乙二醇混合,依次加入水和氢氧化钠或氢氧化钾固体;搅拌,升温到140-160摄氏度,反应至1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷消失,冷却至室温,反应液倒入冰水中,用有机溶剂萃取三次,合并有机相,并用水洗两次并干燥;有机相用活性炭脱色,得到美金刚胺,有机溶液直接用于下一步反应;

步骤三:边搅拌边将盐酸缓慢滴加到所述步骤二得到的有机溶剂萃液,产生大量白色固体;滴加完毕后,用冰水降温至10摄氏度以下,继续搅拌30分钟;过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼,干燥得到白色固体,即粗品盐酸美金刚;将粗品用醇在20-25摄氏度溶清,加100g活性炭并搅拌25-30分钟;再过滤,往滤液加入乙酸乙酯,冷却到0-5摄氏度,再经过搅拌、抽滤,固体用冷的乙酸乙酯和醇冲洗并结晶,经真空干燥,得到最终的盐酸美金刚。

2. 根据权利要求1所述的一种盐酸美金刚的制备方法,其特征在于:所述步骤三中的盐酸还可使用盐酸乙醚或盐酸四氢呋喃替代。

3. 根据权利要求1所述的一种盐酸美金刚的制备方法,其特征在于:所述步骤三中萃取所使用的有机溶剂为正庚烷或石油醚等烷烃类化合物。

4. 根据权利要求1所述的一种盐酸美金刚的制备方法,其特征在于:所述步骤三中的盐酸美金刚结晶时使用的醇为甲醇或乙醇或丙醇或异丙醇或上述醇的混合物。

一种盐酸美金刚的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学,尤其涉及一种盐酸美金刚的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸美金刚,化学名为3,5-二甲基三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-胺盐酸盐,是一种电压依赖性、中等程度亲和力的非竞争性M-甲基-L-天门冬氨酸,受体拮抗剂能阻止细胞内钙的超载,并抑制兴奋性氨基酸的兴奋毒性,对血管型痴呆、阿尔茨海默型痴呆和艾滋病型痴呆均有良好的疗效,由德国Merz公司研制,1982年首次在德国上市,临床主要用于治疗帕金森病,美国FDA于2003年10月批准作为唯一的治疗重症阿尔茨海默症治疗药物。

[0003] 目前盐酸美金刚基本上都是以1,3-二甲基金刚烷为起始原料,通过以下几种方法合成:

溴化-乙腈路线:溴化得到1-溴-3,5-二甲基金刚烷;在乙腈和浓硫酸的作用下进行乙酰胺基化,得到1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷;用氢氧化钠和二甘醇进行水解,得到美金刚胺;再在乙醚溶液或其他有机溶剂中与氯化氢成盐制得盐酸美金刚胺。本路线中,溴化反应处在回流状态,易导致溴蒸汽的挥发,挥发出来的溴蒸汽不仅对设备有较大的腐蚀作用,同时还会污染环境;且溴化产物不稳定,不利于储存;同时溴化物也容易水解成对应的醇,并在最终产品中带入新的杂质,这对于药物合成是十分不利的;水解成氨基的时候要使用二甘醇,其毒性较大且价格比较贵。

[0004] 溴化-尿素路线:首先经溴素溴化得到1-溴-3,5-二甲基金刚烷;

然后与尿素反应,得到N-3,5-二甲基金刚烷-1-基尿素;再用氢氧化钠水解、HCl 酸化得到盐酸美金刚胺。此法优点在于避免使用了二甘醇,相对环保;并且原料尿素价格便宜。但是由于尿素空间位阻较大,导致反应时间较长(一般在200摄氏度下反应40小时以上),且反应收率较低。同时也经过了溴化阶段,污染和腐蚀危害仍在。

[0005] 氯化路线:叔丁基氯与1,3-二甲基金刚烷与在无水三氯化铝的催化作用下,氯化反应得到1-氯-3,5-二甲基金刚烷;将其与乙酰胺反应,得到1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷;再经氢氧化钠水解、HCl 酸化得到盐酸美金刚胺。叔丁基氯本身易发生消去反应,一般都是现做现用,操作不便;氯化过程中需要不停添加无水三氯化铝,并且中间体1-氯-3,5-二甲基金刚烷的活性不高,反应转化困难,整个反应对温度要求较苛刻。而且三氯化铝带来的三废比较多,环保压力大。

[0006] 硝化路线:在N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)催化下,1,3-二甲基金刚烷经浓硝酸硝化得到1-硝基-3,5-二甲基金刚烷;再经Pd/C催化氢化还原(或其他催化氢化还原方法)得到美金刚胺;最后与HCl成盐得到盐酸美金刚胺。相较于前面的三个方法,虽然避免使用溴素或三氯化铝,但硝化会产生大量酸性废水,难以处理。催化氢化还原时危险性较大,对设备和操作要求比较高,而且需较长时间的还原(24~72小时)。

[0007] 直接乙酰胺化路线:在叔丁醇、乙腈、浓硫酸存在下,1,3-二甲基金刚烷直接反应生成1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷;再经水解得到美金刚;然后在异丙醇/盐酸溶液中成

盐制得盐酸美金刚。本路线虽然也用到了硫酸,但和硝化比较,污染要小的多。合成步骤少,符合原子经济学,且没有用到溴素,安全环保,有利于实现规模化生产,本次提出的技术方案是在此路线上进行了优化改进,缩短了工艺流程,使得操作更加简单,同时提高了收率,降低了成本。

发明内容

[0008] 本发明目的是为了克服现有技术的不足而提供一种操作方便、工艺简化、收率高、生产成本低、便于工业化生产的盐酸美金刚的制备方法。

[0009] 为达到上述目的,本发明采用了如下技术方案。

[0010] 一种盐酸美金刚的制备方法,包括以下步骤:

步骤一:将1,3-二甲基金刚烷和硫酸混合,得到分层无色液体,冷却到30摄氏度以下;搅拌下滴加乙腈,放热剧烈,控制反应器内部温度为60-65摄氏度或者将1,3-二甲基金刚烷和乙腈混合,冷却到30摄氏度以下,搅拌下滴加硫酸,放热剧烈,控制反应器内部温度为60-65摄氏度;滴加完毕后,控制温度在50-70摄氏度继续反应至1,3-二甲基金刚烷消失,然后冷却至室温,反应液倒入冰水中搅拌淬灭,用有机溶剂萃取三次,合并有机相,经干燥、浓缩后得到白色固体粉末状1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷,直接用于下一步反应;

步骤二:将所述步骤一中得到的1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷和乙二醇混合,依次加入水和氢氧化钠或氢氧化钾固体;搅拌,升温到140-160摄氏度,反应至1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷消失。冷却至室温,反应液倒入冰水中,用有机溶剂萃取三次,合并有机相,并用水洗两次并干燥;有机相用活性炭脱色,得到美金刚胺,有机溶剂直接用于下一步反应;

步骤三:边搅拌边将盐酸缓慢滴加到所述步骤二得到的有机溶剂萃液,产生大量白色固体;滴加完毕后,用冰水降温至10摄氏度以下,继续搅拌30分钟;过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼,干燥得到白色固体,即粗品盐酸美金刚;将粗品用醇在20-25摄氏度溶清,加100g活性炭并搅拌25-30分钟;再过滤,往滤液加入乙酸乙酯,冷却到0-5摄氏度,再经过搅拌、抽滤,固体用冷的乙酸乙酯和醇冲洗并结晶,经真空干燥,得到最终的盐酸美金刚。

[0011] 1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷合成使用的原料为1,3-二甲基金刚烷,乙腈和硫酸,没有使用其他原料或溶剂。

[0012] 美金刚的合成使用的原料是所述步骤一中得到的中间体1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷,以及乙二醇和碱土氢氧化物。

[0013] 所述步骤三中的盐酸还可使用盐酸乙醚或盐酸四氢呋喃替代。

[0014] 所述步骤三中萃取所使用的有机溶剂为正庚烷,石油醚等烷烃类化合物。

[0015] 所述步骤三中的盐酸美金刚结晶时使用的醇为甲醇或乙醇或丙醇或异丙醇。

[0016] 由于上述技术方案的运用,本发明的技术方案在1,3-二甲基金刚烷和乙腈、浓硫酸体系下,直接反应生成粗品1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷;所得粗品不需要纯化,也不需要浓缩去除溶剂,直接用于下一步水解反应;采用乙二醇做溶剂,碱性条件下水解得到粗品美金刚,用正庚烷等烃类溶剂萃取粗品美金刚,直接往萃取液中加入浓盐酸或盐酸的有机溶液,得到美金刚盐酸盐固体,本技术方案的多个步骤中得到的中间物可以直接应用到下一步的反应,不仅具有步骤短、工艺简单和操作方便的有益技术效果,还具有收率高、成本低、便于工业化生产的有益技术效果。

具体实施方式

[0017] 下面结合反应路线及具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0018] 第一步：“酰胺化”

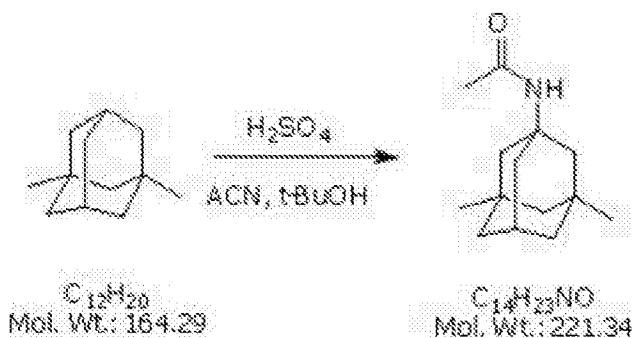


表1: 试验物料表

	分子量	投料量	摩尔比	纯度
1,3-二甲基金刚烷	164	40g	1	
乙腈	41	95g	9	
硫酸	98	235 ml	18	

试验步骤:

- 1) 40 g的1,3-二甲基金刚烷和235ml硫酸混合,得到分层无色液体,冰水冷却到30度以下;
- 2) 搅拌下滴加95g乙腈,放热剧烈,控制体系内部温度最高到不超过75度;
- 3) 滴加完毕后,控制温度在50-70度反应18h,冷却到室温。倒入350ml冰水中,搅拌;
- 4) 用二氯甲烷萃取(100mlX3),合并有机相,经过干燥、浓缩后,得白色固体粉末46-48克。

[0019]

试验结果:

产品批号: 见下表 (Z1-Y00160722, Z1-Y00160725, Z1-Y00160812)

产品外观: 白色粉末

结构确证: 核磁

检测结果: 一致

表2: 第一批Z1-Y00160722

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1,3-二甲基金刚烷	164	201607XXX	40g	1	
乙腈	41	201607XXX	95g	9	
硫酸	98	201607XXX	235 ml	18	
1-乙酰氨基-3,5-二甲基金刚烷	221	Y00160722	46g, 收率 85%		

表3: 第二批Z1-Y00160725

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1,3-二甲基金刚烷	164	201607XXXX	40g	1	
乙醇	41	201607XXXX	94g	9	
硫酸	98	201607XXXX	236 ml	18	
1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷	221	Y00160725	48g 收率 89%		

表4:第三批Z1-Y00160812

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1,3-二甲基金刚烷	164	201607XXXX	40g	1	
乙醇	41	201607XXXX	95g	9	
硫酸	98	201607XXXX	236 ml	18	
1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷	221	Y00160812	48g 收率 89%		

第二步“水解”和第三步“成盐”:

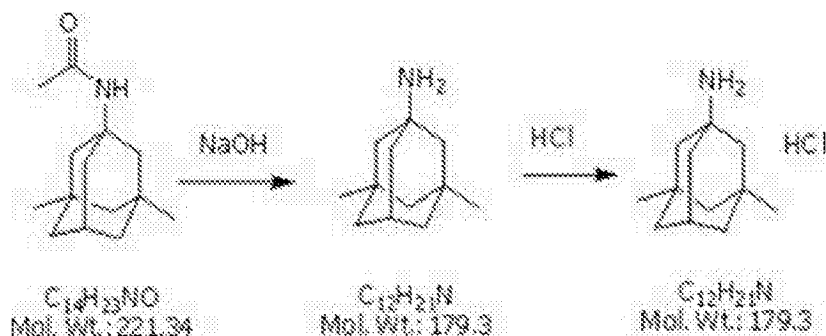


表5:试验物料表

	分子量	投料量	摩尔比	批号
1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷	221	15g		
氢氧化钠	40	15g		
乙二醇		150ml		
水		15ml		
盐酸		7g		

试验步骤1:

- 1) 在圆底烧瓶内,把1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷和乙二醇混合,依次加入15ml水和15g氢氧化钠固体;
- 2) 搅拌,保温在在140-160度反应12-18小时。用气相色谱法检测反应进展至1-乙酰胺基-3,5-二甲基金刚烷反应完毕;
- 3) 冷却,倒入150ml冰水中,用正庚烷萃取100mlX3,合并、水洗、干燥;
- 4) 用活性炭脱色(1g加入到上述300ml萃取液),液体直接用于下一步反应。

[0020] 试验步骤2:

- 1) 搅拌下将7克浓盐酸缓慢滴加到上述萃取液,有大量白色固体产生,滴加完毕后,用

冰水降温至10度以下,继续搅拌30分钟;

2) 过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼;

3) 40度真空干燥;

4) 得到约9-11g白色固体。

[0021] 试验结果:

产品批号:见下表(Y00160822, Y00160824, Y00160908)

产品外观:白色固体

结构确证:核磁,气相色谱法

检测结果:一致

异常情况说明:无

表6:第一批Y00160822

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1-乙酰氨基-3,5-二甲基吡啶	221	Z1-Y00160722	15g	1	
乙二醇	41	201607XX	150ml		
氢氧化钠	98	201607XX	15g	5.5	
水	18	自来水	15ml		
浓盐酸	36.5	201607XX	7g		
粗品盐酸美金刚	215	Y00160822			12g, 收率 82%

表7:第二批Y00160824

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1-乙酰氨基-3,5-二甲基吡啶	221	Z1-Y20160722	15g	1	
乙二醇		201607XXX	150ml		
氢氧化钠	40	201607XXX	15g	5.5	
水	18	自来水	15ml		
浓盐酸	36.5	201607XXX	7g		
粗品盐酸美金刚	215	Y00160824			11.5g, 收率 79%

表8:第三批Y00160908

	分子量	批号	投料量	摩尔比	纯度
1-乙酰胺基-3,5-二甲苯金刚烷	221	Z1-Y20160812	15g	1	
乙二醇	41	201607XXXX	150ml		
氢氧化钠	98	201607XXXX	15g	55	
水	18	自来水	15ml		
浓盐酸	36.5	201607XXXX	7g		
粗品盐酸美金刚	215	Y00160921	11.8g 收率 81%		

将结果粗品盐酸美金刚用醇在20-25摄氏度溶清,加100g活性炭并搅拌25-30分钟;再过滤,往滤液加入乙酸乙酯,冷却到0-5摄氏度,再经过搅拌、抽滤,固体用冷的乙酸乙酯和醇冲洗并结晶,经真空干燥,得到最终的盐酸美金刚。

[0022] 以上仅是本发明的具体应用范例,对本发明的保护范围不构成任何限制。凡采用等同变换或者等效替换而形成的技术方案,均落在本发明权利保护范围之内。