(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101157691 B
(45)授权公告日 2011.01.12

(21)申请号 200710156229.4
(22)申请日 2007.10.18
(73)专利权人 杭州九源基因工程有限公司
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街东 23 号
(72)发明人 金飞 徐飞虎 李辉 孙汉栋
(74)专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有限公司 33100
代理人 徐关寿
(51)Int.Cl.
C07D 453/02(2006.01)
(56)对比文件
US 5202333 A,1993.04.13, 全文.
US 5576434 A,1996.11.19, 全文.
US 5510486 A,1996.04.23, 全文.
刘慧颖. 盐酸帕洛诺司琼合成及质量研究. 中国优秀硕士学位论文全文数据库 4.2007,(4),36-38.
审查员 谢蓉

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

(54)发明名称

一种盐酸帕洛诺司琼的生产工艺

(57)摘要

本发明涉及一种高纯度的盐酸帕洛诺司琼的新的生产工艺。将合成的盐酸帕洛诺司琼粗品溶解后上硅胶层析柱,经多次洗脱后,收集目标组分,目标组分经过重结晶,得到盐酸帕洛诺司琼成品。经 HPLC 检测,产品纯度可达到 99.5%以上,单一杂质在 0.1%以下。新的生产工艺使盐酸帕洛诺司琼收率提高到 20%以上,而根据现有工艺其合成收率只有 6%左右,相比较而言具有显著的进步。

CN 101157691 B

1. 一种盐酸帕洛诺司琼的生产方法，其特征在于：将合成的盐酸帕洛诺司琼粗品溶解后上硅胶层析柱，经多次洗脱后，收集目标组分，目标组分经过重结晶，得到盐酸帕洛诺司琼成品；其中，所述的硅胶柱层析的条件为：

(1) 样品上柱后，先用三氯甲烷将硅胶柱洗至无前峰；

(2) 再用三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 0.1 ～ 2 比例配成的溶液洗脱柱床，以洗去杂质；

(3) 然后以三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 2 ～ 10 比例配成的溶液洗脱，待目标峰出来后，收集洗脱液。

2. 根据权利要求 1 所述的生产方法，其特征在于：用于溶解盐酸帕洛诺司琼粗品的溶剂为甲醇、三氯甲烷或两者的混合溶液。

3. 根据权利要求 2 所述的生产方法，其特征在于：用于溶解盐酸帕洛诺司琼粗品的溶剂为三氯甲烷。

4. 根据权利要求 1 所述的生产方法，其特征在于：硅胶柱层析步骤 (2) 中三氯甲烷：甲醇的比例为 100 ： 1 ～ 1.5。

5. 根据权利要求 1 所述的生产方法，其特征在于：硅胶柱层析步骤 (3) 中三氯甲烷：甲醇的比例为 100 ： 5 ～ 7。

6. 根据权利要求 1 所述的生产方法，其特征在于：可对收集的目标组分进行 HPLC 检测，将盐酸帕洛诺司琼纯度在 95％以上的单管洗脱液进行合并，减压浓缩得固体物。

7. 根据权利要求 1 所述的生产方法，其特征在于：用于重结晶的溶剂为乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇或异丁醇。

8. 根据权利要求 7 所述的生产方法，其特征在于：用于重结晶的溶剂为异丙醇。

9. 根据权利要求 8 所述的生产方法，其特征在于：加热后若有少量不溶解，在异丙醇中加入 0.1-2 倍盐酸帕洛诺司琼固体物重量的水。

10. 根据权利要求 9 所述的生产方法，其特征在于：加热后若有少量不溶解，在异丙醇中加入 0.5-1 倍盐酸帕洛诺司琼固体物重量的水。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的生产方法，其特征在于：重结晶的过程为将收集的目标组分减压浓缩得固体物后，加入适量的重结晶溶剂，加热使其溶解后，继续加热蒸馏出部分液体后，冷却，静置，待晶体析出后过滤、烘干，即得盐酸帕洛诺司琼成品。

12. 根据权利要求 11 所述的生产方法，其特征在于：重结晶的过程为将收集的目标组分减压浓缩得固体物后，加入适量的重结晶溶剂，加热使其溶解后，继续加热蒸馏出溶剂总体积 5％ -40％的液体后，冷却，静置，待晶体析出后过滤、烘干，即得盐酸帕洛诺司琼成品。

13. 根据权利要求 12 所述的生产方法，其特征在于：重结晶的过程为将收集的目标组分减压浓缩得固体物后，加入适量的重结晶溶剂，加热使其溶解后，继续加热蒸馏出溶剂总体积 25％ -35％的液体后，冷却，静置，待晶体析出后过滤、烘干，即得盐酸帕洛诺司琼成品。

一种盐酸帕洛诺司琼的生产工艺

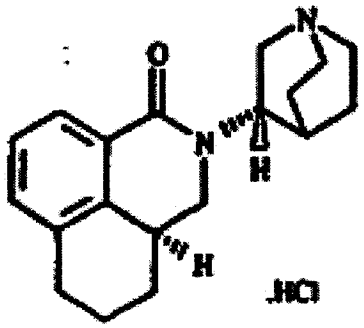
技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域，更具体的说，涉及一种制备高纯度的盐酸帕洛诺司琼的新的生产工艺。

[0002] 发明背景

[0003] 盐酸帕洛诺司琼(Palonosetron hydrochloride，商品名Aloxi)是由瑞士Helsinn公司开发的选择性5-HT3受体拮抗剂，化学名为：(3aS)-2-[(3S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯胼[de]异喹啉盐酸盐，其分子结构式如下。2003年7月25日该产品获美国食品与药物管理局(FDA)批准，用于治疗中度或高度致呕性化疗引发的急性和迟发性恶心呕吐。

[0004]

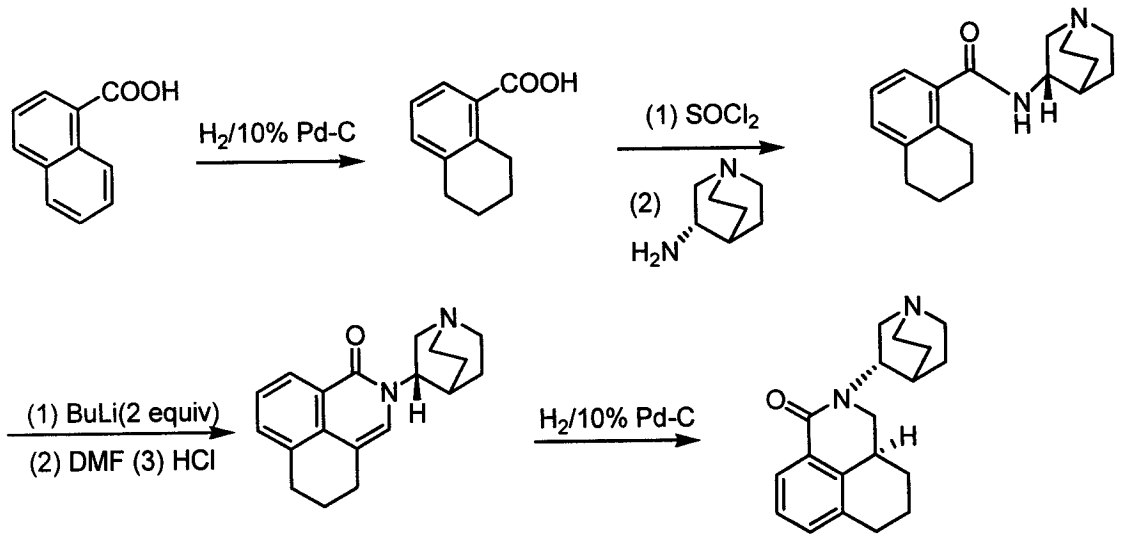


[0005] 盐酸帕洛诺司琼是第4个获批准的5-HT3受体拮抗剂。肿瘤化疗药物之所以引起病人呕吐，是因为化疗药物，尤其是顺铂能引起小肠enterochromaffin细胞释放5-羟色胺，5-羟色胺作用于迷走神经末端的5-HT3受体引起呕吐反应。司琼类药物的作用特点即是与5-羟色胺竞争受体位点，从而减轻病人的呕吐反应。帕洛诺司琼的一个重要特性是半衰期长，约有40个小时，而其它5-HT_3受体拮抗剂的半衰期只有数小时。而且，帕洛诺司琼能选择性的结合到5-HT3受体上，具有较强的亲和性，与受体的亲合力几乎是其它5-HT3拮抗剂的100倍。

[0006] 最早报道盐酸帕洛诺司琼合成的文献是美国专利US5202333，该专利公开了盐酸帕洛诺司琼的制备方法及含盐酸帕洛诺司琼的药用组合物在治疗放化疗引起的呕吐、疼痛、胃肠道紊乱等中的应用。另外在美国专利US5510486中公开了一种新的盐酸帕洛诺司琼的合成工艺。有关盐酸帕洛诺司琼的合成还可参考文献[R.D.Clark et al.，J.Med.Chem.36,2645(1993)]。

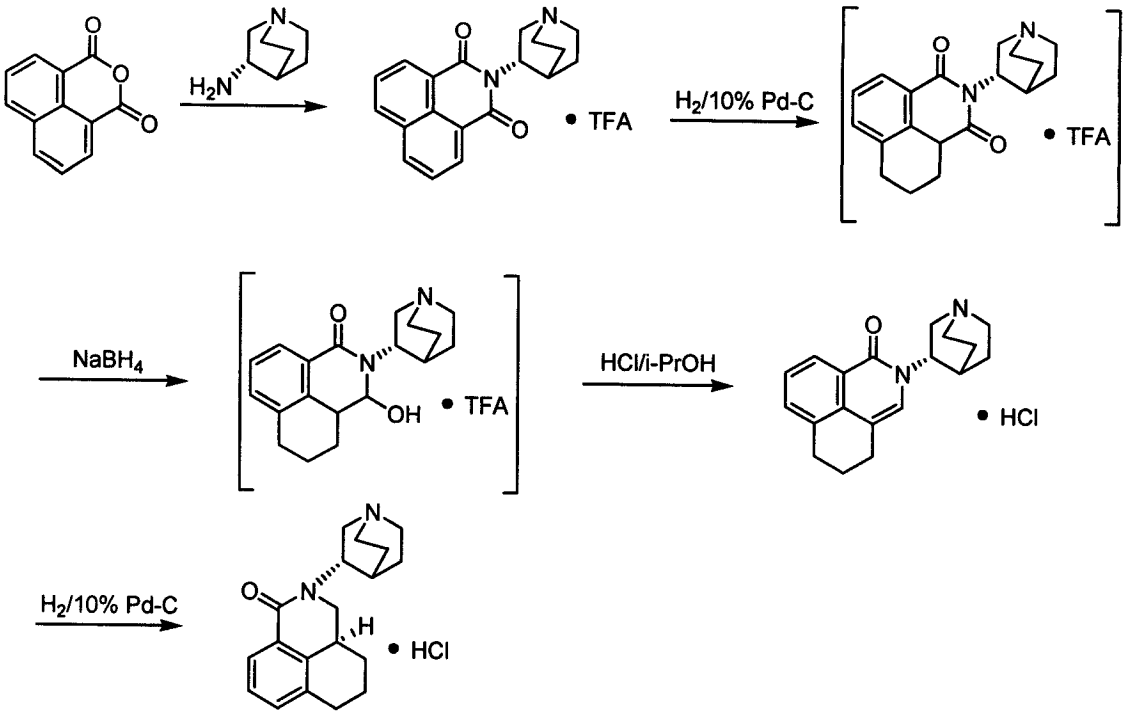
[0007] 现有文献公开了盐酸帕洛诺司琼三种合成工艺，例如路线1以1-萘甲酸为起始原料(SYNTHESIS,1996,7,816-818)，其路线为：

[0008]



[0009] 路线 2 则以 1,8- 萘二甲酸酐为起始原料 (SYNTHESIS,1996,7,816-818),其路线为 :

[0010]



[0011] 路线 3 则为 US5510486 公开的合成工艺,其路线可以参见附图 1。

[0012] 但是,上述工艺各有不足,合成路线 1 氢解和加氢都比较难,氢解时萘甲酸原料中含有的金属容易毒化催化剂,加氢时条件难以控制,反应的选择性不高 ;此路线还要用到丁基锂,这对于工业化生产也是一个障碍。而合成路线 2 此路线也存在加氢时条件难以控制,反应的选择性不高的缺点。

[0013] 路线 3 虽然克服了反应条件难以控制的缺点,其每步反应操作比较简单 (第一步除外),不需要特殊的反应装置,易于工业化生产,合成难度较小。但是,上述公开的盐酸帕洛诺司琼合成工艺存在一个问题。由于盐酸帕洛诺司琼结构有两个手性中心,因此其具有 4 个异构体,分别为 (R, S), (R, R), (S, S) 和 (S, R) 型异构体,其中 (S, S) 型异构体为目标化合物盐酸帕洛诺司琼。因此,根据上述工艺得到的盐酸帕洛诺司琼粗品中存在大部分的

目标化合物盐酸帕洛诺司琼，同时可能存在盐酸帕洛诺司琼其他 3 种异构体中的一种或几种，以及由合成工艺引入的其他相关杂质，需要用异丙醇重结晶方法来除去其他三种异构体和其他杂质。但是这种方法需要多次重结晶来除去杂质，这将导致产品收率降低，总体合成收率大约只有 6％左右。并且，尽管多次重结晶法勉强可以使成品纯度达到 99％左右，但要在此基础上继续提高其纯度非常困难，尤其是将单一杂质控制在 0.1％以下非常困难。而人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 规定，化学原料药的纯度应当在 99.0％以上，单一杂质应控制在 0.1％以下。

[0014] 因此，有必要发展一种新的盐酸帕洛诺司琼生产工艺，以提高其合成收率，并使产品纯度达到 99.0％以上，单一杂质在 0.1％以下。

发明内容

[0015] 本发明的目的是提供一种新的高纯度的盐酸帕洛诺司琼生产工艺。

[0016] 为实现上述目的，本发明采用如下的技术方案，新路线可以参见附图 2。

[0017] 新路线以 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸为起始化合物，这是由于原先路线中由四氢萘合成 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸合成时间长，反应条件苛刻，如要求低温，且反应试剂如正丁基锂极易自燃，对操作要求较高，而且收率低，只有 36％左右。考虑到目前市场上已有 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸出售，因此直接从市场购买，可大大简化操作。并且，原先路线中由四氢萘合成 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸会产生 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸的外消旋体，并在随后的反应中产生光学异构体 N-[1- 氮杂双环 (2.2.2) 辛烷基 -3S- 基]-1,2,3,4- 四氢萘 -1R- 甲酰胺 (参见美国专利 5510486)，需要通过甲苯重结晶来去除 (参见实施例 2)，这将减少至少 50％的收率。而省略了这一结晶过程，将使实施例 2 中化合物 <3> 的收率提高到 80％以上。因此，仅这一调整将可将原先路线总体合成收率提高 4-5 倍以上。

[0018] 将合成的盐酸帕洛诺司琼粗品溶解后上硅胶层析柱，经多次洗脱后，收集目标组分，目标组分经过重结晶，得到盐酸帕洛诺司琼成品。

[0019] 该技术方案中所述的盐酸帕洛诺司琼粗品意指其中存在大部分的目标化合物盐酸帕洛诺司琼，同时可能存在盐酸帕洛诺司琼其他 3 种异构体中的一种或几种，以及由合成工艺引入的其他一些相关杂质。

[0020] 盐酸帕洛诺司琼粗品可溶于甲醇、三氯甲烷或两者的混合溶液中，优选三氯甲烷为其溶剂。

[0021] 上述方法中，所述的硅胶柱层析的条件为 :样品上柱后，先用三氯甲烷将硅胶柱洗至无前峰 ;再用三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 0.1 ～ 2 比例配成的溶液洗脱柱床，优选三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 1 ～ 1.5 比例，以洗去杂质 ;然后以三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 2 ～ 10 比例配成的溶液洗脱，优选三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 5 ～ 7 比例，待目标峰出来后，收集洗脱液。

[0022] 为提高洗脱液的纯度，以利于下一步的重结晶，还可对收集的洗脱液进行 HPLC 检测，将盐酸帕洛诺司琼纯度在 95％以上的单管洗脱液进行合并，减压浓缩得固体物。

[0023] 所获得的含有盐酸帕洛诺司琼的固体物还需要进一步通过重结晶来除去其他异构体和杂质，提高目标化合物纯度。可用于重结晶的溶剂可选用乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇

或异丁醇等，优选异丙醇。将含有盐酸帕洛诺司琼的固体物加入适量的异丙醇，加热使其溶解；若有少量不溶解，还可加入 0.1-2 倍固体物重量的水使之溶解或过滤除去，优选加入 0.5-1 倍固体物重量的水。待固体全部溶解后，继续加热，常压蒸馏出一部分液体（以尽量除去水分），例如总体积的 5% -40%，优选蒸馏出总体积的 25% -35%左右的液体。冷却至室温，再于冰浴中静置。由于盐酸帕洛诺司琼不溶于异丙醇，因此冷却后将形成晶体析出（有关重结晶的过程还可参考美国专利 5510486 实施例 6）。将析出物过滤、烘干，经 HPLC 检测，产品纯度可达到 99.5%以上，单一杂质在 0.1%以下。总反应收率在 20%以上。

[0024] 为继续提高盐酸帕洛诺司琼的纯度，此异丙醇重结晶过程可根据需要重复 1-2 次。

[0025] 采用本工艺制备盐酸帕洛诺司琼可简化操作步骤，优化工艺，提高产品质量，产品纯度达到 99.5%以上，单一杂质在 0.1%以下，高于 ICH 中关于化学原料药纯度的要求。而且最终收率将提高到 20%以上，而根据现有工艺其合成收率只有 6%左右，相比较而言具有显著进步。

附图说明

[0026] 附图 1 为 US5510486 公开的合成工艺路线图

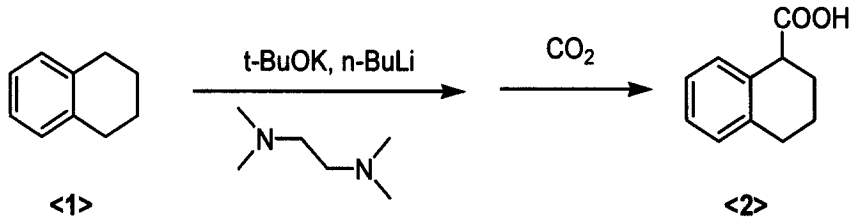
[0027] 附图 2 为本发明改进后的新的盐酸帕洛诺司琼合成工艺路线图

具体实施方式

[0028] 实施例 1 1,2,3,4- 四氢 -1- 萘甲酸的制备

[0029] ①反应式：

[0030]



<1> <2>

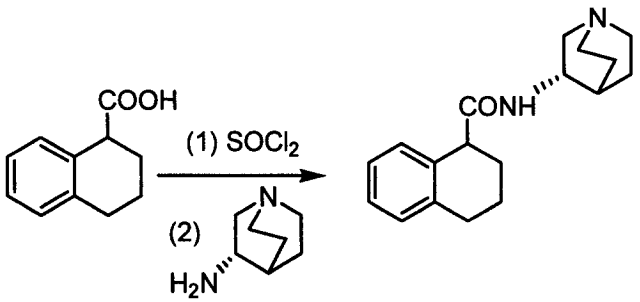
[0031] ②操作方法：

[0032] 在 250ml 的三口烧瓶中，加入 7.4g(66mmol) 叔丁醇钾，抽真空，鼓氮气各三次。然后用针管加入 170ml 正己烷和 7.8ml(52mmol) 四甲基丁二胺，冷却至 -30℃，搅拌 10 分钟，用针管慢慢加入正丁基锂 33ml，滴加完毕，再搅拌 10 分钟后，加入 8.5ml(63mmol) 四氢萘，在 -30℃下，搅拌 30 分钟，再自然升温到室温，通入二氧化碳 30 分钟，然后缓慢加入 120ml 水，分层，取水层用盐酸酸化，再用乙酸乙酯萃取 3 次，合并乙酸乙酯层，水洗，饱和氯化钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，减压回收溶剂，得粗品化合物 <2>4g，收率 36.40%。

[0033] 实施例 2N-[1- 氮杂双环 (2.2.2) 辛烷基 -3S- 基]-1,2,3,4- 四氢萘 -1S- 甲酰胺的制备

[0034] ①反应式：

[0035]



<2> <3>

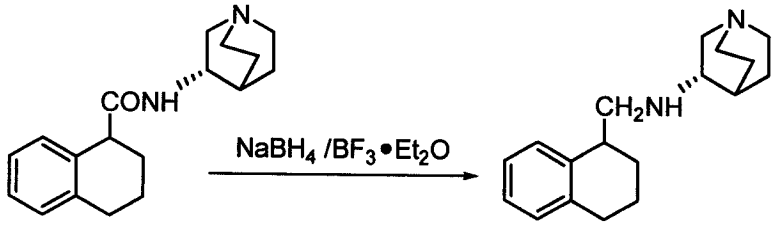
[0036] ②操作方法：

[0037] 在100ml的三口烧瓶中，加入5.81g(33mmol)化合物<2>和50ml甲苯，再加入12ml二氯亚砜。加热至回流，在回流下搅拌反应1小时。反应完毕，蒸馏掉大部分的甲苯，将剩余的甲苯溶液慢慢滴入溶有5.97g(S)-3-氨基奎宁环盐酸盐(30mmol)的乙酸乙酯的溶液(80ml)中，继续在室温下反应3小时。反应结束，加入50%氢氧化钠溶液调pH至碱性。然后用乙酸乙酯萃取2次，合并乙酸乙酯层，用饱和氯化钠溶液洗涤1次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压回收溶剂，得粗产品，粗产品用甲苯重结晶，得化合物<3>3.50g，收率41.08%。

[0038] 实施例3[1-氮杂双环(2.2.2)辛烷基-3S-基]-(1,2,3,4-四氢萘-1S-甲基)胺的制备

[0039] ①反应式：

[0040]



<3> <4>

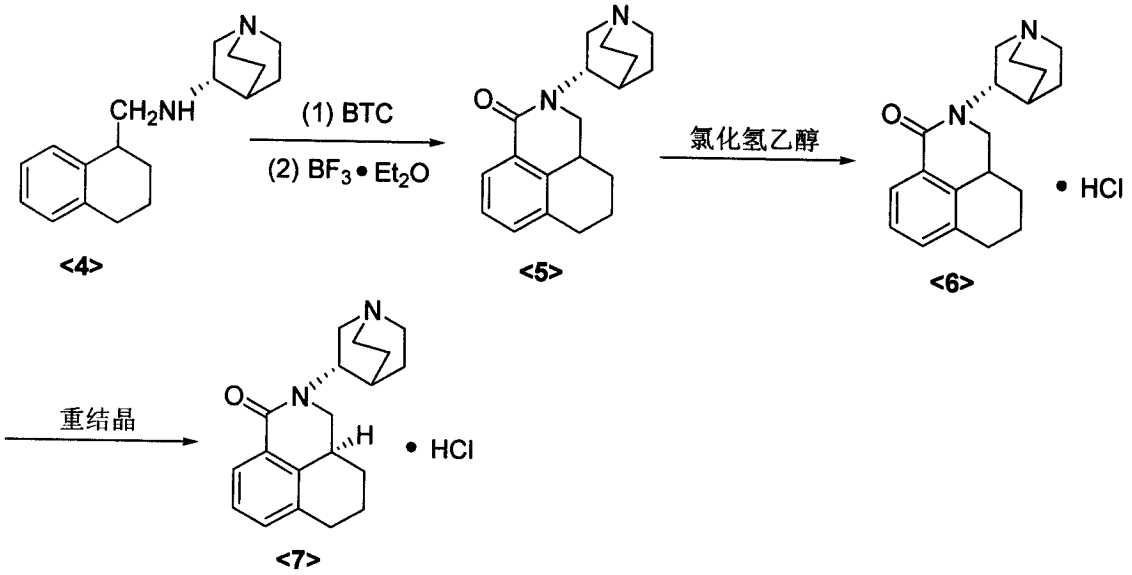
[0041] ②操作方法：

[0042] 在100ml的三口烧瓶中，加入5g(17.6mmol)化合物<3>和100ml四氢呋喃，一次性加入硼氢化钠2.8g(70.4mmol)，在室温下滴加12ml三氟化硼乙醚溶液，然后在室温下搅拌反应1小时，再加热至回流，继续反应2小时。冷却至室温，在冰浴下加入6N盐酸，调pH到1左右后回流2小时。冷却至室温，减压蒸去四氢呋喃，加入50%氢氧化钠溶液调pH至碱性，用氯仿萃取2次，饱和氯化钠溶液洗涤2次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压回收溶剂，得粗品化合物<4>4.70g。

[0043] 实施例4盐酸帕洛诺司琼的制备：

[0044] ①反应式：

[0045]



[0046] ②操作方法：

[0047] 将化合物<4>4.70g(17.4mmol)溶于75ml甲苯中，在冰浴下滴加含5.69g(19.1mmol)三光气的甲苯溶液。在室温下搅拌反应24小时后，加入三氟化硼乙醚6.7ml，回流反应6小时后，冷却至室温，加入25ml2N盐酸和25ml水，回流反应1小时。冷却至室温，分去上层甲苯，下层水溶液用50%氢氧化钠溶液调pH至碱性，用氯仿萃取2次，饱和氯化钠溶液洗涤二次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压回收溶剂，得固体化合物<5>3.88g。化合物<5>中加入40ml异丙醇加热溶解，加入氯化氢的乙醇溶液调pH到1，降至室温后，过滤，得到盐酸帕洛诺司琼粗品化合物<6>。此化合物<6>用异丙醇重结晶3次，得纯品化合物<7>2.37g，该步反应收率为40.5%，总反应收率为6.06%。HPLC含量分析纯度为98.8%。

[0048] 实施例5新方法1制备盐酸帕洛诺司琼

[0049] 根据实施例2-4公开的方法制备盐酸帕洛诺司琼粗品。(S)-1,2,3,4-四氢-1-萘甲酸的投入量为50g，其他试剂可根据实施例2-4公开的数据按比例调整，注意实施例2可省略甲苯重结晶步骤，最后得到53.2g盐酸帕洛诺司琼粗品化合物<6>。称取10g粗品用100ml三氯甲烷溶解后上硅胶柱。样品上柱后，先用三氯甲烷将硅胶柱洗至无前峰，薄板点板查看。再用三氯甲烷：甲醇＝100：0.5比例配成的溶液洗脱2倍柱床体积，以洗去杂质。然后以三氯甲烷：甲醇＝100：5比例配成的溶液洗脱，待目标峰出来后，对收集的洗脱液进行HPLC检测，将盐酸帕洛诺司琼纯度在95%以上的单管洗脱液进行合并，减压浓缩得固体4.8g。加入110ml异丙醇加热溶解，过滤除去未溶解的少量固体，继续加热至沸腾后，冷却至室温，冰浴静置，结晶析出后过滤烘干得纯品4.12g，总反应收率为23.2%。经HPLC检测，产品纯度为99.63%，单一杂质在0.1%以下。

[0050] 实施例6新方法2制备盐酸帕洛诺司琼

[0051] 称取实施例5制备的粗品粗品10g，用100ml三氯甲烷溶解后上硅胶柱。样品上柱后，先用三氯甲烷将硅胶柱洗至无前峰，薄板点板查看。再用三氯甲烷：甲醇＝100：1比例配成的溶液洗脱2倍柱床体积，以洗去杂质。然后以三氯甲烷：甲醇＝100：7比例配成的溶液洗脱，待目标峰出来后，对收集的洗脱液进行HPLC检测，将盐酸帕洛诺司琼纯度在95%以上的单管洗脱液进行合并，减压浓缩得固体5.1g。加入120ml异丙醇和5ml水，加热使之溶解。待固体全部溶解后，继续加热，常压蒸馏出40ml液体后，冷却至室温，冰浴

静置 2 小时，结晶析出后过滤烘干得纯品 4.77g，总反应收率为 26.9％。经 HPLC 检测，产品纯度为 99.71％，单一杂质在 0.1％以下。

[0052] 实施例 7 新方法 3 制备盐酸帕洛诺司琼

[0053] 称取实施例 5 制备的粗品 10g，用 100ml 三氯甲烷溶解后上硅胶柱。样品上柱后，先用三氯甲烷将硅胶柱洗至无前峰，薄板点板查看。再用三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 1.5 比例配成的溶液洗脱 2 倍柱床体积，以洗去杂质。然后以三氯甲烷：甲醇＝ 100 ： 9.5 比例配成的溶液洗脱，待目标峰出来后，对收集的洗脱液进行 HPLC 检测，将盐酸帕洛诺司琼纯度在 95％以上的单管洗脱液进行合并，减压浓缩得固体 4.9g。加入 115ml 异丙醇和 4ml 水，加热使之溶解。待固体全部溶解后，继续加热，常压蒸馏出 36ml 液体后，冷却至室温，冰浴静置 2 小时，结晶析出后过滤烘干得纯品 4.4g，总反应收率为 24.8％。经 HPLC 检测，产品纯度为 99.65％，单一杂质在 0.1％以下。

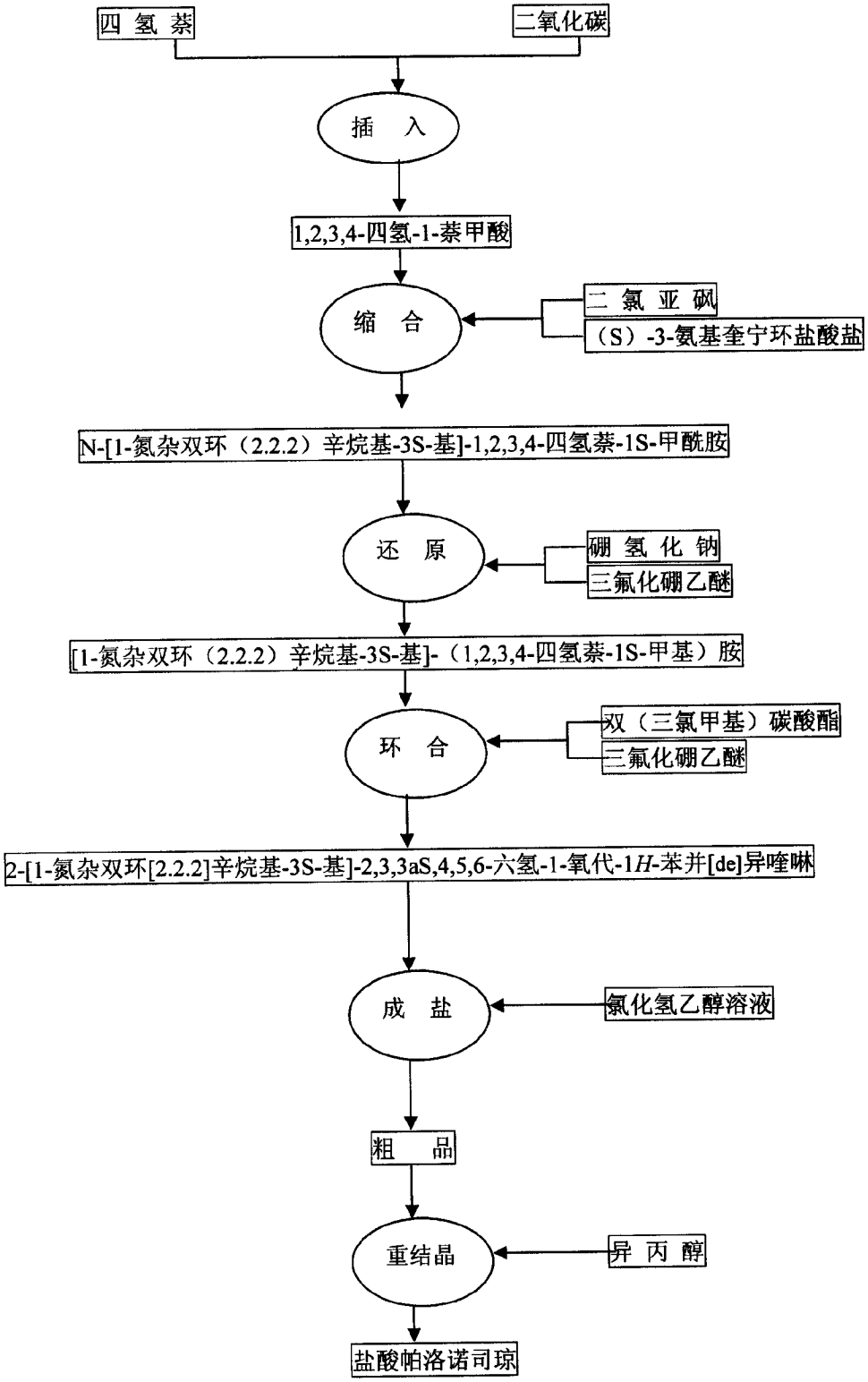

四 氢 萘
二氧化碳
插 入
1,2,3,4-四氢-1-萘甲酸
缩 合
二 氯 亚 砜
（S）-3-氨基奎宁环盐酸盐
N-[1-氮杂双环（2.2.2）辛烷基-3S-基]-1,2,3,4-四氢萘-1S-甲酰胺
还 原
硼 氢 化 钠
三氟化硼乙醚
[1-氮杂双环（2.2.2）辛烷基-3S-基]-（1,2,3,4-四氢萘-1S-甲基）胺
环 合
双（三氯甲基）碳酸酯
三氟化硼乙醚
2-[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基-3S-基]-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯并[de]异喹啉
成 盐
氯化氢乙醇溶液
粗 品
重结晶
异 丙 醇
盐酸帕洛诺司琼

图 1

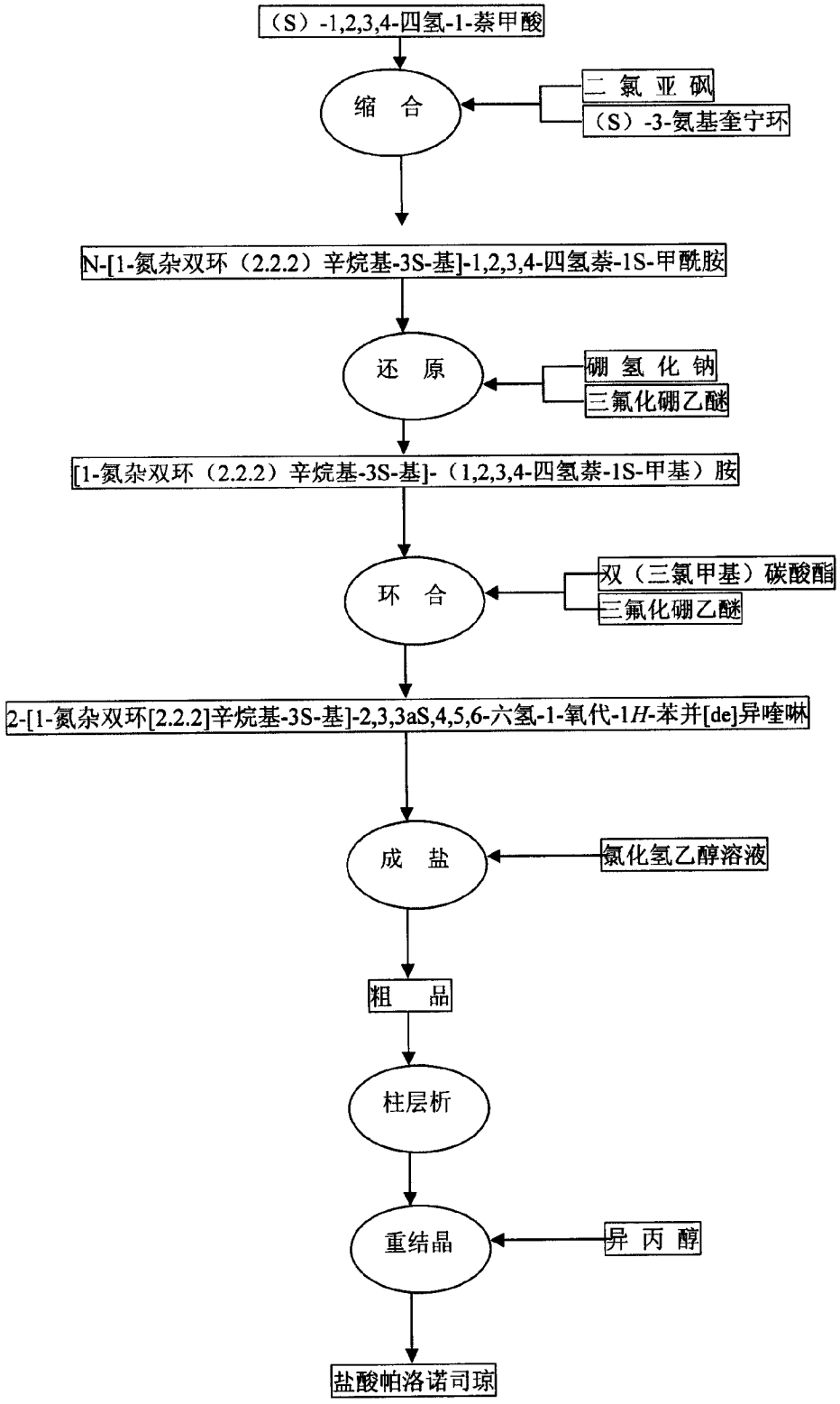

（S）-1,2,3,4-四氢-1-萘甲酸
缩 合
二 氯 亚 砜
（S）-3-氨基奎宁环
N-[1-氮杂双环（2.2.2）辛烷基-3S-基]-1,2,3,4-四氢萘-1S-甲酰胺
还 原
硼 氢 化 钠
三氟化硼乙醚
[1-氮杂双环（2.2.2）辛烷基-3S-基]-（1,2,3,4-四氢萘-1S-甲基）胺
环 合
双（三氯甲基）碳酸酯
三氟化硼乙醚
2-[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基-3S-基]-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯并[de]异喹啉
成 盐
氯化氢乙醇溶液
粗 品
柱层析
重结晶
异 丙 醇
盐酸帕洛诺司琼

图 2